



Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: N18-03
Version: 1.1
Stand: 15.10.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.09.2018

Interne Auftragsnummer:

N18-03

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Dort sind auch die notwendigen Formblätter zu finden. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

Schlagwörter: Mandibuläre Vorverlagerung, Schlafapnoe – Obstruktive, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Mandibular Advancement, Sleep Apnea – Obstructive, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer Unterkieferprotrusionsschiene sowie
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer Unterkieferprotrusionsschiene im Vergleich zu einer Behandlung mittels positiven Atemwegsdrucks über eine Maske (PAP-Therapie)

jeweils bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Fragestellung 1 – Unterkieferprotrusionsschiene (UPS) versus keine Behandlung beziehungsweise Placebobehandlung

Für die Tagesschläfrigkeit ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung. Für die Fatigue ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der UPS im Vergleich zu einer Placebobehandlung.

Hinsichtlich der Endpunkte Schlafqualität, kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz), kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen), depressive Symptomatik, Angstsymptomatik, psychische Symptome und somatische Symptome (Kopfschmerzen), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens, Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der UPS.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität beziehungsweise Gesamtüberleben und kardiovaskuläre Morbidität lagen keine Daten vor.

Zusammenfassend ließ sich in Fragestellung 1 ein Vorteil der UPS hinsichtlich des Leitsymptoms der OSA, Tagesschläfrigkeit, im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlungen ohne Einfluss auf die Kieferposition zeigen. Der Vorteil wird durch die Ergebnisse hinsichtlich anderer patientenrelevanter Endpunkte nicht infrage gestellt.

Fragestellung 2 – UPS versus Positive-Atemwegsdruck(PAP)-Therapie

Für die Tagesschläfrigkeit konnte ein Anhaltspunkt für eine Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

Hinsichtlich der Endpunkte Schlafqualität, kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz), kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen), depressive Symptomatik, Angstsymptomatik, psychische Symptome, Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens, Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche

wegen unerwünschter Ereignisse ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität beziehungsweise Gesamtüberleben, somatische Symptome und kardiovaskuläre Morbidität lagen keine Daten vor.

Zusammenfassend zeigte sich in Fragestellung 2 die UPS der PAP-Therapie hinsichtlich des Leitsymptoms der OSA, Tagesschläfrigkeit, nicht unterlegen, wobei sich zugleich hinsichtlich anderer patientenrelevanter Endpunkte kein relevanter Nachteil der UPS gegenüber der PAP-Therapie zeigte.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	xi
Abbildungsverzeichnis	xv
Abkürzungsverzeichnis	xviii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Methoden	5
4 Ergebnisse	7
4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung	7
4.2 Ergebnisse zu Fragestellung 1 – UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung	7
4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	7
4.2.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte.....	9
4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	12
4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	13
4.2.4.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität bzw. zum Gesamtüberleben.....	13
4.2.4.2 Ergebnisse zur Tagesschläfrigkeit.....	13
4.2.4.3 Ergebnisse zur Schlafqualität.....	15
4.2.4.4 Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz).....	16
4.2.4.5 Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen).....	18
4.2.4.6 Ergebnisse zur depressiven Symptomatik.....	20
4.2.4.7 Ergebnisse zur Angstsymptomatik.....	21
4.2.4.8 Ergebnisse zu psychischen Symptomen.....	21
4.2.4.9 Ergebnisse zu somatischen Symptomen – Kopfschmerzen.....	22
4.2.4.10 Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität.....	23
4.2.4.11 Ergebnisse zur Fatigue.....	23
4.2.4.12 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	24
4.2.4.13 Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben.....	25
4.2.4.14 Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse.....	26
4.2.5 Ergebnisse zum AHI und ODI.....	27
4.3 Ergebnisse zu Fragestellung 2 – UPS versus PAP-Therapie	27
4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	27

4.3.2	Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte	28
4.3.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	31
4.3.4	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	32
4.3.4.1	Ergebnisse zur Gesamtmortalität bzw. Gesamtüberleben	32
4.3.4.2	Ergebnisse zur Tagesschläfrigkeit	32
4.3.4.3	Ergebnisse zur Schlafqualität.....	35
4.3.4.4	Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz).....	36
4.3.4.5	Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen).....	37
4.3.4.6	Ergebnisse zur depressiven Symptomatik.....	39
4.3.4.7	Ergebnisse zur Angstsymptomatik	39
4.3.4.8	Ergebnisse zu psychischen Symptomen	40
4.3.4.9	Ergebnisse zu somatischen Symptomen	40
4.3.4.10	Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität	40
4.3.4.11	Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität	40
4.3.4.12	Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben	42
4.3.4.13	Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	42
4.3.5	Ergebnisse zum AHI und ODI.....	43
4.4	Landkarte der Beleglage.....	43
5	Einordnung des Arbeitsergebnisses	45
6	Fazit.....	48
	Details des Berichts	49
A1	Projektverlauf	49
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts	49
A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....	49
A2	Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....	54
A2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	54
A2.1.1	Population.....	54
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	54
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	54
A2.1.4	Studientypen	55
A2.1.5	Studiendauer	55
A2.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	55
A2.1.7	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	56
A2.2	Umfassende Informationsbeschaffung	56
A2.2.1	Informationsquellen.....	56

A2.2.2	Selektion relevanter Studien.....	57
A2.3	Informationsbewertung und Synthese	58
A2.3.1	Darstellung der Einzelstudien.....	58
A2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	58
A2.3.3	Metaanalysen	59
A2.3.4	Prüfung auf Nichtunterlegenheit	60
A2.3.5	Sensitivitätsanalysen.....	60
A2.3.6	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	60
A2.3.7	Aussagen zur Beleglage.....	61
A3	Details der Ergebnisse	63
A3.1	Umfassende Informationsbeschaffung	63
A3.1.1	Primäre Informationsquellen	63
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	63
A3.1.1.2	Studienregister	64
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	65
A3.1.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	65
A3.1.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken	66
A3.1.2.3	Anhörung	66
A3.1.2.4	Autorenanfragen.....	66
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	68
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	69
A3.2	Ergebnisse zur Fragestellung 1 – UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung	71
A3.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	71
A3.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	71
A3.2.1.2	Angaben zur Operationalisierung extrahierter Endpunkte.....	102
A3.2.1.3	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – Fragestellung 1	108
A3.2.2	Patientenrelevante Endpunkte	108
A3.2.2.1	Endpunkt Gesamtmortalität bzw. Gesamtüberleben.....	108
A3.2.2.2	Endpunkt Tagesschläfrigkeit	109
A3.2.2.3	Endpunkt Schlafqualität.....	118
A3.2.2.4	Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz).....	121
A3.2.2.5	Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen).....	127
A3.2.2.6	Endpunkt depressive Symptomatik.....	131
A3.2.2.7	Endpunkt Angstsymptomatik.....	133
A3.2.2.8	Endpunkt psychische Symptome	134
A3.2.2.9	Endpunkt somatische Symptome – Kopfschmerzen.....	142

A3.2.2.10	Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität	144
A3.2.2.11	Endpunkt Fatigue	144
A3.2.2.12	Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	146
A3.2.2.13	Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben	160
A3.2.2.14	Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	169
A3.2.3	Ergänzende Darstellung des AHI und des ODI.....	171
A3.3	Ergebnisse zur Fragestellung 2 – UPS versus PAP-Therapie	179
A3.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	179
A3.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	179
A3.3.1.2	Angaben zur Operationalisierung extrahierter Endpunkte.....	206
A3.3.1.3	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	210
A3.3.2	Patientenrelevante Endpunkte	210
A3.3.2.1	Endpunkt Gesamtmortalität bzw. Gesamtüberleben.....	210
A3.3.2.2	Endpunkt Tagesschläfrigkeit	210
A3.3.2.3	Endpunkt Schlafqualität.....	218
A3.3.2.4	Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz).....	221
A3.3.2.5	Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen).....	226
A3.3.2.6	Endpunkt depressive Symptomatik.....	230
A3.3.2.7	Endpunkt Angstsymptomatik.....	233
A3.3.2.8	Endpunkt psychische Symptome	234
A3.3.2.9	Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität	238
A3.3.2.10	Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	238
A3.3.2.11	Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben	251
A3.3.2.12	Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	259
A3.3.3	Ergänzende Darstellung des AHI und des ODI.....	262
A4	Kommentare	268
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	268
A4.2	Kritische Reflexion des Vorgehens	269
A4.2.1	Vorgehen hinsichtlich der Endpunkte AHI und ODI	269
A4.2.2	Untersuchung der Nichtunterlegenheit.....	270
A4.2.3	Abhängigkeit von Daten.....	271
A4.2.4	Subgruppenanalysen bezüglich Vergleichsintervention.....	272
A4.3	Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan.....	273
A4.3.1	Fragestellung des Berichts.....	273

A4.3.2	Subgruppenanalysen hinsichtlich anderer Effektmodifikationen wie Schweregrad der Erkrankung, Toleranz der PAP-Therapie und Geschlecht ..	274
A4.3.3	Studien mit Einschlussforderung aus Stellungnahmen	275
A5	Literatur	277
A6	Studienlisten	291
A6.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	291
A6.1.1	Fragestellung 1 – UPS versus keine Behandlung.....	291
A6.1.2	Fragestellung 2 – UPS versus PAP-Therapie	294
A6.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	299
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen.....	300
A6.4	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen.....	307
A7	Suchstrategien	309
A7.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	309
A7.2	Suche in Studienregistern.....	312

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in Fragestellung 1	10
Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in Fragestellung 2	29
Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	44
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	56
Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	62
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	65
Tabelle 7: Übersicht über Autorenanfragen	67
Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung.....	68
Tabelle 9: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse	70
Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	71
Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1)	77
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1)	85
Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)	88
Tabelle 14: Operationalisierung von in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkten (Fragestellung 1)	103
Tabelle 15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 1).....	108
Tabelle 16: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Tagesschläfrigkeit (Fragestellung 1)	109
Tabelle 17: Ergebnisse Endpunkt zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 1)	110
Tabelle 18: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Schlafqualität (Fragestellung 1)	118
Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt Schlafqualität – Pittsburgh Sleep Quality Index (Fragestellung 1)	119
Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt Schlafqualität – Müdigkeit bei Erwachen (Fragestellung 1)	120
Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt Schlafqualität – besserer Schlaf	120
Tabelle 22: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kognitive Leistungsfähigkeit – Vigilanz (Fragestellung 1).....	121
Tabelle 23: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – Psychomotor Vigilance Test (PVT) und Multiple Unprepared Reaction Time (MURT) Test (Fragestellung 1)	122
Tabelle 24: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 1).....	127

Tabelle 25: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 1)	128
Tabelle 26: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: depressive Symptomatik – Beck Depression Inventory (Fragestellung 1)	131
Tabelle 27: Depressive Symptomatik – Beck Depression Inventory (Fragestellung 1)	132
Tabelle 28: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Angstsymptomatik – Beck Anxiety Inventory (Fragestellung 1)	133
Tabelle 29: Ergebnisse zum Endpunkt Angstsymptomatik (Fragestellung 1).....	134
Tabelle 30: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: psychische Symptome (Fragestellung 1)	135
Tabelle 31: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Profile of Mood States (Fragestellung 1)	136
Tabelle 32: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Symptom Checklist-90-Revised (Fragestellung 1).....	139
Tabelle 33: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Einzelfragen zum Wohlbefinden und zur Stimmung (Fragestellung 1).....	142
Tabelle 34: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: somatische Symptome – Kopfschmerzen (Fragestellung 1).....	142
Tabelle 35: Ergebnisse zum Endpunkt somatische Symptome – Kopfschmerzen (Fragestellung 1)	143
Tabelle 36: Ergebnisse zum Endpunkt somatische Symptome – Kopfschmerz vorhanden (Fragestellung 1)	144
Tabelle 37: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Fatigue (Fragestellung 1)	144
Tabelle 38: Tabelle zum Endpunkt Fatigue – Einzelfrage (Fragestellung 1)	145
Tabelle 39: Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue – Modified Fatigue Impact Scale (Fragestellung 1)	146
Tabelle 40: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36.....	147
Tabelle 41: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1)	148
Tabelle 42: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (Fragestellung 1).....	160
Tabelle 43: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 1).....	161
Tabelle 44: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Einzelfragen zu Beeinträchtigungen, Leistungsfähigkeit und Energielevel (Fragestellung 1)	168
Tabelle 45: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Fragestellung 1)	169
Tabelle 46: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Fragestellung 1)	170

Tabelle 47: Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Fragestellung 1)	171
Tabelle 48: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (Fragestellung 1)	172
Tabelle 49: Ergebnisse zum Endpunkt ODI (Fragestellung 1)	176
Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	179
Tabelle 51: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2)	184
Tabelle 52: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2)	191
Tabelle 53: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)	194
Tabelle 54: Operationalisierung von in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkten (Fragestellung 2)	207
Tabelle 55: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2)	210
Tabelle 56: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Tagesschläfrigkeit (Fragestellung 2)	211
Tabelle 57: Ergebnisse zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 2).....	212
Tabelle 58: Ergebnisse zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – Berlin Questionnaire for Sleep Apnea; Frage Tagesmüdigkeit (Fragestellung 2)	218
Tabelle 59: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Schlafqualität (Fragestellung 2)	219
Tabelle 60: Ergebnisse Endpunkt Schlafqualität – Berlin Questionnaire for Sleep Apnea, Einzelfrage Müdigkeit bei Erwachen (Fragestellung 2)	220
Tabelle 61: Ergebnisse Endpunkt Schlafqualität – Pittsburgh Sleep Quality Index, Komponenten subjektive Schlafqualität und Schlafstörungen (Fragestellung 2)	221
Tabelle 62: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) (Fragestellung 2)	222
Tabelle 63: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – Psychomotor Vigilance Test (Fragestellung 2).....	223
Tabelle 64: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – SteerClear (Fragestellung 2).....	224
Tabelle 65: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – AusEd Driving (Fragestellung 2)	225
Tabelle 66: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 2).....	227
Tabelle 67: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 2)	228
Tabelle 68: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: depressive Symptomatik (Fragestellung 2).....	231
Tabelle 69: Ergebnisse zum Endpunkt depressive Symptomatik – Beck Depression Inventory (Fragestellung 2).....	231
Tabelle 70: Ergebnisse zu den Endpunkten depressive Symptomatik und Angstsymptomatik – Hospital Anxiety and Depression Scale (Fragestellung 2)	232

Tabelle 71: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Angstsymptomatik (Fragestellung 2)	233
Tabelle 72: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: psychische Symptome (Fragestellung 2)	234
Tabelle 73: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Symptom Checklist-90- Revised (Fragestellung 2).....	235
Tabelle 74: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Profile of Mood States (Fragestellung 2)	237
Tabelle 75: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragestellung 2)	238
Tabelle 76: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Short Form- 36 Health Survey (SF-36) (Fragestellung 2)	239
Tabelle 77: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Nottingham Health Profile (Fragestellung 2)	247
Tabelle 78: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (Fragestellung 2).....	252
Tabelle 79: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 2).....	252
Tabelle 80: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 2).....	259
Tabelle 81: Ergebnisse Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 2)	260
Tabelle 82: Ergebnisse zum Endpunkt Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Fragestellung 2)	261
Tabelle 83: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (Fragestellung 2)	262
Tabelle 84: Ergebnisse zum Endpunkt ODI (Fragestellung 2)	266

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	64
Abbildung 2: ESS Gesamtanalyse; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1).....	113
Abbildung 3: ESS; Subgruppenanalyse bezüglich Schientyp; Effekt Hedges' g (Fragestellung 1)	114
Abbildung 4: ESS; Subgruppenanalyse bezüglich Schweregrad der OSA; Effekt Hedges' g (Fragestellung 1)	115
Abbildung 5: ESS; Subgruppenanalyse hinsichtlich PAP-Toleranz; Effekt Hedges' g (Fragestellung 1)	116
Abbildung 6: ESS; Subgruppenanalyse hinsichtlich Vergleichsintervention; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)	117
Abbildung 7: ESS; Subgruppe mit Vergleich UPS versus keine Behandlung; Effekt Hedges' g (Fragestellung 1)	117
Abbildung 8: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) – Auslassungsfehler; Godoy 2017 erste Messung; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1).....	124
Abbildung 9: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) – Auslassungsfehler; Godoy 2017 letzte Messung; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)	125
Abbildung 10: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) – Fehlstarts; Godoy erste Messung; Effekt Hedges' g (Fragestellung 1)	125
Abbildung 11: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) – Fehlstarts; Godoy letzte Messung; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)	126
Abbildung 12: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) und Multiple Unprepared Reaction Time (MURT) – Reaktionszeit; Godoy erste Messung; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)	126
Abbildung 13: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) und Multiple Unprepared Reaction Time (MURT) – Reaktionszeit; Godoy letzte Messung; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)	127
Abbildung 14: Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) – Trail Making Test B; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)	130
Abbildung 15: Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) – Zahlenspanne rückwärts; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)	130
Abbildung 16: Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) – FAS-Test / COWAT; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)	131
Abbildung 17: Depressive Symptomatik; Effekt Hedges' g (Fragestellung 1)	133
Abbildung 18: Psychische Symptome – Profile of Mood States; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)	139
Abbildung 19: SF-36 – körperlicher Summenscore; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)....	157
Abbildung 20: SF-36 – psychischer Summenscore; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)	157

Abbildung 21: SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)	157
Abbildung 22: SF-36 – Vitalität; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1).....	158
Abbildung 23: SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)	158
Abbildung 24: SF-36 – körperliche Schmerzen; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1).....	158
Abbildung 25: SF-36 – soziale Funktionsfähigkeit, Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)....	159
Abbildung 26: SF-36 – psychisches Wohlbefinden; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)....	159
Abbildung 27: SF-36 – körperliche Rollenfunktion; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1) ...	159
Abbildung 28: SF-36 – emotionale Rollenfunktion; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)....	160
Abbildung 29: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ); Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)	167
Abbildung 30: AHI; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1).....	176
Abbildung 31: ODI; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1).....	178
Abbildung 32: ESS Gesamtanalyse; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2).....	214
Abbildung 33: ESS Gesamtanalyse – Sensitivitätsanalyse. Cross-over-Studien mit Berücksichtigung der Abhängigkeit, wo vorhanden. Bei Cross-over-Studien ohne Berücksichtigung der Abhängigkeit wurde eine Korrelation von 0,85 angenommen. Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)	215
Abbildung 34: ESS Gesamtanalyse – Sensitivitätsanalyse. Cross-over-Studien ohne Berücksichtigung der Abhängigkeit selbst bei Studien, bei denen dies ursprünglich von den Studienautoren durchgeführt worden war oder möglich war. Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)	215
Abbildung 35: ESS – Subgruppenanalyse bezüglich des Schientyps (Fragestellung 2)....	216
Abbildung 36: ESS – Subgruppenanalyse bezüglich des Schweregrads der OSA (Fragestellung 2)	217
Abbildung 37: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) mit Phillips 2013 „Lapses“; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)	226
Abbildung 38: Kognitive Leistungsfähigkeit – Vigilanz mit Phillips 2013 „Crashes“; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)	226
Abbildung 39: Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) – Trail Making Test B; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)	230
Abbildung 40: Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) – Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT) 2000 ms und 2400 ms; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2).....	230
Abbildung 41: Depressive Symptomatik – Beck Depression Inventory (BDI) und Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2).....	233
Abbildung 42: Angstsymptomatik – Beck Anxiety Inventory (BAI) und Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2).....	234
Abbildung 43:SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS); Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)	248

Abbildung 44: SF-36 – psychischer Summenscore (MCS); Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)	248
Abbildung 45: SF-36 – Veränderung des Gesundheitszustandes; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)	248
Abbildung 46: SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)	249
Abbildung 47: SF-36 – Vitalität und Nottingham Health Profile (NHP): Energieverlust; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)	249
Abbildung 48: SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit und Nottingham Health Profile (NHP): körperliche Mobilität; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)	249
Abbildung 49: SF-36 – körperliche Schmerzen und Nottingham Health Profile (NHP): Schmerz; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)	250
Abbildung 50: SF-36 – soziale Funktionsfähigkeit und Nottingham Health Profile (NHP): soziale Isolation; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)	250
Abbildung 51: SF-36 – psychisches Wohlbefinden und Nottingham Health Profile (NHP): emotionale Reaktionen; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)	250
Abbildung 52: SF-36 – körperliche Rollenfunktion; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) ...	251
Abbildung 53: SF-36 – emotionale Rollenfunktion; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)	251
Abbildung 54: Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)	259
Abbildung 55: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)	261
Abbildung 56: AHI Gesamtanalyse; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)	265
Abbildung 57: ODI Gesamtanalyse; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)	267

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
BAI	Beck Anxiety Inventory
BDI	Beck Depression Inventory
BQ	Berlin Questionnaire for Sleep Apnea (Berliner Fragebogen)
COWAT	Controlled Oral Word Association Task
CPAP	Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EDS	Excessive Daytime Sleepiness (exzessive Tagesschläfrigkeit)
EEG	Elektroenzephalografie
EMG	Elektromyografie
EOG	Elektrookulografie
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FOSQ	Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (Fragebogen zur Erfassung der funktionsspezifischen Lebensqualität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
ICSD	International Classification of Sleep Disorders (Internationale Klassifikation von Schlafstörungen)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mental Component Summary
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MMU	maxillomandibuläre Umstellungsosteotomie
MURT	Multiple Unprepared Reaction Time
MWD	Mittelwertdifferenz
nCPAP	nasal Continuous positive Airway Pressure (nasaler kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)
NHP	Nottingham Health Profile
ODI	Oxygen Desaturation Index (Sauerstoffentsättigungsindex)
OSA	obstruktive Schlafapnoe
PAP	Positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck)
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Task
PCS	Physical Component Summary

Abkürzung	Bedeutung
PG	Polygrafie
POMS	Profile of Mood States
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index (Pittsburgh Schlafqualitätsindex)
PSG	Polysomnografie
PVT	Psychomotor Vigilance Test
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCL-90-R	Symptom Checklist-90-Revised
SF-36	36-Item Short-Form Health Survey
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik
UPS	Unterkieferprotrusionsschiene
WSCS	Wisconsin Sleep Cohort Study

1 Hintergrund

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) zeichnet sich durch eine wiederkehrende Obstruktion (Einengung bis Kollaps) des oberen Atemwegs während des Schlafs aus. Die Erschlaffung der Muskulatur während des Schlafs führt bei Vorliegen zusätzlicher Faktoren zu einer Einengung des oberen Atemwegs bis hin zu einem zeitweiligen Atemwegsverschluss, da der Atemweg bei entsprechend disponierten Patientinnen und Patienten im Schlaf nicht mehr entgegen dem negativen Druck, der bei der Einatmung entsteht, offen gehalten werden kann. Wichtige ursächliche Faktoren sind hierbei sowohl funktioneller (z. B. eingeschränkte reflektorische Aktivität der Muskulatur des Schlundes, Umverteilung der Körperflüssigkeit bei Wechsel der Körperlage vom Stehen zum Liegen, Instabilität der Steuerung der Atemtätigkeit) als auch anatomischer Natur (z. B. Rücklagerung von Unterkiefer und Zunge insbesondere in Rückenlage, Engstellen am oberen Atemweg beispielsweise durch eine Retrognathie, eine Hyperplasie der Tonsillen oder eine Septumdeviation – oder Fetteinlagerungen im Pharynxbereich bei Adipositas) [1-5].

Die OSA ist gekennzeichnet durch einen verminderten Atemluftstrom (Hypopnoe), Atempausen (Apnoen) sowie eine erhöhte Atemanstrengung bei Verlegung des oberen Atemwegs und erhaltener Atemtätigkeit. Die erhöhte Atemanstrengung führt regelhaft zu einer zentralnervösen Aktivierung (Arousal / Weckreaktion), die das respiratorische Ereignis terminiert. Die Arousals geschehen oft unbemerkt von der oder von dem Betroffenen. Eine OSA geht darüber hinaus häufig mit lautem Schnarchen einher [6,7].

Die OSA führt zu Schlaffragmentierung und damit häufig zu einem nicht erholsamen Schlaf und infolgedessen unter anderem zu Erschöpfung [8], Tagesschläfrigkeit als ein Leitsymptom [1,2], unfreiwilligem Einschlafen [1], zu Einbußen der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie zu erhöhter Unfallhäufigkeit [9,10]. Eine unbehandelte OSA wird mit Bluthochdruck, kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt und Schlaganfall und einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht [1].

Zu den Risikofaktoren einer OSA zählen entsprechend den bereits dargestellten ursächlichen Faktoren unter anderem die Adipositas [11-13], bestimmte kraniofaziale Gegebenheiten wie eine posteriore Lage des Unterkiefers, vergrößerte Tonsillen [11,14], Rauchen [15], in schwächerem Maße Menopause [16,17] sowie ein familiär gehäuftes Auftreten der OSA (Familienanamnese) [18,19].

Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) als ein Parameter zur Feststellung einer OSA und zur Bestimmung ihrer Schweregrade gilt als eines der wichtigsten diagnostischen Parameter [1]. Er gibt die durchschnittliche Anzahl von Apnoen, Hypopnoen und Arousals pro Stunde Schlaf an. Eine OSA liegt laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) und in Anlehnung an die Kriterien der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-3) dann vor, wenn der AHI mehr als 15 Ereignisse (Dauer jeweils ≥ 10 Sekunden) je Stunde Schlafzeit beziehungsweise Aufzeichnungszeit beträgt (AHI > 15).

[hier und im Folgenden ist mit den Zahlenangaben zum AHI immer der AHI pro Stunde gemeint, also hier beispielsweise ein AHI von mehr als 15 pro Stunde] oder wenn ein $AHI \geq 5$ vorliegt und zusätzlich klinische Symptome (z. B. Tagesschläfrigkeit) oder eine relevante Komorbidität bestehen. Die Atmungsstörung darf hierbei nicht durch eine andere Schlafstörung oder medizinische Erkrankung oder durch Medikamente oder andere Substanzen erklärbar sein [1].

Bis zu einem $AHI = 15$ gilt eine OSA hierbei als leicht, ab einem $AHI > 15$ als mittelschwer und ab einem $AHI > 30$ als schwer [1], wobei der Schweregrad nicht allein an der Anzahl der respiratorischen Ereignisse festgemacht werden kann, sondern auch die Symptomatik und die Komorbiditäten der Patientin oder des Patienten berücksichtigen sollte [1,2].

Die Prävalenz der OSA ist abhängig von Geschlecht und Alter, sie ist höher bei Männern und nimmt mit zunehmendem Alter der Personen zu [2]. In der Publikation von Young et al. 1993 wurden die Prävalenzen für die USA basierend auf den Daten der prospektiven, 1988 gestarteten Wisconsin Sleep Cohort Study (WSCS) publiziert. Hierbei lag bei 30- bis 60-jährigen Teilnehmerinnen und Teilnehmern die Prävalenz für einen $AHI \geq 15$ für die Frauen bei 4 % und für die Männer bei 9,1 % [20]. Die Schweizer Kohortenstudie HypnoLaus aus dem Jahre 2015 [21], die im Zeitraum von 2009 bis 2013 Patientinnen und Patienten im Alter von 35 bis 75 Jahren untersuchte, deutet mit Prävalenzwerten für die leichte bis schwere OSA von 83,8 % (Männer) und 60,8 % (Frauen) und für die mittelgradige bis schwere OSA von 49,7 % (Männer) und 23,4 % (Frauen) auf eine höhere Prävalenz der OSA in der Bevölkerung hin.

Ein Grund für den allgemein beobachteten Anstieg der Prävalenz liegt möglicherweise darin, dass sich im Laufe der Jahre die Messtechniken verbessert und die Definitionen für die verschiedenen respiratorischen Ereignisse geändert haben, die Grenzwerte jedoch gleich geblieben sind [2]. Die Prävalenz scheint außerdem durch den im Laufe der Zeit steigenden Anteil an adipösen Patientinnen und Patienten in der Bevölkerung zuzunehmen [11-13].

Die Diagnostik einer OSA erfolgt gemäß G-BA-Richtlinie stufenweise [22]. Die Stufe 1 basiert auf einer fragebogengestützten Anamnese. In Stufe 2 folgt eine klinische Untersuchung, besonders hinsichtlich Stoffwechselerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Ventilationsstörungen und neurologischen sowie psychiatrischen Krankheiten. Bei Verdacht auf eine OSA erfolgt dann als 3. Stufe eine differenzialdiagnostische Abklärung durch eine kardiorespiratorische Polygrafie (PG). Die PG ist eine ambulante Untersuchung, üblicherweise in der heimischen Umgebung der oder des Betroffenen. Hierbei werden unter anderem Atmung, Sauerstoffgehalt des Blutes, Herzfrequenz beziehungsweise Pulsfrequenz und Körperlage registriert. Eine kardiorespiratorische Polysomnografie (PSG) (Stufe 4) erfolgt nur, wenn Untersuchungen der Stufen 1 bis 3 nicht hinreichend klären können, ob eine Beatmungstherapie mittels positiven Atemwegsdrucks (PAP), beispielsweise mittels kontinuierlichen PAP (CPAP), notwendig ist [22]. Bei der PSG werden zusätzlich zu den Untersuchungen der PG noch eine Elektroenzephalografie (EEG), eine Elektromyografie (EMG) und eine Elektrokulografie (EOG) durchgeführt. Die PSG findet in der Regel im Schlaflabor statt.

Die Art der Therapie einer OSA ist unter anderem vom Schweregrad der Erkrankung und von den ursächlichen Faktoren abhängig [4]. Bei leichter OSA können konservative Maßnahmen wie Gewichtsreduktion, schlafhygienische Maßnahmen (kein Alkohol, kein Rauchen etc.) oder eine Lagetherapie (Vermeidung des Schlafes in Rückenlage) ausreichend sein [4]. Mit zunehmendem Schweregrad kommt die (C)PAP-Therapie als Standardtherapie zur Anwendung. Hierbei werden durch eine Positivdruckbeatmung die Atemwege offen gehalten [1].

Eine leichte bis mittelgradige OSA kann gemäß Leitlinie auch mithilfe einer Unterkieferprotrusionsschiene (UPS) therapiert werden, die während des Schlafs getragen wird [1]. Durch dieses intraorale Gerät werden der Unterkiefer, die Zunge und weitere Strukturen nach vorne positioniert. Hierdurch sollen die Atemwege durch eine Erweiterung des Pharynxlumens mechanisch offen gehalten werden [3,23]. Diese Methode wird meist gut toleriert und von den Patientinnen und Patienten gegenüber der PAP-Therapie oft bevorzugt. Sie wird bei schwerer OSA bisher im Allgemeinen nur im Falle einer Unverträglichkeit oder Intoleranz der PAP-Therapie eingesetzt [1,24]. Es werden individuell nach Abdruck angefertigte Schienen [25] von Schienen aus thermoplastischem Material unterschieden, die nach Erwärmen im Wasserbad im erweichten Zustand auf die Zahnreihen aufgesetzt und bei Einnahme einer geeigneten Protrusion dem Biss angepasst werden (sogenannte Boil-and-Bite-Schienen) [26,27]. Darüber hinaus werden als Monoblock hergestellte Schienen von geteilten Schienen unterschieden, die häufig auch später noch hinsichtlich des Unterkieferprotrusionsgrads nachadjustiert werden können [28,29]. Voraussetzung für die Anwendung einer UPS ist ein ausreichender Zahnstatus der Erkrankten, das Fehlen von Kontraindikationen wie z. B. vorbestehende Erkrankungen oder Funktionsstörungen der Kiefergelenke und eine ausreichende Unterkieferprotrusion [2].

Andere Therapieansätze bestehen aus operativen Verfahren wie z. B. der Entfernung hyperplastischer Tonsillen [30], häufig gemeinsam mit einer Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) [31], der Stimulation des N. hypoglossus mittels Zungenschrittmacherimplantat [1,30] oder der maxillomandibulären Umstellungsosteotomie (MMU) [1,32]. Die UPPP und MMU kommen hierbei eher bei mittelgradiger bis schwerer OSA zur Anwendung. Darüber hinaus ist eine Kombination mehrerer Therapieverfahren einschließlich der Gewichtsreduktion und der Lagetherapie möglich [1]. Eine medikamentöse Therapie der OSA wird laut S3-Leitlinie der DGSM nicht empfohlen [1].

2 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer Unterkieferprotrusionsschiene sowie
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer Unterkieferprotrusionsschiene im Vergleich zu einer Behandlung mittels positiven Atemwegsdrucks über eine Maske (PAP-Therapie)

jeweils bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Vergleichsgruppe sollten hierbei begleitende konservative Therapiemaßnahmen in gleicher Weise angewandt werden.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten erwachsene Patientinnen und Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. Die Behandlungsbedürftigkeit ergibt sich aus der Diagnose einer obstruktiven Schlafapnoe. Die Prüfintervention bildete die Unterkieferprotrusionsschiene. Als Vergleichsintervention galt

- keine Behandlung beziehungsweise Behandlung mit einem Placebo,
- die PAP-Therapie.

In der Interventionsgruppe als auch in der Vergleichsgruppe sollten begleitende konservative Therapiemaßnahmen in gleicher Weise angewandt werden.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität, insbesondere
 - Schlafqualität (zum Beispiel Schwere der Schlafstörung im Sinne eines nicht erholsamen Schlafs),
 - Tagesschläfrigkeit einschließlich durch Tagesschläfrigkeit ausgelöste Selbst- oder Fremdgefährdung,
 - kognitive Leistungsfähigkeit,
 - psychische, insbesondere affektive Symptome,
 - somatische Symptome, insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse (zum Beispiel Herzinfarkt, Schlaganfall), Symptome bei Herzinsuffizienz und respiratorischer Insuffizienz, Symptome eines Hypertonus sowie Kopfschmerzen,
 - therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben,
- unerwünschte Ereignisse.

Ergänzend wurden der AHI und der Sauerstoffsättigungsindex (ODI) betrachtet. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf dieser Basis jedoch nicht ergeben.

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Interventionsdauer sollte 1 Woche nicht unterschreiten.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel

erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, vom G-BA übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 3 Personen unabhängig voneinander. Die Ergebnisse der Selektion wurden nach der Volltextbewertung zusammengefasst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Darüber hinaus wurde für die Fragestellung 2, UPS versus PAP-Therapie, hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit als ein Leitsymptom der OSA eine Prüfung auf Nichtunterlegenheit durchgeführt. In der Literatur wird beschrieben, dass die UPS von vielen Patientinnen und Patienten gegenüber der PAP-Therapie bevorzugt wird, weil Letztere oft in höherem Maße als störend und unangenehm und die UPS darüber hinaus als leichter anzuwenden empfunden wird [1,33,34]. Eine Nichtunterlegenheit der UPS gegenüber der PAP-Therapie hinsichtlich Tagesschläfrigkeit kann als Vorteil betrachtet werden, sofern bezüglich anderer patientenrelevanter Endpunkte kein relevanter Nachteil gegenüber der PAP-Therapie auftritt. Für andere Endpunkte erfolgte keine Prüfung auf Nichtunterlegenheit.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte 34 randomisierte kontrollierte Studien als relevant für die beiden Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung. Es wurden insgesamt 8 laufende und 1 geplante Studie identifiziert. Des Weiteren wurden insgesamt 5 Studien mit unklarem Status und 3 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Die letzte Suche fand am 28.11.2018 statt.

Bei den eingeschlossenen Studien gab es 4 Studien mit mehr als 2 Behandlungsarmen, die relevante Vergleiche für beide Fragestellungen dieses Berichts beinhalteten und daher in der Nutzenbewertung bei beiden Fragestellungen aufgeführt sind (Aarab 2011 [35], Barnes 2004 [36], Dal-Fabbro 2014 [25], und Lam 2007 [28]).

4.2 Ergebnisse zu Fragestellung 1 – UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung

4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

In Fragestellung 1 wurden insgesamt 21 Studien eingeschlossen, davon gingen 18 Studien mit Ergebnissen in die Nutzenbewertung ein. Die Ergebnisse von 3 Studien gingen aufgrund nicht verwertbarer Daten nicht in die Nutzenbewertung ein: Bei diesen Studien war der Lost-to-Follow-up-Anteil der Patientinnen und Patienten zu hoch (Blanco 2005 [37]), der Unterschied der Lost-to-Follow-up-Anteile der beiden Interventionsgruppen betrug mehr als 15 Prozentpunkte (Hans 1997 [38]) oder der Patientenfluss und die Messzeitpunkte blieben unklar (Marklund 2016 [39]). Die folgenden Angaben gelten für die 18 Studien mit verwertbaren Daten.

11 Studien hatten 2 Studienarme, 6 Studien hatten 3 Studienarme und 1 Studie hatte 4 Studienarme. Innerhalb der 2-armigen Studien wurde jeweils eine UPS mit Placebo verglichen. Dabei wurde in 9 Studien eine Placeboschiene, in 2 Studien eine Gaumenplatte in der Kontrollgruppe eingesetzt. Innerhalb der 3-armigen Studien wurde in 3 Studien eine UPS mit PAP-Therapie und Placebo verglichen. In 1 Studie wurde eine UPS verglichen mit PAP-Therapie und konservativen Behandlungsmaßnahmen, die im UPS- und dem PAP-Therapie-Studienarm als Begleitbehandlung durchgeführt wurden. In 1 Studie wurde eine UPS mit Placebo und keiner Behandlung verglichen. In einer weiteren 3-armigen Studie wurden 2 verschiedene UPS mit keiner Behandlung verglichen. In der 4-armigen Studie wurden 3 verschiedene UPS mit keiner Behandlung verglichen.

Bei 7 Studien handelte es sich um ein Parallelgruppendesign, bei 11 Studien um ein Cross-over-Design. Zum Zeitraum der Studiendurchführung ließen sich für 12 Studien den verfügbaren Dokumenten keine Angaben entnehmen. Die Studien mit Angaben zum Durchführungszeitraum wurden zwischen 2003 und 2016 durchgeführt. Es wurden zwischen 6 und 150

Patientinnen und Patienten randomisiert, insgesamt über alle 18 Studien hinweg 1088 Patientinnen und Patienten.

In 16 Studien wurden individuell hergestellte UPS eingesetzt und in 1 Studie in einem Studienarm eine individuell hergestellte Schiene und in einem weiteren Studienarm eine Boil-and-Bite-Schiene (in 1 Studie wurden zur Herstellungsart der Schiene keine Angaben gemacht). In 11 Studien wurden zweiteilige Schienen, in 5 Studien einteilige Schienen und in 1 Studie sowohl ein- als auch zweiteilige Schienen verwendet; in 1 Studie wurden zum Schientypus keine Angaben gemacht. Die Behandlungsdauern betragen zwischen 1 Woche und 18 Monaten.

In allen Studien mit Ausnahme der Studie Godoy 2017 [40] wurden Patientinnen und Patienten mit einer OSA eingeschlossen, die aufgrund eines AHI- oder Respiratory-Disturbance-Index-Befunds diagnostiziert worden war. Bei Godoy 2017 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem Upper Airway Resistance Syndrom (UARS) eingeschlossen, das inzwischen zur OSA gezählt wird. Vor dem Hintergrund der Einschlusskriterien bei Godoy 2017 (u. a. RDI > 5 und / oder Atemflusslimitation > 30 % der gesamten Schlafzeit; zudem ESS \geq 10 und / oder MFIS \geq 38) erfüllen die Patientinnen und Patienten die Kriterien einer OSA gemäß ICSD-3. Bei 15 Studien war der AHI Bestandteil der Einschlusskriterien. 2 Studien definierten bezüglich des AHI lediglich obere Grenzen für den Einschluss: Bei einer dieser Studien handelte es sich um Godoy 2017 [40] mit der Grenze AHI \leq 5. Bei der anderen Studie handelte es sich um Marklund 2015 [41,42]: In Marklund 2015 wurden neben Patientinnen und Patienten mit leichter bis mittelgradiger OSA, für die die Grenze AHI < 30 galt, auch Patientinnen und Patienten mit einem AHI < 5 eingeschlossen. In beiden Studienarmen betrug der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem AHI < 5 jedoch jeweils < 20 %. 6 Studien definierten sowohl eine untere Grenze bezüglich des AHI (davon alle mit der Grenze AHI \geq 5) als auch eine obere Grenze (3 Studien AHI < 30 oder \leq 30, 1 Studie AHI \leq 40, 2 Studien AHI \leq 45). 7 Studien definierten bezüglich des AHI lediglich eine untere Grenze für den Einschluss (3 Studien AHI > 5 oder \geq 5, 2 Studien AHI \geq 10, 1 Studie AHI \geq 20, 1 Studie AHI \geq 30).

Für 4 Studien gab es Angaben darüber, warum die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine PAP-Therapie erhielten: In 2 Studien wurde berichtet, dass die Patientinnen und Patienten eine PAP-Therapie ablehnten oder eine UPS-Therapie bevorzugten (Bloch 2000 [43], Petri 2008 [44]). In 1 Studie wurde berichtet, dass die Patientinnen und Patienten eine PAP-Therapie nicht tolerierten (Gagnadoux 2017 [45,46]). In 1 Studie wurde berichtet, dass eine PAP-Therapie abgelehnt wurde, nicht toleriert wurde oder nicht erforderlich war (TOMADO [47,48]). In weiteren 4 Studien (Aarab 2011 [35,49-51], Barnes 2004 [36], Dal-Fabbro 2014 [25], Lam 2007 [28]) wurde die PAP-Therapie in einem dritten Studienarm angewandt. Für die restlichen 10 Studien in Fragestellung 1 gab es keine Angaben zu den Gründen für die Nichtdurchführung einer PAP-Therapie.

4.2.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 16 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden, aus 2 Studien lagen verwertbare Daten nur zu den nicht patientenrelevanten Endpunkten AHI (Teixeira 2013 [52]) und ODI (Sjöholm 1994 [53]) vor. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. In 4 Studien wurden Daten zur Schlafqualität berichtet, diese waren jedoch nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. In jeweils einer weiteren Studie wurden nicht verwertbare Daten zu den Endpunkten Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet. Zu den Endpunkten Schlafqualität, Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität gab es jedoch aus anderen Studien verwertbare Daten. Zu den Endpunkten Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität wurden in keiner Studie Daten berichtet.

Zu dem nicht patientenrelevanten Endpunkt AHI lieferten 17 Studien Daten, zum nicht patientenrelevanten Endpunkt ODI lieferten 4 Studien Daten.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in Fragestellung 1

Studie	Endpunkte														
	Mortalität		Morbidität										LQ		
	Gesamtmortalität/ Gesamtüberleben	Schlafqualität	Tagesschläfrigkeit	Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz)	Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)	Depressive Symptomatik	Angstsymptomatik	Psychische Symptome	Fatigue	Somatische Symptome (Kopfschmerzen)	Kardiovaskuläre Morbidität	SUE	Abbruch wegen UE	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ)
Aarab 2010	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	-	-
Aarab 2011	-	○	-	-	-	-	-	●	-	-	-	○	○	○	-
Andrén 2013	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Barnes 2004	-	○	●	●	●	●	-	●	-	-	-	○	○	●	●
Bloch 2000	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	○	-	-	●
Dal-Fabbro 2014	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	-	-
Durán-Cantolla 2015	-	●	●	-	-	-	-	●	-	-	-	●	-	-	-
Gagnadoux 2017	-	-	●	-	-	-	-	-	●	-	-	○	○	-	-
Godoy 2017	-	●	●	●	-	●	●	-	●	-	-	○	●	-	●
Gotsopoulos 2002	-	○	●	-	●	●	-	●	-	-	-	○	-	-	-
Johnston 2002	-	●	●	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	-	-
Lam 2007	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	○	●	●	-
Marklund 2015	-	○	●	●	-	-	-	-	○	●	-	○	○	●	●
Mehta 2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	●	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in Fragestellung 1 (Fortsetzung)

Studie	Endpunkte														
	Mortalität	Morbidität												LQ	
	Gesamtmortalität/ Gesamtüberleben	Schlafqualität	Tagesschläfrigkeit	Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz)	Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)	Depressive Symptomatik	Angstsymptomatik	Psychische Symptome	Fatigue	Somatische Symptome (Kopfschmerzen)	Kardiovaskuläre Morbidität	SUE	Abbruch wegen UE	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ)
Petri 2008	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	○	●	●	-
Sjöholm 1994 ^a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-
Teixeira 2013 ^b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOMADO	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	●	●	●

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
 ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.
 -: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) oder der Endpunkt wurde nicht erhoben.
 a: Verwertbare Daten lagen nur zum nicht patientenrelevanten Endpunkt ODI vor.
 b: Verwertbare Daten lagen nur zum nicht patientenrelevanten Endpunkt AHI vor.
 FOSQ: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (Fragebogen zur Erfassung der funktionsspezifischen Lebensqualität); LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität;
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Die Studien Andrén 2013, Bloch 2000, Gagnadoux 2017, Godoy 2017, Gotsopoulos 2002 und Lam 2007 [28,40,43,45,54,55] wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet, da unklar blieb, ob eine Verdeckung der Gruppenzuteilung stattgefunden hatte. Bei den Studien Aarab 2010, Dal-Fabbro 2014, Johnston 2002 und Mehta 2001 [25,56-58] war neben der unklaren Verdeckung der Gruppenzuteilung zudem unklar, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde. Diese 4 Studien wurden folglich auch mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet.

Die Studie Dur n-Cantolla 2015 [59] wurde mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet, da der Patientenfluss ab Randomisierung und das Vorliegen einer ergebnisunabhngigen Berichterstattung als unklar bewertet wurden.

Daneben konnten auf Endpunktebene weitere verzerrende Aspekte vorliegen.

Aufgrund des als hoch bewerteten Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde bei diesen 11 Studien das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als hoch bewertet.

Die Studien Aarab 2011 [35,49-51], Barnes 2004 [36], Marklund 2015 [41,42], Petri 2008 [44] und TOMADO [47,48] wurden mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Tagesschläfrigkeit wurde für die Studie Petri 2008 [44] als hoch bewertet, weil das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde. Für den Vergleich UPS vs. keine Behandlung bzw. Placebobehandlung war zudem die Verblindung der Endpunkterheber nicht gegeben (patientenberichteter Endpunkt).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde für die Studien Petri 2008 und TOMADO [47,48] aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips als hoch bewertet. Bei TOMADO und für den Vergleich UPS vs. keine Behandlung bei Petri 2008 war zudem die Verblindung der Endpunkterheber nicht gegeben (patientenberichteter Endpunkt). Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Aktivitäten des täglichen Lebens sowie zur Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben wurde für die Studie TOMADO aufgrund einer fehlenden Verblindung (patientenberichteter Endpunkt) und der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips als hoch bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den übrigen patientenberichteten Endpunkten in der Studie TOMADO sowie der Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten in den Studien Barnes 2004 und Marklund 2015 wurde aufgrund einer fehlenden oder unklaren Verblindung der Endpunkterheber (patientenberichteter Endpunkt) als hoch bewertet.

Das Verzerrungspotenzial für alle übrigen Endpunkte der Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet.

4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.2.4.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität bzw. zum Gesamtüberleben

Zur Gesamtmortalität bzw. zum Gesamtüberleben lagen keine Ergebnisse vor. Somit konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung abgeleitet werden.

4.2.4.2 Ergebnisse zur Tagesschläfrigkeit

Ergebnisse zur Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen für die Epworth Sleepiness Scale (ESS) Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 14 Studien vor. Es wurden bei den folgenden Evidenzsynthesen die Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen zum ESS standardisiert und im Weiteren mit Hedges' g in die jeweiligen Metaanalysen aufgenommen.

Die Studie Andrén 2013 berichtete zwar als Ergebnis zur ESS, dass ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der UPS im Vergleich zur Placebobehandlung vorlag ($p < 0,006$), da aber bei den Werten zum Nachbeobachtungszeitpunkt die Streuungsmaße fehlten, konnte diese Studie nicht in die qualitative Zusammenfassung eingeschlossen werden.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der übrigen 13 Studien war aufgrund bedeutsamer Heterogenität nicht möglich ($p = 0,034$, $I^2 = 46,1\%$). Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Da nur bei 4 der 13 Studien ein statistisch signifikanter Effekt vorlag (siehe Allgemeine Methoden 5.0 [60, S. 184]), das Gesamtgewicht dieser Studien weniger als 50 % betrug und das Prädiktionsintervall den Nulleffekt einschloss, lagen keine gleichgerichteten Effekte vor. Es ergab sich also für die ESS kein Anhaltspunkt für einen Effekt der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung.

Andere Ergebnisse zur Tagesschläfrigkeit lagen nicht vor. Somit konnte für die Tagesschläfrigkeit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung abgeleitet werden.

Subgruppenanalysen zur ESS

Subgruppenanalyse bezüglich des Schientyps

Bei den eingeschlossenen Studien wurde für die Tagesschläfrigkeit (ESS) hinsichtlich des Schientyps (Boil-and-Bite-Schiene versus individuell angefertigte Schiene) als potenzieller Effektmodifikator auf Interaktion getestet.

Der Test auf Interaktion bezüglich des Schientyps zeigte keine statistische Signifikanz ($p = 0,857$).

Subgruppenanalyse bezüglich des Schweregrads der OSA

Bei den eingeschlossenen Studien wurde für die Tagesschläfrigkeit (ESS) hinsichtlich des Schweregrads der OSA als potenzieller Effektmodifikator auf Interaktion getestet.

Im Falle des Schweregrades der OSA erlaubte jedoch die Datenlage nicht die geplante Unterscheidung zwischen Studien mit Personen mit leichter und Studien mit Personen mit mittelgradiger OSA, sondern nur zwischen Studien mit Personen mit leichter bis mittelgradiger OSA versus Studien mit Personen mit schwerer OSA versus Studien mit Personen mit gemischten oder unklaren Schweregraden der OSA.

Der Test auf Interaktion bezüglich des Schweregrads der OSA zeigte keine statistische Signifikanz ($p = 0,835$).

Subgruppenanalyse bezüglich Toleranz gegenüber PAP-Therapie

Bei den eingeschlossenen Studien wurde für die Tagesschläfrigkeit (ESS) hinsichtlich der Toleranz der Patientinnen und Patienten gegenüber einer PAP-Therapie als potenzieller Effektmodifikator auf Interaktion getestet.

Der Test auf Interaktion bezüglich der PAP-Toleranz zeigte keine statistische Signifikanz ($p = 0,506$).

Subgruppenanalyse bezüglich der Vergleichsintervention

Für die Tagesschläfrigkeit (ESS) wurde hinsichtlich der Intervention in der Kontrollgruppe als potenzieller Effektmodifikator auf Interaktion getestet. Hierbei wurde unterschieden zwischen

- keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf Unterkieferposition (das heißt, ohne erwartbare therapeutische Wirkung),
- Placebobehandlung mit Schiene (zum Beispiel ausschließlich Oberkieferteil oder Unterkieferteil einer 2-teiligen UPS oder Bruxismusschiene) und
- Placebobehandlung mit UPS ohne Protrusion („inaktive Schiene“).

Diese Unterscheidung ist angezeigt, da Placeboschienen, die zur vertikalen Bisshebung [61] oder zur Muskelrelaxierung führen, schon einen Effekt bewirken können und da der durch eine inaktive UPS erzwungene Kieferschluss möglicherweise ebenfalls schon einen Effekt bewirken kann [61].

Der Test auf Interaktion bezüglich des Schientyps zeigte statistische Signifikanz ($p = 0,003$).

Da zur Bewertung des Effekts einer UPS der Vergleich der UPS mit keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition oder Okklusion am aussagekräftigsten erschien, erfolgte anschließend eine Betrachtung der Subgruppe UPS versus keine Behandlung, basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung.

Aufgrund bedeutsamer Heterogenität beim Vergleich UPS versus keine Behandlung ($p = 0,011$, $I^2 = 66,3\%$) erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Die Effektschätzer aller Studien dieser Subgruppe zeigten in dieselbe Richtung, zugunsten der UPS. Der Anteil der Studien mit statistisch signifikantem Effekt entsprach mit 48,9 % des Gesamtgewichts fast dem geforderten Minimum für gleichgerichtete Effekte von 50 %. Darüber hinaus waren in 2 Studien mit mehr als 2 Behandlungsarmen (Bloch 2000 und TOMADO) jeweils 2 Studienarme für die Interventionsgruppe relevant. Die Daten zu der jeweils zweiten untersuchten Schiene fehlten jedoch in der qualitativen Zusammenfassung. Deswegen wurden als Sensitivitätsanalyse bei den beiden Studien zusätzlich die Ergebnisse zur jeweils anderen Schiene zur Gesamtauswertung herangezogen. Hier ergab sich dann für einen Anteil von 61,3 % des Gesamtgewichts der Studien ein statistisch signifikanter und zugleich klinisch relevanter Effekt, es lagen somit gleichgerichtete Effekte vor. Da jedoch das Prädiktionsintervall den Nulleffekt überdeckte und nicht alle Studien statistisch signifikante Ergebnisse derselben Effektrichtung aufwiesen, lagen nur mäßig gleichgerichtete Effekte vor. Somit konnte für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit, untersucht mittels ESS, ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden.

Für die Subgruppe UPS versus Placebo ergab sich ein statistisch signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Effekt zugunsten der UPS (Hedges' g [95 %-KI]; p -Wert: $-0,35$ [$-0,68$; $-0,02$]; $0,042$).

Für die Subgruppe UPS versus inaktive Schiene ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (Hedges' g [95 %-KI]; p -Wert: $0,14$ [$-0,66$; $0,94$]; $0,535$).

Bezüglich weiterer Faktoren ermöglichte die Datenlage keine Prüfung auf Effektmodifikation.

Nutzaussage zur Tagesschläfrigkeit

Für die Tagesschläfrigkeit lagen nur Ergebnisse für die ESS vor. In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlungen ohne Einfluss auf die Kieferposition abgeleitet werden.

4.2.4.3 Ergebnisse zur Schlafqualität

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen verwertbare Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit für die Schlafqualität aus 3 Studien vor, als Komponente 1 (subjektive Schlafqualität) und Komponente 5 (Schlafstörungen) des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) der Studie Godoy 2017, einmal erhoben als eine Einzelfrage zur Müdigkeit bei Erwachsenen (Johnston 2002) und einmal erhoben als Einzelfrage, ob der Schlaf durch die UPS-Therapie besser geworden sei (Durán-Cantolla 2015). Es wurden die Ergebnisse der Zeitpunkte 1,5 Jahre (Godoy 2017), 4 bis 6 Wochen (Johnston 2002) bzw. 12 Wochen (Durán-Cantolla 2015) dargestellt. Aufgrund der Unterschiedlichkeit der Erhebungsverfahren erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse.

Es ergab sich weder ein statistisch signifikanter Effekt für Komponente 1 des PSQI (Mittelwertdifferenz [MWD] [95 %-KI]; p-Wert: -0,20 [-1,77; 1,37]; 0,796) noch für die Komponente 5 des PSQI (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 0,1 [-1,02; 1,22]; 0,857) noch für die Müdigkeit bei Erwachsenen (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 0,58 [-0,11; 1,27]; 0,094). Bezüglich der Frage nach besserem Schlaf ergab sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten der Therapie mit UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung (OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,53 [1,37; 9,10]; 0,008).

Nutzaussage zum Endpunkt Schlafqualität

Alle Instrumente wurden mit gleichem Gewicht für die Nutzenableitung herangezogen. Bezüglich der Frage nach besserem Schlaf ergab sich nur bei einer Einzelfrage ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung, basierend auf einer Studie mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit (Durán-Cantolla 2015). Die Ergebnisse von 3 weiteren Fragen aus 2 weiteren Studien zeigen jedoch keinen statistisch signifikanten Effekt. Da sich der einzige beobachtete Effekt zum Zeitpunkt 12 Wochen zeigte, jedoch kein Effekt zu einem früheren oder späteren Zeitpunkt, kann auch nicht von einer zeitlichen Abhängigkeit der Effekte (im Sinne von allein kurzfristigen oder langfristigen Effekten) ausgegangen werden. Vor diesem Hintergrund und da nur bei 1 von insgesamt 4 Operationalisierungen ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Effekt auftrat, ergab sich in der Gesamtschau für die Schlafqualität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung.

4.2.4.4 Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz)

Für die kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) lagen Daten zu Auslassungsfehlern und Fehlstarts bezüglich des Psychomotor Vigilance Tests (PVT) aus 2 Studien vor (Barnes 2004 und Godoy 2017) und Daten zur Reaktionszeit bezüglich des PVT aus 1 Studie (Godoy 2017) sowie bezüglich des Multiple Unprepared Reaction Time (MURT) Tests aus ebenfalls 1 Studie (Marklund 2015). Die verschiedenen Auswertungsarten (Auslassungsfehler, Fehlstarts und Reaktionszeit) wurden nicht metaanalytisch zusammengefasst, sondern getrennt betrachtet.

Ergebnisse zum Psychomotor Vigilance Test – Auslassungsfehler

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Barnes 2004) und mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus ebenfalls 1 Studie (Godoy 2017) für die kognitive Leistungsfähigkeit zum PVT bezüglich der Auslassungsfehler vor.

Aus der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit, Barnes 2004, ließ sich nichts ableiten, da kein statistisch signifikanter Effekt vorlag.

Es wurde anschließend die Studie mit der mäßigen Ergebnissicherheit, Godoy 2017, hinzugezogen, und es erfolgte eine Betrachtung der Ergebnisse aus beiden Studien gemeinsam.

In diesem Fall wurde eine metaanalytische Auswertung basierend auf einem Modell mit festen Effekten durchgeführt. In der Studie Godoy 2017 wurden im Laufe des Tages 5 Messungen vorgenommen. Da keine der 5 Messungen als aussagekräftigste ermittelt werden konnte und sich bei mehreren Variablen die Werte über die 5 Messungen monoton veränderten, wurden für die Nutzenbewertung die erste und die letzte Messung des Tages in die Analyse miteinbezogen.

Bei der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien mit der ersten Messung aus Godoy 2017 ergab sich ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis nicht statistisch signifikant war (Hedges' g [95 %-KI]; p -Wert: $-0,15$ [$-0,40$; $0,09$]; $0,207$). Bei der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien mit der letzten Messung aus Godoy 2017 ergab sich ebenfalls ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis ebenfalls nicht statistisch signifikant war (Hedges' g [95 %-KI]; p -Wert: $-0,15$ [$-0,39$; $0,09$]; $0,220$).

Ergebnisse zum Psychomotor Vigilance Test – Fehlstarts

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Barnes 2004) und mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 weiteren Studie (Godoy 2017) für die kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz), gemessen mittels des PVT, bezüglich der Auswertung Fehlstarts vor.

Aus der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit Barnes 2004 ließ sich nichts ableiten, da kein statistisch signifikanter Effekt vorlag.

Wie bei den Ergebnissen zum Psychomotor Vigilance Test (Auslassungsfehler) erfolgte anschließend eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus Barnes 2004 und Godoy 2017 (Modell mit festen Effekten, Verwendung der ersten und der letzten Messung des Tages aus Godoy 2017). Bei der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien mit der ersten Messung aus Godoy 2017 ergab sich ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis nicht statistisch signifikant war (Hedges' g [95 %-KI]; p -Wert: $-0,02$ [$-0,26$; $0,22$]; $0,869$). Bei der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien mit der letzten Messung aus Godoy 2017 ergab sich ebenfalls ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis ebenfalls nicht statistisch signifikant war (Hedges' g [95 %-KI]; p -Wert: $-0,02$ [$-0,26$; $0,22$]; $0,890$).

Ergebnisse zur Reaktionszeit

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen bezüglich des Aspekts der Reaktionszeit des Endpunkts kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Marklund 2015), gemessen mittels des MURT Tests, und mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Godoy 2017), erfasst mittels des PVT, vor.

Aus der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit Marklund 2015 ließ sich nichts ableiten, da kein statistisch signifikanter Effekt vorlag.

Analog zum Vorgehen beim Psychomotor Vigilance Test (Auslassungsfehler) erfolgte anschließend eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus Marklund 2015 und Godoy 2017 (Modell mit festen Effekten, Verwendung der ersten und der letzten Messung des Tages aus Godoy 2017). Bei der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien mit der ersten Messung aus Godoy 2017 ergab sich ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis nicht statistisch signifikant war (Hedges' g [95 %-KI]; p -Wert: $-0,12$ [$-0,48$; $0,24$]; $0,518$). Bei der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien mit der letzten Messung aus Godoy 2017 ergab sich ebenfalls ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis ebenfalls nicht statistisch signifikant war (Hedges' g [95 %-KI]; p -Wert: $-0,12$ [$-0,48$; $0,23$]; $0,501$).

Nutzaussage zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz)

Alle Instrumente und alle Auswertungsarten (Auslassungsfehler, Fehlstarts und Reaktionszeit) wurden mit gleichem Gewicht für die Nutzenableitung herangezogen. Da sich bei keinem der Instrumente ein statistisch signifikanter Effekt ergab, konnte auch in der Gesamtschau für die kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung abgeleitet werden.

4.2.4.5 Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)

Für die kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) lagen Daten zur Zahlenspanne rückwärts, zum Trail Making Test B und zum FAS-Test (Eigennamen des Wortflüssigkeitstests) bzw. Controlled Oral Word Association Task (COWAT) aus 2 Studien vor (Barnes 2004 und Gotsopoulos 2002). Außerdem lagen Daten zum Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT) mit 2 Auswertungsarten aus 1 Studie (Barnes 2004) vor. Aufgrund der Unterschiedlichkeit der Erhebungsverfahren erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse unterschiedlicher Instrumente.

Ergebnisse zum Trail Making Test B

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen für die kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) für die Auswertung des Trail Making Test B Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Barnes 2004) und Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus ebenfalls 1 Studie (Gotsopoulos 2002) vor.

Aus der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit Barnes 2004 ließ sich nichts ableiten, da kein statistisch signifikanter Effekt vorlag.

Es wurde anschließend die Studie mit der mäßigen Ergebnissicherheit, Gotsopoulos 2002, hinzugezogen, und es erfolgte eine Betrachtung der Ergebnisse aus beiden Studien gemeinsam. In diesem Fall wurde eine metaanalytische Auswertung basierend auf einem Modell mit festen Effekten durchgeführt.

Bei der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien ergab sich ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis nicht statistisch signifikant war (Hedges' g [95 %-KI], p -Wert: $0,02$; [$-0,18$; $0,22$]; $0,878$).

Ergebnisse zum Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen für die kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) für die Auswertung des PASAT Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Barnes 2004) mit 2 Auswertungsarten (Interstimulusintervall von 1,2 und 2,4 Sekunden) vor.

Bei der Einzelauswertung der Studie Barnes 2004 zum PASAT mit dem Interstimulusintervall von 1,2 Sekunden ergab sich ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Effekt zugunsten der UPS (MD [95 %-KI], p-Wert: -0,80; [-1,01; -0,59]; < 0,001; Hedges' g [95 %-KI]: -1,01; [-1,29; -0,74]).

Bei der Einzelauswertung der Studie Barnes 2004 zum PASAT mit dem Interstimulusintervall von 2,4 Sekunden ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (MD [95 %-KI], p-Wert: 0,00; [-0,28; 0,28], > 0,999; Hedges' g [95 %-KI]: 0,00; [-0,26; 0,26]).

Ergebnisse zur Zahlenspanne rückwärts

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen für die kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) mit der Auswertung der Zahlenspanne rückwärts Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Barnes 2004) und Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus ebenfalls 1 Studie (Gotsopoulos 2002) vor.

Aus der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit Barnes 2004 ließ sich nichts ableiten, da kein statistisch signifikanter Effekt vorlag.

Es wurde anschließend die Studie mit der mäßigen Ergebnissicherheit, Gotsopoulos 2002, hinzugezogen, und es erfolgte eine Betrachtung der Ergebnisse aus beiden Studien gemeinsam. In diesem Fall wurde eine metaanalytische Auswertung basierend auf einem Modell mit festen Effekten durchgeführt.

Bei der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien ergab sich ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis nicht statistisch signifikant war (Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,08 [-0,28; 0,12]; 0,436).

Ergebnisse zum FAS-Test / Controlled Oral Word Association Task (COWAT)

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen für die kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) bezüglich der Auswertung FAS-Test / COWAT Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Barnes 2004) und Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus ebenfalls 1 Studie (Gotsopoulos 2002) vor.

Aus der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit Barnes 2004 ließ sich nichts ableiten, da kein statistisch signifikanter Effekt vorlag.

Es wurde anschließend die Studie mit der mäßigen Ergebnissicherheit, Gotsopoulos 2002, hinzugezogen, und es erfolgte eine Betrachtung der Ergebnisse aus beiden Studien gemeinsam. In diesem Fall wurde eine metaanalytische Auswertung basierend auf einem Modell mit festen Effekten durchgeführt.

Bei der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien ergab sich ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis nicht statistisch signifikant war (Hedges' g [95 %-KI]; p -Wert: 0,03 [-0,17; 0,23]; 0,739).

Nutzaussage zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)

Alle Instrumente zur kognitiven Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) wurden mit gleichem Gewicht für die Nutzenableitung herangezogen. Dabei ergab sich ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Effekt der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung nur bezüglich des PASAT mit einem Stimulusintervall von 1,2 Sekunden, basierend auf einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (Barnes 2004), und somit ein Hinweis auf einen Nutzen der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung für dieses Instrument.

Die Ergebnisse bezüglich der anderen Operationalisierung des PASAT oder bezüglich anderer Instrumente wiesen keinen statistisch signifikanten Effekt auf. Da nur bei 1 Operationalisierung von insgesamt 5 Operationalisierungen bzw. Instrumenten ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Effekt auftrat, ergab sich in der Gesamtschau für die kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung.

4.2.4.6 Ergebnisse zur depressiven Symptomatik

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen für die depressive Symptomatik Daten zum Beck Depression Inventory (BDI) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 3 Studien (Barnes 2004, Godoy 2017, Gotsopoulos 2002) vor.

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus allen 3 Studien. Da sich die Studien bezüglich des Designs und der Fragestellung, insbesondere der Intervention, der Kontrolle und der Population, deutlich unterschieden, wurde eine Auswertung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung durchgeführt.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (Hedges' g [95 %-KI]; p -Wert: -0,17 [-0,59; 0,26]; 0,232).

Eine qualitative Evidenzsynthese brachte keine anderen Ergebnisse, da keine gleichgerichteten Effekte vorlagen.

Nutzaussage zum Endpunkt depressive Symptomatik

Bezüglich des BDI ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt. Zu anderen Instrumenten lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich in der Gesamtschau für die depressive Symptomatik kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung.

4.2.4.7 Ergebnisse zur Angstsymptomatik

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen für die Angstsymptomatik Daten zum Beck Anxiety Inventory (BAI) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Godoy 2017) vor.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (MWD [95 %-KI]; p-Wert: $-9,60 [-26,30; 7,1]; 0,249$).

Nutzaussage zum Endpunkt Angstsymptomatik

Bezüglich des BAI ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt. Zu anderen Instrumenten lagen keine Ergebnisse vor.

Somit ergab sich in der Gesamtschau für die Angstsymptomatik kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung.

4.2.4.8 Ergebnisse zu psychischen Symptomen

Bezüglich der psychischen Symptome lagen Daten zur Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) aus 1 Studie (Aarab 2011), zum Profile of Mood States (POMS) aus 2 Studien (Barnes 2004 und Gotsopoulos 2002) sowie zu je 1 Einzelfrage zum Wohlbefinden und zur Stimmung aus 1 Studie (Durán-Cantolla 2015) vor. Aufgrund der Unterschiedlichkeit der Erhebungsverfahren erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung der Instrumente POMS und SCL-90-R sowie der Einzelfragen zum Wohlbefinden und zur Stimmung aus Durán-Cantolla 2015.

Ergebnisse zum Profile of Mood States

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen für die psychischen Symptome Daten zum POMS mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien (Barnes 2004, Gotsopoulos 2002) vor. Betrachtet wurde der Gesamtscore.

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus beiden Studien. In diesem Fall wurde eine Auswertung basierend auf einem Modell mit festen Effekten durchgeführt.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: $-0,09 [-0,29; 0,11]; 0,360$).

Ergebnisse zur Symptom Checklist-90-Revised

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen für den Endpunkt psychische Symptome Daten zur SCL-90-R mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Aarab 2011) vor. Betrachtet wurde der Gesamtscore (durchschnittliche psychische Belastung).

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 8,8 [-12,03; 29,63]; 0,397).

Ergebnisse zum Wohlbefinden (Einzelfrage)

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen für die psychischen Symptome Daten aus einer Einzelfrage zum Wohlbefinden mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Durán-Cantolla 2015) vor.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (OR [95 %-KI]; p-Wert: 2,1 [0,82; 5,40]; 0,126).

Ergebnisse zur Stimmung (Einzelfrage)

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen für die psychischen Symptome Daten aus einer Einzelfrage zur Stimmung mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Durán-Cantolla 2015) vor.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,14 [0,37; 3,54]; 0,864).

Nutzaussage zum Endpunkt psychische Symptome

Die Ergebnisse zu den beiden Einzelfragen gingen gegenüber den anderen Instrumenten mit geringerem Gewicht in die Nutzenableitung ein. Die POMS und SCL-90-R wurden mit gleichem Gewicht für die Nutzenableitung herangezogen, dabei wurden lediglich die Gesamtscores der Instrumente berücksichtigt. Da sich bei keinem der Instrumente ein statistisch signifikanter Effekt ergab, konnte auch in der Gesamtschau für die psychischen Symptome kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung abgeleitet werden.

4.2.4.9 Ergebnisse zu somatischen Symptomen – Kopfschmerzen

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen für die somatischen Symptome – Kopfschmerzen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Marklund 2015) vor, mit 4 verschiedenen Operationalisierungen. Aufgrund der Verteilung, der Darstellung und der Skala erschien eine Berechnung einer Mittelwertdifferenz bei 3 der 4 Operationalisierungen (Tage mit Kopfschmerzen, längster Kopfschmerz und Intensität des Kopfschmerzes) nicht sinnvoll.

Gemäß der aus der Studie angegebenen p-Werte ($p = 0,87$ für Tage mit Kopfschmerz; $p = 0,56$ für längster Kopfschmerz; $p = 0,54$ für Intensität des Kopfschmerzes) ergab sich jedoch bei keiner der Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Effekt.

Für die 4. Operationalisierung „Kopfschmerz vorhanden“ ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,08 [0,44; 2,65]; 0,93). Weitere Ergebnisse zum Endpunkt somatische Symptome – Kopfschmerzen lagen nicht vor.

Nutzaussage zum Endpunkt somatische Symptome – Kopfschmerzen

Es ergab sich für die somatischen Symptome – Kopfschmerzen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung.

4.2.4.10 Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität

Für die kardiovaskuläre Morbidität lagen keine Ergebnisse vor. Somit konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung abgeleitet werden.

4.2.4.11 Ergebnisse zur Fatigue

Zur Fatigue lagen Daten zu einer Einzelfrage aus 1 Studie (Gagnadoux 2017) und zur Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) aus ebenfalls 1 Studie (Godoy 2017) vor. Aufgrund der Unterschiedlichkeit der Erhebungsverfahren erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse.

Ergebnisse zur Fatigue (Einzelfrage)

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen für die Fatigue verwertbare Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit, ermittelt durch eine Einzelfrage aus 1 Studie (Gagnadoux 2017), vor. Zur Auswertung wurde die Kategorie „Fatigue deutlich reduziert“ versus die übrigen Kategorien ausgewählt, weil eine deutliche Reduktion im Sinne der Fragestellung als hinreichend relevant für die Patientinnen und Patienten angesehen wurde. Es ergab sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt (OR [95 %-KI]; p-Wert: 8,14 [2,29; 28,90]; $< 0,001$) für den Vergleich UPS versus Placebobehandlung.

Ergebnisse zur Fatigue – Modified Fatigue Impact Scale

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen für die Fatigue verwertbare Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit ermittelt mittels der Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) aus 1 Studie (Godoy 2017) vor.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (MWD [95 %-KI]; p-Wert: $-12,7$ [$-39,07$; $13,67$]; 0,332).

Nutzaussage zum Endpunkt Fatigue

Bezüglich der Einzelfrage zu Fatigue ergab sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung, basierend auf einer Studie mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit mit einer Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten (Gagnadoux 2017).

Bezüglich der MFIS basierend auf der Studie Godoy 2017 mit 18 Monaten Nachbeobachtungszeit ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt. Weitere Ergebnisse zur Fatigue lagen nicht vor. Die Ergebnisse zur Einzelfrage und die Ergebnisse zur MFIS wurden mit gleichem Gewicht für die Nutzenableitung herangezogen. Da die Ergebnisse zur Einzelfrage aus Gagnadoux 2017 mit 150 Personen aus einer weitaus größeren Studie stammten als die Ergebnisse zur MFIS aus Godoy 2017 mit 30 Personen und daher auf einer größeren Population bei gleicher Ergebnissicherheit basierten und da es sich beim Ergebnis aus Gagnadoux 2017 um einen deutlichen Effekt handelte, ergab sich in der Gesamtschau für die Fatigue ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung.

4.2.4.12 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Ergebnisse zum 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität verwertbare Daten zum 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 5 Studien (Barnes 2004, Lam 2007, Marklund 2015, Petri 2008, TOMADO) vor.

Für die SF-36 Summenscores (SF-36 körperlicher Summenscore und SF-36 psychischer Summenscore) lagen jeweils nur aus 3 Studien Daten vor. Daher erfolgte ebenfalls eine metaanalytische Auswertung des SF-36 für folgende Subscores: SF-36 allgemeine Gesundheit, SF-36 Vitalität, SF-36 körperliche Funktionsfähigkeit, SF-36 körperliche Schmerzen, SF-36 soziale Funktionsfähigkeit, SF-36 psychisches Wohlbefinden, SF-36 körperliche Rollenfunktion und SF-36 emotionale Rollenfunktion.

Da sich bei allen untersuchten Skalen und Subskalen die Studien bezüglich des Designs und der Fragestellung, insbesondere der Intervention, der Kontrolle und der Population, (deutlich) unterschieden, wurde bei 3 oder 4 Studien eine metaanalytische Auswertung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung durchgeführt.

Es ergab sich bei keinem der Summenscores und keiner der Subskalen ein statistisch signifikanter Effekt.

Eine qualitative Evidenzsynthese brachte in diesen Fällen für keine der Subskalen andere Ergebnisse, da keine gleichgerichteten Effekte vorlagen.

Nutzaussage zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den SF-36 wurden sowohl die Summenscores als auch die Subscores für die Nutzenableitung herangezogen. Es ergab sich weder bei den Summenscores noch bei den Subscores ein statistisch signifikanter Effekt. Zu anderen Instrumenten lagen keine Ergebnisse vor.

Somit konnte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung abgeleitet werden.

4.2.4.13 Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben

Für die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben lagen Daten zum Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) aus 4 Studien vor (Barnes 2004, Godoy 2017, Marklund 2015 und TOMADO). Darüber hinaus lagen Daten zu Einzelfragen zu Aktivitäten des täglichen Lebens aus 1 Studie (Bloch 2000) vor. Aufgrund der Unterschiedlichkeit der Erhebungsverfahren erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse.

Ergebnisse zum Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen für die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben Daten zum Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 4 Studien (Barnes 2004, Godoy 2017, Marklund 2015, TOMADO) vor.

Wegen großer Heterogenität ($p = 0,002$; $I^2 = 79,6\%$) erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Da sich die Studien bezüglich des Designs und der Fragestellung, insbesondere der Intervention, der Kontrolle und der Population, deutlich unterschieden, wurde eine Auswertung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung durchgeführt. Das Prädiktionsintervall überdeckte den Nulleffekt und nur 1 Studie zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis. Daher lagen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Somit konnte für die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben gemessen mittels des FOSQ kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung abgeleitet werden.

Ergebnisse aus Einzelfragen zu den Aktivitäten des täglichen Lebens

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung lagen für die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben Daten aus Einzelfragen zur Beeinträchtigung bei täglichen Aufgaben, zum Energielevel und zur Leistungsfähigkeit mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Bloch 2000) vor, ausgewertet für 2 verschiedene individuell hergestellte Schienen. Die Auswertung und

Interpretation der Studienergebnisse war schwierig, da unklar blieb, wie genau vorgegangen wurde und ab welcher Punktdifferenz ein klinisch relevanter Unterschied vorläge. Aufgrund der hier vorliegenden Verteilung war darüber hinaus eine Umrechnung in Mittelwert und Standardabweichung nicht sinnvoll. Laut Studienaussagen wurden aber bei allen 3 Einzelfragen statistisch signifikante Effekte beobachtet (UPS 1 Herbstschiene: für alle 3 Fragen $p < 0,03$; UPS 2 Monoblock: für alle 3 Fragen $p < 0,001$).

Nutzaussage zu Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben

Die Ergebnisse zu den Einzelfragen gingen gegenüber dem FOSQ mit geringerem Gewicht in die Nutzenableitung ein. Aus dem FOSQ wurde lediglich der Gesamtscore berücksichtigt. Zu den Einzelfragen aus 1 Studie (Bloch 2000) wurden zwar statistisch signifikante Effekte berichtet, während die Ergebnisse zum FOSQ keinen statistisch signifikanten Effekt zeigten. Da es sich jedoch bei den Ergebnissen zum FOSQ um eine metaanalytische Zusammenfassung aus 4 Studien zu einem mehrdimensionalen Instrument handelt, ergibt sich in der Gesamtschau kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung.

4.2.4.14 Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse

Grundsätzlich wurden die Endpunkte in den Studien unsystematisch erhoben oder berichtet. Aus insgesamt 6 Studien ließen sich konkrete Angaben mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zu dem Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bzw. zum Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse entnehmen (Durán-Cantolla 2015, Godoy 2017, Lam 2007, Mehta 2001, Petri 2008 und TOMADO). Bei weiteren Studien mit berichteten Ergebnissen fehlten beispielsweise Angaben zur Anzahl der Ereignisse oder es war nicht ersichtlich, ob berichtete Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse stattfanden oder aus anderen Gründen.

Zu den berichteten spezifischen unerwünschten Ereignissen gehörten allgemein zum Beispiel Hypersalivation, Kiefergelenksschmerzen, Zahnschmerzen und Störungen der Okklusion. Nur in Einzelfällen ließ die Beschreibung der Ereignisse vermuten, dass diese schwerwiegend waren. Tatsächlich wurde mehrfach in Studien erwähnt, dass die UEs ausschließlich „mild“ waren oder nur temporär auftraten. Aus den vorliegenden Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ließ sich kein häufigeres Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei einer UPS-Behandlung im Vergleich zu keiner Behandlung oder einer Placebobehandlung erkennen.

Bezüglich Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse berichteten die 5 Studien mit verwertbaren Daten in den Interventionsgruppen zwischen 1 und 4 Abbrüche, was Anteilen von 1,2 bis 12 % entspricht, während in den Kontrollgruppen 0 bis 2 solcher Abbrüche berichtet wurden, was Anteilen von 0 bis 7 % entspricht. Daten zu Abbrüchen wegen unerwünschter

Ereignisse lagen aus 5 Studien vor, in den übrigen Studien in Fragestellung 1 waren keine Angaben zu diesem Endpunkt vorhanden.

Ein Schaden ist anhand der verfügbaren Daten zu den beiden Endpunkten Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen offensichtlich nicht erkennbar. Basierend auf den verfügbaren Daten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der UPS.

4.2.5 Ergebnisse zum AHI und ODI

Da es sich beim AHI und beim ODI weder um patientenrelevante Endpunkte noch um validierte Surrogatendpunkte handelt, wurden sie zur Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Ergebnisse werden in den Details des Berichts nur ergänzend dargestellt.

4.3 Ergebnisse zu Fragestellung 2 – UPS versus PAP-Therapie

4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

In Fragestellung 2 wurden insgesamt 17 Studien eingeschlossen, davon gingen 16 Studien mit Ergebnissen in die Nutzenbewertung ein. (Die Ergebnisse einer Studie gingen aufgrund eines zu hohen Nichtberücksichtigungsanteils von in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht in die Nutzenbewertung ein [62]; die folgenden Angaben gelten für die 16 Studien mit verwertbaren Daten.)

12 Studien hatten 2 Studienarme zum Vergleich UPS versus PAP-Therapie, 4 Studien hatten 3 Studienarme: Innerhalb dieser Studien gab es jeweils neben dem UPS- und dem PAP-Therapie-Studienarm in 2 Studien einen Studienarm mit einer inaktiven Schiene, in einer Studie einen Studienarm mit einer Placebotablette und in einer weiteren Studie einen Studienarm mit konservativen Behandlungsmaßnahmen, die im UPS- und dem PAP-Therapie-Studienarm als Begleitbehandlung durchgeführt wurden. Bei 4 Studien handelte es sich um ein Parallelgruppendesign, bei 12 Studien um ein Cross-over-Design. Die Studien wurden zwischen 1991 und 2016 durchgeführt (zum Teil bezogen auf den Rekrutierungszeitraum; für 8 Studien ließen sich den verfügbaren Dokumenten keine Angaben zum Zeitraum der Studiendurchführung entnehmen). Es wurden zwischen 20 und 126 Patientinnen und Patienten randomisiert, insgesamt über alle 16 Studien hinweg 924 Patientinnen und Patienten.

In 14 Studien wurden individuell hergestellte UPS eingesetzt, in 2 Studien Boil-and-Bite-Schienen. Innerhalb der 14 Studien mit individuell hergestellten UPS kamen in 12 Studien zweiteilige Schienen, in 4 Studien einteilige Schienen zum Einsatz (in 2 Studien wurden sowohl ein- als auch zweiteilige Schienen verwendet). Die Behandlungsdauern betragen zwischen 1 Monat und 2 Jahren.

In allen Studien wurden Patientinnen und Patienten mit einer OSA eingeschlossen. Bei 15 Studien war der AHI Bestandteil der Einschlusskriterien. 1 Studie definierte bezüglich des AHI lediglich eine obere Grenze für den Einschluss mit einem $AHI < 50$. 7 Studien definierten

sowohl eine untere Grenze bezüglich des AHI (4 Studien $AHI > 5$ oder ≥ 5 , 1 Studie $AHI \geq 10$, 2 Studien $AHI \geq 15$) als auch eine obere Grenze (2 Studien $AHI \leq 30$, 1 Studie $AHI \leq 40$, 1 Studie $AHI \leq 45$, 1 Studie $AHI \leq 50$, 1 Studie $AHI \leq 55$ und 1 Studie $AHI \leq 60$). 7 Studien definierten bezüglich des AHI lediglich eine untere Grenze für den Einschluss (bei 5 Studien $AHI \geq 5$, bei 1 Studie $AHI > 10$ und bei 1 Studie $AHI \geq 20$).

4.3.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 14 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden, aus 2 Studien lagen ausschließlich verwertbare Daten zu den nicht patientenrelevanten Endpunkten AHI (Glos 2016 [63] und Randerath 2002 [26]) und ODI (Glos 2016) vor. Tabelle 2 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. In 2 Studien wurden Daten zur Schlafqualität berichtet, diese waren jedoch nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. In jeweils einer weiteren Studie wurden nicht verwertbare Daten zu den Endpunkten Mortalität, Tagesschläfrigkeit, kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) und psychische Symptome berichtet. Zu den Endpunkten Schlafqualität, Tagesschläfrigkeit, kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) und psychische Symptome gab es jedoch aus anderen Studien verwertbare Daten. Zu den Endpunkten somatische Symptome und kardiovaskuläre Morbidität wurden in keiner Studie Daten berichtet.

Zu dem nicht patientenrelevanten Endpunkt AHI lieferten 15 Studien Daten, zum nicht patientenrelevanten Endpunkt ODI lieferten 6 Studien Daten.

Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in Fragestellung 2

Studie	Endpunkte													
	Mortalität	Morbidität										LQ		
	Gesamt mortalität/ Gesamtüberleben	Schlafqualität	Tagesschläfrigkeit	Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz)	Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)	Depressive Symptomatik	Angstsymptomatik	Psychische Symptome	Somatische Symptome	Kardiovaskuläre Morbidität	SUE	Abbruch wegen UE	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ)
Aarab 2011	-	-	●	-	-	-	-	●	-	-	○	●	-	-
Arya 2014	-	●	●	-	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-
Banhiran 2018	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	○	●	-	●
Barnes 2004	-	-	●	●	●	●	-	●	-	-	○	○	●	●
Dal-Fabbro 2014	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	○	-	-
El-Solh 2017	○	●	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-	●	-
Engleman 2002	-	-	●	●	●	●	●	-	-	-	○	-	●	●
Ferguson 1996	-	○	○	-	-	-	-	-	-	-	○	●	-	-
Ferguson 1997	-	○	●	-	-	-	-	-	-	-	○	●	-	-
Gagnadoux 2009	-	-	●	-	●	-	-	-	-	-	○	-	●	-
Glos 2016	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	-	-
Hoekema 2006	-	-	●	○	-	●	●	○	-	-	○	○	●	●
Lam 2007	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	○	●	●	-
Phillips 2013	-	-	●	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	●

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in Fragestellung 2 (Fortsetzung)

Studie	Endpunkte													
	Mortalität	Morbidität											LQ	
	Gesamt mortalität/ Gesamtüberleben	Schlafqualität	Tagesschläfrigkeit	Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz)	Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)	Depressive Symptomatik	Angstsymptomatik	Psychische Symptome	Somatische Symptome	Kardiovaskuläre Morbidität	SUE	Abbruch wegen UE	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ)
Randerath 2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-
Tan 2002	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	○	●	-	-

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
 ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.
 -: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) oder der Endpunkt wurde nicht erhoben.
 FOSQ: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (Fragebogen zur Erfassung der funktionspezifischen Lebensqualität); LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität;
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Die Studien Dal-Fabbro 2014, Engleman 2002, Ferguson 1996, Ferguson 1997, Gagnadoux 2009 und Tan 2002 [25,64-68] wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet, da unklar blieb, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde. Die Studien Arya 2014, Lam 2007 und Phillips 2013 [28,69,70] wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet, da unklar blieb, ob eine Verdeckung der Gruppenzuteilung stattgefunden hatte. (Dieser Aspekt wurde auch bei den Studien Dal-Fabbro 2014, Engleman 2002, Ferguson 1996, Ferguson 1997 und Tan 2002 als unklar bewertet.) Bei der Studie Gagnadoux 2009 wurde zudem das Vorliegen einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung als unklar bewertet.

Daneben konnten auf Endpunktebene weitere verzerrende Aspekte vorliegen.

Aufgrund des als hoch bewerteten Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde bei diesen 9 Studien das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als hoch bewertet.

Die Studien Aarab 2011 [35,49-51], Banhiran 2018 [27], Barnes 2004 [36], El-Solh 2017 [71] und Hoekema 2006 [29,72-79] wurden mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Tagesschläfrigkeit und Schlafqualität für die Studie El-Solh 2017 [71] und zu den Endpunkten Tagesschläfrigkeit und Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben für die Studie Banhiran 2018 [27] wurde aufgrund einer fehlenden Verblindung der Endpunkterheber (patientenberichteter Endpunkt) und der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips als hoch bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde für die Studie El-Solh 2017 als hoch bewertet, weil das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Tagesschläfrigkeit und zu psychischen Symptomen für die Studie Aarab 2011 wurde aufgrund einer fehlenden Verblindung der Endpunkterheber als hoch bewertet (patientenberichteter Endpunkt). Bezüglich des Endpunkts psychische Symptome und der 12-Monats-Daten zur Tagesschläfrigkeit wurde zudem das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten in den Studien Barnes 2004 und Hoekema 2006 wurde aufgrund einer fehlenden Verblindung der Endpunkterheber als hoch bewertet (patientenberichteter Endpunkt).

Das Verzerrungspotenzial für alle übrigen Endpunkte der Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet.

4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.3.4.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität bzw. Gesamtüberleben

Für die Gesamtmortalität bzw. das Gesamtüberleben lagen keine verwertbaren Ergebnisse vor. Somit konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

4.3.4.2 Ergebnisse zur Tagesschläfrigkeit

Zur Tagesschläfrigkeit lagen Daten zur ESS aus 12 Studien (Aarab 2011, Banhiran 2018, Barnes 2004, Dal-Fabbro 2014, El-Solh 2017, Engleman 2002, Ferguson 1997, Gagnadoux 2009, Hoekema 2006, Lam 2007, Phillips 2013, Tan 2002) und zu einer Einzelfrage aus dem Berlin Questionnaire for Sleep Apnea (BQ) aus 1 Studie (Arya 2014) vor. Aufgrund der Unterschiedlichkeit der Erhebungsverfahren erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung der Einzelfrage mit den Ergebnissen zur ESS.

Ergebnisse zur Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie lagen verwertbare Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit für die ESS aus 12 Studien (Aarab 2011, Banhiran 2018, Barnes 2004, Dal-Fabbro 2014, El-Solh 2017, Engleman 2002, Ferguson 1997, Gagnadoux 2009, Hoekema 2006, Lam 2007, Phillips 2013, Tan 2002) vor.

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse gemäß der Methode nach Knapp und Hartung. Dafür wurden die Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen zum ESS standardisiert und im Weiteren mit Hedges' g in die Metaanalyse aufgenommen.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (Hedges' g [95 %-KI]; p -Wert: 0,08 [-0,08; 0,24]; 0,288).

Für die Studie Aarab 2011 lagen neben den 6-Monats-Daten, die aufgrund der zeitlichen Nähe zu den anderen Studien und aufgrund des adäquat umgesetzten ITT-Prinzips in die Metaanalyse eingingen, 12-Monats-Daten vor. Für diese Daten ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (MWD [95 %-KI]; p -Wert: -1,2 [-4,79; 2,39]; 0,500; Hedges' g [95 %-KI]; p -Wert: -0,23 [-0,92; 0,45]; 0,507). Somit konnte für die Tagesschläfrigkeit, gemessen mittels ESS, kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

Prüfung auf Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie bezüglich ESS

Neben der Prüfung auf Überlegenheit war für die Tagesschläfrigkeit, gemessen mittels ESS, ebenfalls eine Prüfung auf Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie vorgesehen. Im Rahmen einer orientierenden Recherche wurden 5 Publikationen [80-84] identifiziert, in denen als Nichtunterlegenheitsgrenze für die ESS eine Scoredifferenz von 2 Punkten festgelegt wurde. Diese Publikationen enthielten jedoch keine geeigneten Daten, um

die Adäquatheit einer Score Differenz von 2 Punkten auf der ESS als Nichtunterlegenheitsgrenze sicher annehmen zu können. Daher wurde die Nichtunterlegenheit mittels Hedges' g untersucht.

Für die Prüfung der Nichtunterlegenheit bedeutet das oben beschriebene Ergebnis, dass die obere Grenze des Konfidenzintervalls für den gepoolten Schätzer mit 0,24 unterhalb der vorher definierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,25 lag. Damit ergäbe sich ein Hinweis auf Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie.

Sensitivitätsanalysen zur Prüfung auf Nichtunterlegenheit bezüglich ESS

In einigen der eingeschlossenen Studien der metaanalytischen Zusammenfassung wurden die Ergebnisse methodisch nicht korrekt bzw. nur unzureichend ausgewertet. In der Hauptanalyse wurden wie bei allen Auswertungen der Nutzenbewertung die Ergebnisse so übernommen, wie sie in den Studien berichtet worden sind, d. h., dass die Ergebnisse von Studien, die im Cross-over-Design durchgeführt wurden, welches aber nicht adäquat in der Auswertung berücksichtigt wurde, in dieser Analyse nicht adjustiert wurden. Es erfolgten 2 Sensitivitätsanalysen, in denen entgegengesetzte Szenarien bezüglich der Berücksichtigung der Abhängigkeitsstruktur der Studien betrachtet wurden.

Bei der ersten Sensitivitätsanalyse wurden die Ergebnisse der Studien, in denen die Abhängigkeit der Daten nicht berücksichtigt wurde (Barnes 2004, Dal-Fabbro 2014, Gagnadoux 2009, Tan 2002), mittels einer Korrektur der Varianz adjustiert. Dazu wurden aus den Studien Banhiran 2018, Engleman 2002 und Phillips 2013, in denen die Abhängigkeit korrekt berücksichtigt wurde, die Korrelationen geschätzt und die maximale Korrelation wurde zur Korrektur [85] genutzt.

Aus der nachfolgenden Betrachtung ergab sich, dass die Heterogenität zwischen den Studien bedeutsam war ($p < 0,001$; $I^2 = 71,4 \%$) und kein gemeinsamer gepoolter Schätzer bestimmt werden konnte. Daher war eine Aussage über die Nichtunterlegenheit hier nicht möglich.

Bei einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse ist erkennbar, dass das Gesamtgewicht der Studien zugunsten der UPS oder zugunsten der PAP-Therapie bei jeweils $< 80 \%$ liegt. Somit liegen keine gleichgerichteten Effekte vor und es kann damit bezüglich dieser Sensitivitätsanalyse kein Anhaltspunkt für eine Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurde als anderes Extrem für alle Studien angenommen, dass es keine Abhängigkeit innerhalb der Studie gäbe. Folglich wurden auch die Cross-over-Studien, in deren Auswertungen Abhängigkeiten berücksichtigt wurden, so behandelt, als wäre diese nicht vorhanden.

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse gemäß der Methode nach Knapp und Hartung. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (Hedges' g [95 %-KI];

p-Wert: 0,10 [-0,07; 0,28]; 0,223). Anders als bei der Hauptanalyse konnte kein Anhaltspunkt für eine Nichtunterlegenheit der UPS-Therapie im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden, da die obere Grenze des Konfidenzintervalls mit 0,28 knapp oberhalb des Schwellenwertes für Nichtunterlegenheit von 0,25 lag.

Da beide Sensitivitätsanalysen für die Tagesschläfrigkeit die Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie nicht bestätigen konnten, ist die Robustheit des Ergebnisses eingeschränkt.

Wegen dieser eingeschränkten Robustheit des Ergebnisses aus der Hauptmetaanalyse wird der Hinweis auf Nichtunterlegenheit herabgestuft auf einen Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie.

Subgruppenanalysen zu Tagesschläfrigkeit (ESS)

Bei den eingeschlossenen Studien wurde für die Tagesschläfrigkeit (ESS) hinsichtlich des Schientyps (Boil-and-Bite-Schiene versus individuell angefertigte Schiene) als potenzieller Effektmodifikator auf Interaktion getestet.

Der Test auf Interaktion bezüglich des Schientyps zeigte keine statistische Signifikanz ($p = 0,077$).

Des Weiteren wurde für die Tagesschläfrigkeit (ESS) hinsichtlich des Schweregrades der OSA als potenzieller Effektmodifikator auf Interaktion getestet. Im Falle des Schweregrades der OSA erlaubte jedoch die Datenlage nicht die geplante Unterscheidung zwischen Studien mit Personen mit leichter und Studien mit Personen mit mittelgradiger OSA, sondern nur zwischen Studien mit Personen mit leicht- bis mittelgradiger OSA versus Studien mit Personen mit schwerer OSA bzw. mit unklarem oder gemischtem Schweregrad.

Der Test auf Interaktion bezüglich des Schweregrads der OSA zeigte keine statistische Signifikanz ($p = 0,582$).

Für andere Faktoren als potenzielle Effektmodifikatoren lieferten die eingeschlossenen Studien keine verwertbaren Ergebnisse. Daher konnten keine Tests auf Interaktion bezüglich weiterer Faktoren durchgeführt werden.

In der Gesamtschau ergab sich für die Tagesschläfrigkeit, bewertet mittels ESS, kein Anhaltspunkt für Effektmodifikation bezüglich Schientyp oder Schweregrad der OSA.

Tagesschläfrigkeit – Berlin Questionnaire for Sleep Apnea: Einzelfrage zur Tagesmüdigkeit

Für die Tagesschläfrigkeit lagen Daten bezüglich der Einzelfrage Tagesmüdigkeit aus dem BQ mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie vor (Arya 2014). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der PAP-Therapie (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,5 [-0,82; -0,18]; 0,003).

Nutzaussage zur Tagesschläfrigkeit

Das Ergebnis zur Einzelfrage Tagesmüdigkeit aus dem BQ aus 1 Studie ging gegenüber der ESS mit geringerem Gewicht in die Nutzenableitung ein. Zur Einzelfrage wurde zwar ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der PAP-Therapie beobachtet, während die Ergebnisse zur ESS keinen statistisch signifikanten Effekt zeigten. Da es sich jedoch bei den Ergebnissen zur ESS um eine metaanalytische Zusammenfassung aus 12 Studien handelt, ergibt sich in der Gesamtschau für die Tagesschläfrigkeit kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie.

Nutzaussage hinsichtlich der Prüfung auf Nichtunterlegenheit bezüglich Tagesschläfrigkeit

Aus der metaanalytischen Auswertung der Ergebnisse zu Tagesschläfrigkeit, gemessen mittels ESS, ergab sich ein Anhaltspunkt für eine Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie. Das Ergebnis zur Einzelfrage Tagesmüdigkeit aus dem BQ aus 1 Studie ging gegenüber den Ergebnissen zur ESS, die auf einer metaanalytischen Zusammenfassung aus 12 Studien basieren, mit geringerem Gewicht in die Nutzenableitung ein. Das Ergebnis zur Einzelfrage stellt daher das Ergebnis zur Prüfung auf Nichtunterlegenheit nicht infrage. Somit wird in der Gesamtschau für die Tagesschläfrigkeit ein Anhaltspunkt für eine Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet.

4.3.4.3 Ergebnisse zur Schlafqualität

Alle Instrumente wurden mit gleichem Gewicht für die Nutzenableitung herangezogen. Aufgrund der Unterschiedlichkeit der Erhebungsverfahren erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse. Zur Schlafqualität lagen verwertbare Daten für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie mit mäßiger Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Arya 2014) als Einzelfrage zur Müdigkeit bei Erwachsenen aus dem BQ vor. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (MWD [95 %-KI]; p-Wert: $-0,25 [-0,61; 0,11]$; 0,169). Somit konnte für die Einzelfrage zur Müdigkeit bei Erwachsenen aus dem BQ kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden. Zusätzlich lagen Daten mit mäßiger Ergebnissicherheit aus 1 Studie (El-Solh 2017) zur Komponente 1 des PSQI (subjektive Schlafqualität) und zur Komponente 5 des PSQI (Schlafstörungen) vor. Für keine der beiden Komponenten ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt (Komponente 1: MWD [95 %-KI], p-Wert: $-0,13 [-0,61; 0,34]$, 0,56; Komponente 5: MWD [95 %-KI], p-Wert: $-0,13 [-0,51; 0,26]$, 0,49). Somit konnte für die Komponenten aus dem PSQI kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

Nutzaussage zu Schlafqualität

Zu keinem der untersuchten Instrumente oder Komponenten ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt. Weitere Ergebnisse lagen nicht vor. Somit konnte in der Gesamtschau für die Schlafqualität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

4.3.4.4 Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz)

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie lagen für die kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) zur Auswertungsart „Auslassungsfehler“ verwertbare Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Barnes 2004) zum PVT und Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien zum Test SteerClear (Engleman 2002) beziehungsweise zum Test AusEd Driving (Phillips 2013) vor.

Aus der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit Barnes 2004 ließ sich nichts ableiten, da kein statistisch signifikanter Effekt vorlag.

Es wurden anschließend die Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit hinzugezogen, und es erfolgte eine gemeinsame Betrachtung der Ergebnisse aus allen 3 Studien. Da sich die Studien bezüglich des Designs und der Fragestellung, insbesondere der Intervention, der Kontrolle, der Population sowie des Instruments, deutlich unterschieden, wurde eine Auswertung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung durchgeführt, wobei zunächst für Phillips 2013 die Daten zur Auswertungsart Auslassungsfehler 1 (in der Studienpublikation bezeichnet als „Lapses“) einbezogen wurden.

Bei der gemeinsamen Betrachtung der 3 Studien ergab sich ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis nicht statistisch signifikant war (Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: 0,02 [-0,35; 0,38]; 0,849).

Eine qualitative Evidenzsynthese brachte keine anderen Ergebnisse, da keine gleichgerichteten Effekte vorlagen.

Als Alternativauswertung wurden bezüglich der Studie Phillips 2013 die Daten bezüglich der Auswertungsart Auslassungsfehler 2 (in der Studienpublikation bezeichnet als „Crashes“) in die metaanalytische Auswertung einbezogen.

Auch hier ergab sich bei der gemeinsamen Betrachtung der 3 Studien ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis nicht statistisch signifikant war (Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,05 [-0,39; 0,30]; 0,603).

Eine qualitative Evidenzsynthese brachte keine anderen Ergebnisse, da keine gleichgerichteten Effekte vorlagen.

Nutzaussage zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz)

Alle Auswertungsarten wurden mit gleichem Gewicht für die Nutzenableitung herangezogen. Bei keiner der beiden metaanalytischen Auswertungen zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz) ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt. Weitere Ergebnisse lagen nicht vor. Somit konnte in der Gesamtschau für die kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

4.3.4.5 Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)

Für die kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) lagen Daten zum Trail Making Test B aus 3 Studien (Barnes 2004, Engleman 2002 und Gagnadoux 2009) und zum PASAT aus 2 Studien (Barnes 2004 und Engleman 2002) vor. Außerdem lagen Daten zum FAS-Test / COWAT und zur Zahlenspanne rückwärts aus 1 Studie (Barnes 2004) vor. Aufgrund der Unterschiedlichkeit der Erhebungsverfahren erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse unterschiedlicher Instrumente.

Ergebnisse zum Trail Making Test B

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie lagen für die kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) Daten zum Trail Making Test B mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Barnes 2004) und Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien (Engleman 2002, Gagnadoux 2009) vor.

Aus der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit Barnes 2004 ließ sich nichts ableiten, da kein statistisch signifikanter Effekt vorlag.

Es wurden anschließend die Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit hinzugezogen, und es erfolgte eine gemeinsame Betrachtung der Ergebnisse aus allen 3 Studien. Da sich die Studien bezüglich des Designs und der Fragestellung, insbesondere der Intervention, der Kontrolle und der Population, (deutlich) unterschieden, wurde eine Auswertung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung durchgeführt.

Bei der gemeinsamen Betrachtung der 3 Studien ergab sich ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis nicht statistisch signifikant war (Hedges' g [95 %-KI]; p -Wert: 0,14 [-0,10; 0,38]; 0,135).

Eine qualitative Evidenzsynthese brachte keine anderen Ergebnisse, da keine gleichgerichteten Effekte vorlagen.

Somit konnte für das Instrument Trail Making Test B des Endpunkts kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

Ergebnisse zum Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie lagen für die kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) für die Auswertung des PASAT Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Barnes 2004) mit 2 Auswertungsarten (Interstimulusintervall von 1,2 und 2,4 Sekunden) und Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 weiteren Studie (Engleman 2002) mit einem Interstimulusintervall von 2 Sekunden vor. Die Auswertung mit einem Interstimulusintervall von 2,4 Sekunden von Barnes 2004 wurde mit den Ergebnissen von Engleman 2002 metaanalytisch zusammengefasst ausgewertet.

Aus der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit Barnes 2004 ließ sich nichts ableiten, da kein statistisch signifikanter Effekt vorlag.

Es wurde anschließend die Studie mit der mäßigen Ergebnissicherheit, Engleman 2002, hinzugezogen, und es erfolgte eine Betrachtung der Ergebnisse aus beiden Studien gemeinsam. Bei der metaanalytischen Zusammenfassung wurde eine Auswertung basierend auf einem Modell mit festen Effekten durchgeführt.

Bei der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien ergab sich ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis nicht statistisch signifikant war (Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: 0,02 [-0,20; 0,23]; 0,887).

Bei der Einzelauswertung der Studie Barnes 2004 zum PASAT mit dem Interstimulusintervall von 1,2 Sekunden ergab sich ein statistisch signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Effekt zugunsten der UPS (Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: 0,3 [-0,51; -0,09]; 0,004).

Somit konnte für das Instrument PASAT des Endpunkts kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

Ergebnisse zur Zahlenspanne rückwärts

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie lagen für die kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) Daten zur Zahlenspanne rückwärts mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Barnes 2004) vor.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: 0 [-0,28; 0,28]; > 0,999).

Somit konnte für das Instrument Zahlenspanne rückwärts des Endpunkts kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

Ergebnisse zum FAS-Test / Controlled Oral Word Association Test (COWAT)

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie lagen für die kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) für den FAS-Test / COWAT Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Barnes 2004) vor.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,2 [-3,41; 3,01]; 0,902).

Somit konnte für das Instrument FAS-Test / COWAT des Endpunkts kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

Nutzaussage zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie lagen für die kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) Ergebnisse zu den Instrumenten Trail Making Test B, PASAT, Zahlenspanne rückwärts und FAS-Test / COWAT vor. Alle Instrumente wurden mit gleichem Gewicht für die Nutzenableitung herangezogen. Es ergab sich zu keinem Instrument ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie. Weitere Ergebnisse lagen nicht vor. Somit konnte in der Gesamtschau für die kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

4.3.4.6 Ergebnisse zur depressiven Symptomatik

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie lagen für die depressive Symptomatik Daten zum BDI mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Barnes 2004) und Daten zur Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien (Engleman 2002, Hoekema 2006) vor.

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus allen 3 Studien. Aufgrund der geringen Anzahl an Studien und da sich die Studien bezüglich des Designs und der Fragestellung, insbesondere der Intervention, der Kontrolle und der Population, (deutlich) unterschieden, wurde eine Auswertung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung durchgeführt.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (Hedges' g [95 %-KI]; p -Wert: 0,06 [-0,40; 0,53]; 0,612).

Eine qualitative Evidenzsynthese brachte keine anderen Ergebnisse, da keine gleichgerichteten Effekte vorlagen.

Nutzaussage zum Endpunkt depressive Symptomatik

Alle Instrumente wurden mit gleichem Gewicht für die Nutzenableitung herangezogen. Weder bezüglich des BDI noch bezüglich der HADS ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt. Weitere Ergebnisse zu diesem Endpunkt lagen nicht vor. Somit konnte für die depressive Symptomatik kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

4.3.4.7 Ergebnisse zur Angstsymptomatik

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie lagen für die Angstsymptomatik bezüglich der HADS Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien (Engleman 2002, Hoekema 2006) vor. In diesem Fall wurde eine Auswertung basierend auf einem Modell mit festen Effekten durchgeführt.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (Hedges' g [95 %-KI]; p -Wert: 0,00 [-0,2; 0,3]; 0,830).

Nutzaussage zum Endpunkt Angstsymptomatik

Bezüglich der HADS ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt. Weitere Ergebnisse zu diesem Endpunkt lagen nicht vor. Somit konnte für die Angstsymptomatik kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

4.3.4.8 Ergebnisse zu psychischen Symptomen

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie lagen für die psychischen Symptome verwertbare Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Aarab 2011) bezüglich der SCL-90-R und ebenfalls aus 1 Studie (Barnes 2004) bezüglich des POMS vor. Betrachtet wurde jeweils der Gesamtscore. Aufgrund der Unterschiedlichkeit der Erhebungsverfahren erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung der Instrumente POMS und SCL-90-R.

Es ergab sich weder für den Gesamtscore der SCL-90-R (durchschnittliche psychische Belastung) (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -4,8 [-39,91; 30,31]; 0,783) noch für den POMS Gesamtscore (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 3,4, [-1,92; 8,72]; 0,21) ein statistisch signifikanter Effekt.

Nutzaussage zum Endpunkt psychische Symptome

Die POMS und SCL-90-R wurden mit gleichem Gewicht für die Nutzenableitung herangezogen, dabei wurden lediglich die Gesamtscores der Instrumente berücksichtigt. Weitere Ergebnisse zu diesem Endpunkt lagen nicht vor. Da sich bei keinem der Instrumente ein statistisch signifikanter Effekt ergab, konnte für die psychischen Symptome in der Gesamtschau kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

4.3.4.9 Ergebnisse zu somatischen Symptomen

Zu somatischen Symptomen lagen keine Ergebnisse vor. Somit konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

4.3.4.10 Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität

Für die kardiovaskuläre Morbidität lagen keine Ergebnisse vor. Somit konnte für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

4.3.4.11 Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie lagen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 5 Studien vor, in 4 Studien Daten bezüglich des SF-36 (El-Solh 2017, Hoekema 2006, Lam 2007, Phillips 2013) und in 1 Studie bezüglich des Nottingham Health Profile (NHP) (Gagnadoux 2009), die gemeinsam mit den Daten des SF-36 metaanalytisch ausgewertet wurden.

Für die SF-36-Summenscores (SF-36 körperlicher Summenscore, SF-36 psychischer Summenscore) und den SF-36-Score Veränderung des Gesundheitszustandes lagen jeweils nur aus 2 Studien Daten vor. Daher erfolgte ebenfalls eine metaanalytische Auswertung des SF-36 und des NHP für folgende Subscores: SF-36 allgemeine Gesundheit, SF-36 Vitalität + NHP Energieverlust, SF-36 körperliche Funktionsfähigkeit + NHP körperliche Mobilität, SF-36 körperliche Schmerzen + NHP Schmerz, SF-36 soziale Funktionsfähigkeit + NHP soziale Isolation, SF-36 psychisches Wohlbefinden + NHP emotionale Reaktionen, SF-36 körperliche Rollenfunktion sowie SF-36 emotionale Rollenfunktion. Außerdem erfolgte eine Einzelauswertung für den NHP Subscore Schlaf, basierend auf 1 Studie.

Da sich bei allen untersuchten Scores und Subscores die Studien bezüglich des Designs und der Fragestellung, oft insbesondere der Intervention, der Kontrolle und der Population, (deutlich) unterschieden, wurde bei 3 oder 4 Studien jeweils eine metaanalytische Auswertung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung durchgeführt.

Bei bedeutsamer Heterogenität erfolgte keine metaanalytische Auswertung, sondern eine qualitative Auswertung der Ergebnisse hinsichtlich der Richtung der beobachteten Effekte.

Die Einzelauswertung für den NHP-Subscore Schlaf ergab einen statistisch signifikanten Effekt (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -10,30 [-19,65; -0,95]; 0,031).

Für die übrigen Skalen und Subskalen ergab sich bei der metaanalytischen Auswertung kein statistisch signifikanter Effekt.

Eine qualitative Evidenzsynthese in Fällen mit 3 oder 4 Studien brachte keine anderen Ergebnisse, da keine gleichgerichteten Effekte vorlagen.

Nutzaussage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für den SF-36 wurden sowohl die Summenscores als auch die Subscores, für den NHP alle Subscores für die Nutzenableitung herangezogen. Aus den metaanalytischen Zusammenfassungen bezüglich des SF-36 und des NHP als mehrdimensionale Instrumente ergaben sich keine statistisch signifikanten Effekte, nur hinsichtlich der Einzelauswertung des Subscores Schlaf des NHP ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt, basierend auf 1 Studie. Weitere Ergebnisse zu diesem Endpunkt lagen nicht vor.

Da die Aussagen aus metaanalytischen Auswertungen eine größere Ergebnissicherheit aufweisen als das Ergebnis aus 1 Subscore aus 1 Studie, konnte in der Gesamtschau für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

4.3.4.12 Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie lagen für die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben zum FOSQ Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 5 Studien (Banhiran 2018, Barnes 2004, Engleman 2002, Hoekema 2006, Phillips 2013) vor.

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß der Methode nach Knapp und Hartung.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (Hedges' g [95 %-KI]; p -Wert: $-0,13$ [$-0,41$; $0,14$]; $0,251$).

Nutzaussage zu Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben

Aus dem FOSQ wurde lediglich der Gesamtscore für die Nutzenableitung herangezogen. Weitere Ergebnisse zu diesem Endpunkt lagen nicht vor. Da sich bezüglich des FOSQ-Gesamtscores kein statistisch signifikanter Effekt ergab, konnte für die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

4.3.4.13 Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Grundsätzlich wurden die Endpunkte in den Studien unsystematisch erhoben oder berichtet. Aus insgesamt 7 Studien ließen sich konkrete Angaben mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zu dem Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bzw. zum Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse entnehmen (Aarab 2011, Banhiran 2018, El-Solh 2017, Ferguson 1996, Ferguson 1997, Lam 2007 und Tan 2002). Bei weiteren Studien mit berichteten Ergebnissen fehlten beispielsweise Angaben zur Anzahl der Ereignisse oder es war nicht ersichtlich, ob berichtete Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse stattfanden oder aus anderen Gründen.

Zu den berichteten spezifischen unerwünschten Ereignissen der UPS-Therapie gehörten allgemein zum Beispiel Hypersalivation, Kiefergelenksschmerzen, Zahnschmerzen und Störungen der Okklusion. Nur in Einzelfällen ließ die Beschreibung der Ereignisse vermuten, dass diese schwerwiegend waren. Tatsächlich wurde mehrfach in Studien bezüglich der UPS-Therapie erwähnt, dass die unerwünschten Ereignisse ausschließlich „mild“ waren oder nur temporär auftraten. Zu den berichteten spezifischen unerwünschten Ereignissen der PAP-Therapie gehörten allgemein zum Beispiel trockener Mund oder Rachen, Nasenirritationen oder -verstopfung, Augenirritationen bzw. Bindehautentzündung, Gesichtsschmerz bzw. Gesichtsläsionen und Erstickungsgefühle. Aus den vorliegenden Angaben aus 1 Studie zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ließ sich kein häufigeres Auftreten von

schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der UPS- oder der PAP-Behandlungsgruppe erkennen. Es waren keine solchen Ereignisse aufgetreten.

Bezüglich Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse berichteten die 6 Studien mit verwertbaren Daten in den Interventionsgruppen (UPS-Studienarm) zwischen 0 und 5 Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, was Anteilen von 0 bis 11,8 % entspricht, während in den Kontrollgruppen (PAP-Studienarm) 0 bis 6 Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse berichtet wurden, was Anteilen von 0 bis 28,6 % entspricht. Eine Betrachtung der Ergebnisse lässt kein offensichtlich häufigeres Auftreten von Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse in einer der beiden Therapiegruppen erkennen.

Ein Schaden ist anhand der verfügbaren Daten zu den beiden Endpunkten Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen offensichtlich nicht erkennbar. Basierend auf den verfügbaren Daten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie.

4.3.5 Ergebnisse zum AHI und ODI

Da es sich beim AHI und beim ODI weder um patientenrelevante Endpunkte noch um validierte Surrogatendpunkte handelt, wurden sie zur Nutzenbewertung der UPS nicht herangezogen. Die Ergebnisse werden in den Details des Berichts nur ergänzend dargestellt.

4.4 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 3 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

		Fragestellung 1	Fragestellung 2
Mortalität	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	-	-
Morbidität	Tagesschläfrigkeit	↑↓ / ↗ ^a	Überlegenheit: ↔ ^b Nicht- unterlegenheit: ↗
	Schlafqualität	↔ ^c	↔ ^c
	Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz)	↔	↔
	Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)	↔ ^b	↔ ^b
	Depressive Symptomatik	↔	↔
	Angstsymptomatik	↔ ^c	↔
	Psychische Symptome	↔ ^b	↔ ^c
	Fatigue	↗ ^c	-
	Somatische Symptome (Kopfschmerzen)	↔ ^c	-
	Kardiovaskuläre Morbidität	-	-
	SUE	↔	↔
	Abbruch wegen UE	↔	↔
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	↔ / ↑↓ ^b
	Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ)	↔ ^b	↔

↗: Anhaltspunkt für einen Nutzen der UPS gegenüber keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung (Fragestellung 1) beziehungsweise PAP-Therapie (Fragestellung 2)
 ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis
 ↑↓: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogenes Ergebnis
 -: keine verwertbaren Daten berichtet
 a: Vergleich UPS vs. keine Behandlung
 b: basierend auf der zusammenfassenden Betrachtung von Einzelstudienresultaten und einer oder mehreren Metaanalysen mit heterogenem oder homogenem Ergebnis
 c: basierend auf dem Ergebnis einer Studie oder der qualitativen Zusammenfassung von Einzelstudienresultaten
 FOSQ: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (Fragebogen zur Erfassung der funktionsspezifischen Lebensqualität); SUE; schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

In Fragestellung 1 ist eine Besonderheit der identifizierten Studien das breite Spektrum unterschiedlicher Vergleichsinterventionen. Wegen der vermuteten Wirkung auch der Placeboschienen und insbesondere der „inaktiven“ Schienen wurden für die ESS entsprechende Subgruppenanalysen durchgeführt. Dabei ließ sich ein Vorteil der UPS in Bezug auf das Leitsymptom der OSA, Tagesschläfrigkeit, nur im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlungen ohne Einfluss auf die Kieferposition zeigen. Dies stützt die Hypothese, dass zumindest ein Teil der Placeboschienen und inaktiven Schienen therapeutisch wirksam waren und dadurch den Effekt der UPS überdeckt haben. Aus diesem Grund erschien das Ergebnis der Subgruppenanalyse nach Vergleichsintervention aussagekräftiger als das der Gesamtanalyse zur Tagesschläfrigkeit: Dabei erschien der Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition relevanter als die Vergleiche UPS versus Placebo und UPS versus inaktive Schiene.

In Fragestellung 2 erfolgte neben einer Prüfung auf Überlegenheit hinsichtlich aller patientenrelevanten Endpunkte eine Untersuchung auf Nichtunterlegenheit hinsichtlich des Leitsymptoms Tagesschläfrigkeit. Es konnte zu keinem der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte bei der Überlegenheitsprüfung ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden. Somit zeigte sich in diesen Endpunkten keine der beiden Therapien der anderen überlegen.

In der Hauptanalyse auf Nichtunterlegenheit hinsichtlich des Leitsymptoms Tagesschläfrigkeit zeigte sich die UPS der PAP-Therapie nicht unterlegen. Viele der eingeschlossenen Studien in Fragestellung 2 (und in Fragestellung 1) besaßen dabei ein Cross-over-Design, aber eine Reihe davon hatte die Abhängigkeitsstruktur der Daten bei den Analysen nicht berücksichtigt. Dabei lässt sich nicht feststellen, in welchem Ausmaß und in welche Richtung die Ergebnisse dadurch verzerrt worden sein können. Daher wurden in den Hauptanalysen die Ergebnisse so übernommen, wie sie in den Studien berichtet worden sind.

Um die möglichen Auswirkungen der Nichtberücksichtigung oder nicht adäquaten Berücksichtigung der Abhängigkeitsstruktur unter verschiedenen Annahmen zu prüfen, wurden für die Tagesschläfrigkeit 2 Sensitivitätsanalysen mit entgegengesetzten Szenarien bezüglich der Berücksichtigung der Abhängigkeitsstruktur durchgeführt. In einer der Sensitivitätsanalysen wurde die Nichtunterlegenheitsgrenze knapp überschritten. Eine weitere Sensitivitätsanalyse ließ aufgrund von Heterogenität der Daten keine Aussage zur Nichtunterlegenheit zu. Die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse konnte damit durch Sensitivitätsanalysen nicht bestätigt werden, sodass die Aussagesicherheit der Nutzensaussage von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt für eine Nichtunterlegenheit herabgestuft wurde. Zugleich zeigte sich hinsichtlich der anderen patientenrelevanten Endpunkte kein relevanter Nachteil der UPS gegenüber der PAP-Therapie. Es kann damit von einer Nichtunterlegenheit der UPS gegenüber der PAP-Therapie hinsichtlich des Leitsymptoms Tagesschläfrigkeit ausgegangen werden.

In beiden Fragestellungen ließ die Studienlage keine Subgruppenanalysen für Studien mit Personen mit nur leichter oder mit Personen mit nur mittelgradiger OSA zu, sodass Nutzensaussagen zur UPS für Personen mit ausschließlich leichter OSA oder für Personen mit ausschließlich mittelgradiger OSA nicht anhand spezifischer Daten getroffen werden konnten. Es sind jedoch keine Gründe dafür bekannt, dass die Nutzensaussage nicht auch für Personen mit leichter bis mittelgradiger OSA gelten sollte. Zugleich gaben auch bei beiden Fragestellungen die Daten keinerlei Hinweise auf geringere Effekte in den beiden interessierenden Gruppen gegenüber gemischten Populationen. Bei stratifizierter Betrachtung der Studienergebnisse bei Personen mit leichter bis mittelgradiger OSA, nur mit schwerer OSA bzw. mit leichter bis schwerer OSA (bzw. unklarem Schweregrad) ließen sich in den Forest Plots keine Unterschiede erkennen (zudem war der entsprechende Test auf Interaktion nicht signifikant). Der Anhaltspunkt für einen Nutzen der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung sowie der Anhaltspunkt für eine Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie gilt daher auch für Personen mit leichter bis mittelgradiger OSA.

Ergebnisse zu den Endpunkten Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nur vereinzelt und oft unsystematisch berichtet. Dennoch ist anhand der verfügbaren Daten zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ein Schaden nicht offensichtlich erkennbar. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass das Wirkprinzip der UPS und die Anwendung der UPS seit vielen Jahren keine schwerwiegenden Risiken erwarten oder erkennen lassen. Die Datenlage bezüglich dieser Endpunkte steht daher dem Vorteil der UPS hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlungen ohne Einfluss auf die Kieferposition sowie dem Anhaltspunkt für eine Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie nicht entgegen.

Ein Problem bei beiden Fragestellungen waren die sehr unterschiedlichen Designs der untersuchten UPS. In den meisten Studien war für die UPS als Prüfintervention ein individuelles Schienendesign entworfen worden. Insbesondere die individuell hergestellten Schienen unterschieden sich darüber hinaus auch im Herstellungsverfahren und im Material. Diese großen Unterschiede könnten auch zur beobachteten Heterogenität der Ergebnisse beigetragen haben. Die großen Unterschiede zwischen den Schienen erlaubten auch keine weiteren Gruppierungen für Subgruppenanalysen – abgesehen von der Unterscheidung der Boil-and-Bite-Schienen von individuell hergestellten Schienen –, sodass keine weiteren Schienenunterschiede als Effektmodifikatoren getestet werden konnten. Für andere Subgruppenanalysen fehlten oft die hierfür notwendigen Informationen.

Die Datenlage kann jeweils nur für die Tagesschläfrigkeit (und für den AHI) als gut bezeichnet werden. Für die übrigen Endpunkte ist die Datenlage trotz der eigentlich großen Anzahl an Studien und der großen Gesamtzahl untersuchter Patientinnen und Patienten sehr lückenhaft.

Hier wäre es hilfreich, wenn sich in zukünftigen Studien jeweils ein möglichst einheitliches Instrumentarium für die einzelnen Endpunkte durchsetzen würde. Zukünftige Forschung sollte sich damit beschäftigen, welche Instrumente sich gut für diese Population eignen.

Außerdem gab es keinerlei Ergebnisse hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. Daher sind Studien mit langer Nachbeobachtung zu fordern, wofür das Parallelgruppendesign geeignet ist, jedoch nicht das in den eingeschlossenen Studien häufig genutzte Cross-over-Design. In zukünftigen Studien im Cross-over-Design wäre eine Berücksichtigung der Abhängigkeitsstruktur der Daten, zumindest aber eine nach Perioden getrennte Darstellung der Auswertungen und eine Prüfung auf einen Carry-over-Effekt wünschenswert.

Es gibt zu beiden Fragestellungen laufende Studien, die möglicherweise dazu geeignet sind, die Datenlage in absehbarer Zeit zu verbessern.

Die vorliegenden Informationen deuten bei keiner der beiden Fragestellungen auf einen Publication Bias hin.

6 Fazit

Fragestellung 1 – Unterkieferprotrusionsschiene (UPS) versus keine Behandlung beziehungsweise Placebobehandlung

Für die Tagesschläfrigkeit ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung. Für die Fatigue ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der UPS im Vergleich zu einer Placebobehandlung.

Hinsichtlich der Endpunkte Schlafqualität, kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz), kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen), depressive Symptomatik, Angstsymptomatik, psychische Symptome und somatische Symptome (Kopfschmerzen), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens, Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der UPS.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität beziehungsweise Gesamtüberleben und kardiovaskuläre Morbidität lagen keine Daten vor.

Zusammenfassend ließ sich in Fragestellung 1 ein Vorteil der UPS hinsichtlich des Leitsymptoms der OSA, Tagesschläfrigkeit, im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlungen ohne Einfluss auf die Kieferposition zeigen. Der Vorteil wird durch die Ergebnisse hinsichtlich anderer patientenrelevanter Endpunkte nicht infrage gestellt.

Fragestellung 2 – UPS versus Positive-Atemwegsdruck(PAP)-Therapie

Für die Tagesschläfrigkeit konnte ein Anhaltspunkt für eine Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

Hinsichtlich der Endpunkte Schlafqualität, kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz), kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen), depressive Symptomatik, Angstsymptomatik, psychische Symptome, Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens, Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der UPS.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität beziehungsweise Gesamtüberleben, somatische Symptome und kardiovaskuläre Morbidität lagen keine Daten vor.

Zusammenfassend zeigte sich in Fragestellung 2 die UPS der PAP-Therapie hinsichtlich des Leitsymptoms der OSA, Tagesschläfrigkeit, nicht unterlegen, wobei sich zugleich hinsichtlich anderer patientenrelevanter Endpunkte kein relevanter Nachteil der UPS gegenüber der PAP-Therapie zeigte.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 13.09.2018 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurde am 25.09.2018 ein Betroffener zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 27.11.2018 wurde am 04.12.2018 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 09.01.2019 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Eine Überarbeitung der Methoden des Berichtsplans war nicht notwendig.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung ist auf der Website des IQWiG unter „Projekte & Ergebnisse“ dargelegt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

Studieneinschluss

Population

- Da sich die Behandlungsbedürftigkeit aus der Diagnose einer obstruktiven Schlafapnoe ergibt, bilden die Zielpopulation der Nutzenbewertung erwachsene Patientinnen und Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe.
- Neben Studien mit einer Population aus „klassischen“ OSA-Patientinnen und -Patienten mit einem AHI > 5 und gegebenenfalls klinischer Symptomatik als Studienpopulation wurden ebenfalls Studien eingeschlossen, die als Population Personen untersucht hatten, die an einem Upper Airway Resistance Syndrom (UARS) litten [40]. Diese unterscheiden

sich in ihrer Symptomatik u. a. hinsichtlich des AHI ($AHI < 5$) von denen anderer OSA-Patientinnen und -Patienten. Das Krankheitskonzept des UARS wird als solches aber schon seit der ICSD-2 nicht mehr verwendet und wird seitdem als eine Form der OSA betrachtet [2, S. 136]).

Studiendesign

- Es wurden sowohl Studien im Parallelgruppen-Design als auch Studien im Cross-over-Design für die Nutzenbewertung herangezogen. Es wurden auch solche Cross-over-Studien eingeschlossen und für die Nutzenbewertung herangezogen, die bei ihren Analysen eine Berücksichtigung der Abhängigkeitsstrukturen der Daten nicht erkennen ließen. Eine Wash-out-Phase bei Therapiewechsel war keine Bedingung für den Studieneinschluss, sofern die Interventionsdauer mindestens 1 Woche betrug.
- Bei Studien, bei denen während der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene es als „unklar“ bewertet wurde, ob eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz oder eine Verdeckung der Gruppenzuteilung stattgefunden hatte, konnte sich nicht mehr der Sachverhalt ergeben, dass sich auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial ergab. Deswegen wurde in solchen Fällen die weitere Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und auf Endpunktebene abgebrochen und das Verzerrungspotenzial auf Studien- und auf Endpunktebene als hoch bewertet.

Bewertung des AHI und des ODI als Endpunkte

- Der AHI und der ODI sind nicht patientenrelevant und wurden nur ergänzend dargestellt. Beim AHI handelt es sich um einen krankheitsdefinierenden Parameter in der Diagnostik der OSA [1]. Deswegen wurde geprüft, ob er gegebenenfalls als Surrogatendpunkt, insbesondere für spät eintretende Endpunkte wie kardiovaskuläre Ereignisse oder Erkrankungen, zur Nutzenbewertung herangezogen werden könnte, da diese in den eher kürzeren Nachbeobachtungszeiten von RCTs meistens nicht erfasst werden. Nur wenn sich ein Surrogatendpunkt als valide erwiesen hat, ist er geeignet, für eine Aussage zum Nutzen herangezogen zu werden. Daher wurde eine orientierende Recherche nach Validierungsstudien zum AHI durchgeführt. Hierbei erfolgte die Suche nach Studien, in denen eine Validierung des AHI auf Basis von RCT-Daten durchgeführt wurde. In solchen Validierungsstudien werden die Effekte sowohl auf den Surrogatendpunkt als auch auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt im Rahmen der vorgegebenen Indikation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen untersucht.
- Wegen der schlechteren Datenlage (seltener Erhebung in den im Rahmen der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien) wurde auf ein solches Vorgehen beim ODI verzichtet.

Vorgehen bei mehrarmigen Studien

- Im Falle von mehrarmigen Studien, in denen in den Behandlungsgruppen unterschiedliche Schientypen angewendet wurden, wurde als Prüfintervention für die Hauptanalysen

vorzugsweise die Behandlungsgruppe mit der individuell hergestellten Schiene herangezogen. Wenn jeweils verschiedene individuell hergestellte Schienen angewendet wurden, wurde als Prüflintervention für die Hauptanalysen vorzugsweise die Behandlungsgruppe mit einer 2-teiligen Schiene herangezogen, falls als Alternative eine Schiene im Monoblockdesign untersucht wurde.

- Im Falle von mehrarmigen Studien, in denen in den Behandlungsgruppen unterschiedliche Vergleichsinterventionen angewendet wurden, wurde als Vergleichsintervention bei Fragestellung 1 für die Hauptanalysen die Kontrollgruppe ohne Behandlung herangezogen, um Verzerrungen durch mögliche Effekte einer Placeboschiene oder einer inaktiven Schiene, das heißt, einer UPS ohne Protrusion, zu vermeiden.

Auswahl von Erhebungsinstrumenten

- Einzelne patientenrelevante Endpunkte sind in den eingeschlossenen Studien zum Teil über verschiedene Erhebungsinstrumente erfasst worden. Für die Nutzenbewertung wurde eine Auswahl aus diesen Erhebungsinstrumenten nach folgenden Kriterien getroffen:
 - Es sollten Ergebnisse zu möglichst allen patientenrelevanten Endpunkten berücksichtigt werden.
 - Es sollte jede Studie, die Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt lieferte, mit den Ergebnissen zu mindestens einem Erhebungsinstrument in die Bewertung eingehen.
 - Um die Ergebnisse möglichst vieler Studien metaanalytisch zusammenfassen zu können, wurde bei Vorliegen mehrerer valider Erhebungsinstrumente zu einem patientenrelevanten Endpunkt jenes Instrument ausgewählt, für das aus den meisten Studien verwertbare Daten vorlagen.
- Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde in den Studien mit unterschiedlichen Instrumenten erhoben, die jeweils spezifische neuropsychologische Konstrukte erfassen. Die Ergebnisse zum Konstrukt der Vigilanz wurden unter dem Endpunkt „kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz)“ zusammengefasst. Die Ergebnisse zu anderen Konstrukten wurden unter dem Endpunkt „kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)“ zusammengefasst, da einzelne Erhebungsinstrumente zum Teil mehr als einem Konstrukt zugeordnet werden konnten.

Datenextraktion und Auswertung

Auswertungszeitpunkte

- Es wurden alle Auswertungszeitpunkte metaanalytisch zusammengefasst, sofern die Therapiedauer mindestens 1 Woche betrug.

Auswertung von Cross-over-Studien

- In der Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse so übernommen, wie sie in den Studien berichtet worden waren, d. h., dass die Ergebnisse von Studien, die im Cross-over-Design

durchgeführt wurden, welches aber nicht adäquat in der Auswertung berücksichtigt wurde, in den Analysen nicht adjustiert wurden. Eine Ausnahme bildeten die Sensitivitätsanalysen für die ESS in Fragestellung 2, siehe hierzu auch Abschnitt A3.3.2.2.

Bewertung der klinischen Relevanz

- Zur Bewertung der klinischen Relevanz wurde als Irrelevanzschwelle eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g von 0,2 verwendet [60].

Wahl des statistischen Modells für Metaanalysen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

- Bei den Metaanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in beiden Fragestellungen folgendermaßen vorgegangen: Lagen 5 oder mehr Studien vor, wurde regelhaft eine metaanalytische Auswertung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung durchgeführt. Bei 3 oder 4 Studien wurde jeweils eine metaanalytische Auswertung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung durchgeführt, sofern sich bei allen untersuchten Skalen und Subskalen die Studien bezüglich des Designs und der Fragestellung, insbesondere der Intervention, der Kontrolle und der Population, (deutlich) unterschieden. Lagen für die metaanalytische Auswertung einer Skala bzw. Subskala jedoch nur 2 Studien vor, wurde eine Auswertung basierend auf einem Modell mit festem Effekt durchgeführt.

Subgruppenanalysen

Endpunkte

- Es wurden nur für die Tagesschläfrigkeit und auch hier nur bezüglich der ESS Subgruppenanalysen durchgeführt. Dies geschah, weil die Tagesschläfrigkeit als ein Leitsymptom der OSA betrachtet wird und zum ESS Ergebnisse aus den meisten der eingeschlossenen Studien vorlagen. Nur in wenigen Einzelfragen oder in Subkomponenten eines Instruments wurden andere Ergebnisse bezüglich der Tagesschläfrigkeit gefunden, sodass hier eine Subgruppenanalyse nicht möglich oder nicht sinnvoll war. Subgruppenanalysen waren bei einigen Endpunkten nicht möglich, da für jeweils eine der Subgruppen keine Daten vorlagen. Für andere Endpunkte erschienen sie nicht sinnvoll, da aus den Forestplots der Metaanalysen für den gesamten Studienpool keine Studienkonstellation innerhalb der Subgruppen erkennbar war, aus der ein Nutzen oder Schaden ableitbar gewesen wäre. Dies lag daran, dass innerhalb der in den Subgruppen befindlichen Studien keine oder nur eine der Studien statistisch signifikante Effekte aufwies und keine gleichgerichteten Effekte vorlagen und zusätzlich die Anzahl der Studien gering war.

Subgruppen bezüglich der Vergleichsintervention zu Fragestellung 1

- Wegen möglicher Effekte von Placeboschienen und UPS ohne Protrusion als Placebo auf die OSA-Symptomatik wurde als eine der Subgruppenanalysen zu Fragestellung 1 die Einteilung der Studien in 3 Subgruppen durchgeführt (siehe hierzu auch A4.2).

- Die erste Subgruppe beinhaltet hierbei alle Studien, die als Vergleichsintervention keine Behandlung angegeben hatten oder eine Placebo-Behandlung gewählt hatten, bei der kein Therapieeffekt vermutet wird (Placebo-Tabletten oder Placebo in Form einer skelettierten Gaumenplatte ohne vertikale Bissveränderung bzw. ohne Effekt auf die Okklusion oder Lage des Unterkiefers). Die zweite Subgruppe beinhaltet alle Studien, die eine Placebo-Schiene als Vergleichsintervention gewählt haben, die Einfluss auf die Okklusion oder Lage des Unterkiefers durch eine vertikale Bisshebung nehmen könnten. Die dritte Subgruppe beinhaltet alle Studien, die die UPS auch in der Vergleichsintervention anwenden, jedoch ohne eingestellte Protrusion (inaktive Schienen)

Subgruppen bezüglich der Prüfintervention (Schientypen)

- Bezüglich der Schientypen in der Prüfintervention wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich ihres Herstellungsverfahrens durchgeführt. Hierbei wurden Schienen, die im thermoplastischen Verfahren hergestellt wurden, indem ein industriell gefertigter Schienenrohling im Wasserbad erwärmt und im Munde angepasst wurde (Boil-and-Bite-Schienen), verglichen mit Schienen, die indirekt im Labor individuell für die Patientin oder den Patienten hergestellt wurden. Eine weitere Unterteilung der individuell hergestellten Schienen, beispielsweise in 1- und 2-teilige Schienen, erfolgte nicht, da sich das Design der UPS in den einzelnen Studien sehr unterschied und dadurch teilweise eine eindeutige Unterscheidung nicht ermöglichte. So gab es auch Schienen, die zwar 2-teilig erstellt wurden, aber dann durch eine starre Verblockung der Schienteile den Charakter einer 1-teiligen Schiene annahmen, jedoch ohne das klassische Monoblockdesign. Darüber hinaus ließ teilweise die Beschreibung der verwendeten Schienen in den Publikationen nicht auf das genaue Design der individuell hergestellten Schienen schließen. Insgesamt erstellten die Studienautorinnen und Studienautoren fast für jede Studie ihr eigenes individuelles Schienendesign, sodass eine weitere Unterteilung nicht sinnvoll erschien.

Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Vor der Veröffentlichung der Version 1.0 wurde die vorliegende Version 1.1 erstellt, in der Klarstellungen an verschiedenen Stellen erfolgten.

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftiger obstruktiver Schlafapnoe aufgenommen. Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die Behandlung mit der Unterkieferprotrusionsschiene dar. Als Vergleichsinterventionen gelten

- die PAP-Therapie und
- keine Behandlung beziehungsweise die Behandlung mit einem Placebo.

Sofern konservative Begleitbehandlungen (z. B. zur Verbesserung der Schlafhygiene) in den Studien erfolgen, müssen diese in Prüf- und Kontrollgruppe gleichartig sein.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität, insbesondere
 - Schlafqualität (zum Beispiel Schwere der Schlafstörungen),
 - Tagesschläfrigkeit einschließlich durch Tagesschläfrigkeit ausgelöste Selbst- oder Fremdgefährdung,
 - kognitive Leistungsfähigkeit,
 - psychische, insbesondere affektive Symptome,
 - somatische Symptome, insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse (zum Beispiel Herzinfarkt, Schlaganfall), Symptome bei Herzinsuffizienz und respiratorischer Insuffizienz, Symptome eines Hypertonus sowie Kopfschmerzen,
- therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben,

- unerwünschte Ereignisse.

Ergänzend werden der AHI und der ODI betrachtet. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieser Endpunkte jedoch nicht ergeben.

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.1.5 Studiendauer

Zwar mag die mechanische Wirkung der PAP-Therapie und der UPS sofort eintreten, aber die Verbesserung des Schlafs und damit der Symptomatik wie Tagesschläfrigkeit erfolgt nicht zwangsläufig unmittelbar. Es bedarf oft zumindest einer Eingewöhnung.

Eingeschlossen werden daher Studien mit einer Mindestdauer der Anwendung der Interventionen von 1 Woche.

A2.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftiger obstruktiver Schlafapnoe (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit einer Unterkieferprotrusionsschiene (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: PAP-Therapie; keine Behandlung oder Placebobehandlung (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
E6	Mindestdauer der Anwendung der Interventionen beträgt 1 Woche
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [86] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; PAP: positiver Atemwegsdruck; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

A2.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A2.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A2.2.1 Informationsquellen

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase

- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- HTA Database
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörungen zu Berichtsplan und Vorbericht
- Autorenanfragen

A2.2.2 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Das vorliegende Projekt ist Teil einer Studie, in der die Effizienz der Studienselektion untersucht wird [87]. Dabei erfolgen beide Schritte durch 3 Personen unabhängig voneinander in 3 verschiedenen Screeningtools. Die Ergebnisse der Selektion werden nach der Volltextbewertung zusammengefasst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.3 Informationsbewertung und Synthese

A2.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter A2.3.3 bis A2.3.6 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [88] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp-Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule-Mandel [89]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein, und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.3.5) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.3.6).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [90] angewendet werden.

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.3.4 Prüfung auf Nichtunterlegenheit

In der Literatur wird beschrieben, dass die UPS von vielen Patientinnen und Patienten gegenüber der PAP-Therapie bevorzugt wird, weil Letztere oft in höherem Maße als störend und unangenehm und die UPS darüber hinaus als leichter anzuwenden empfunden wird [1,33,34]. Aus diesem Grund erfolgt für den Bericht hinsichtlich der relevanten Symptomatik auch eine Prüfung auf Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie. Ein Leitsymptom der OSA ist die Tagesschläfrigkeit [2]. Eine Nichtunterlegenheit der UPS gegenüber der PAP-Therapie mindestens hinsichtlich Tagesschläfrigkeit kann als Vorteil betrachtet werden, sofern bezüglich anderer patientenrelevanter Endpunkte kein relevanter Nachteil gegenüber der PAP-Therapie auftritt.

Hierbei ist für die Bewertung anhand der Symptomatik die prospektive Festlegung einer Nichtunterlegenheitsgrenze für die Mittelwertdifferenz der Behandlungsgruppen bezüglich der Messinstrumente beziehungsweise Symptomscores wichtig, da ein Vorteil der zu prüfenden Intervention gegenüber dem Standardverfahren in erster Linie nicht hinsichtlich der Symptomatik, sondern eher hinsichtlich der Anwendbarkeit postuliert wird [1]. Zunächst wird anhand von Literatur geprüft, ob eine Nichtunterlegenheitsgrenze existiert. Die Tagesschläfrigkeit wird unter anderem mittels der ESS untersucht, bei der für die Nichtunterlegenheitsgrenze eine Scoredifferenz von 2 in der Literatur Erwähnung findet [80-84]. Sofern diese Schwelle als adäquat angesehen werden kann, wird sie als Nichtunterlegenheitsgrenze verwendet. Falls keine adäquate Schwelle identifiziert werden kann oder falls mehrere Instrumente beziehungsweise Scores metaanalytisch zusammengefasst werden sollen, kann die Nichtunterlegenheit mittels Hedges' g untersucht werden, hierbei dient eine Grenze von 0,25 als Orientierung. Nach Möglichkeit wird geprüft, ob identifizierte Nichtunterlegenheitsgrenzen für einzelne Instrumente beziehungsweise Scores bei Standardisierung mit der Grenze 0,25 harmonisieren [91].

A2.3.5 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Nichtunterlegenheitsgrenzen, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftes Ergebnis kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.7).

A2.3.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die

vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Symptomatik (symptomatische versus asymptomatische OSA),
- Schweregrad der Erkrankung,
- beim Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebo: Patientinnen und Patienten, die keine PAP-Therapie erhalten können,
- verwendetes Schienensystem.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.7).

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.3.7 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 5 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
deutlich	mäßig	nein				
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 27.11.2018 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

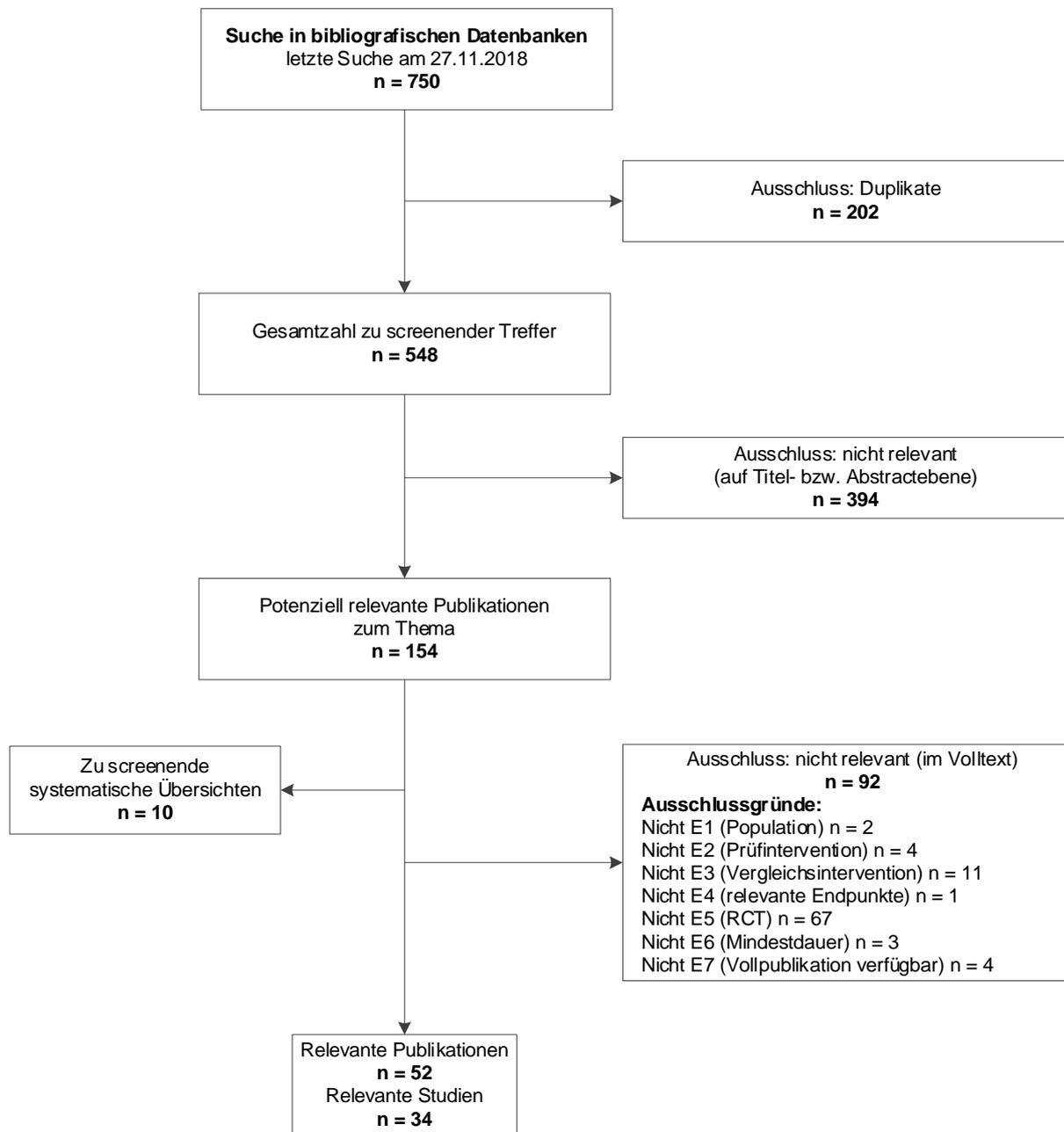


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 6):

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Fragestellung 1 UPS versus keine Behandlung			
Aarab 2011	NCT00950495	ClinicalTrials.gov [92]	nein
Gagnadoux 2017	NCT01426607	ClinicalTrials.gov [93]	nein
Marklund 2015	NCT00477009	ClinicalTrials.gov [94]	nein
Petri 2008	NCT00243139	ClinicalTrials.gov [95]	nein
TOMADO	ISRCTN02309506	ISRCTN Registry [96]	nein
Fragestellung 2 UPS versus PAP-Therapie			
Aarab 2011	NCT00950495	ClinicalTrials.gov [92]	nein
Banhiran 2018	NCT02766179 TCTR20140901002	ClinicalTrials.gov [97] Thai Clinical Trials Registry [98]	nein
El-Solh 2017	NCT01569022 NCT01535586	ClinicalTrials.gov [99] ClinicalTrials.gov [100]	ja [101]
Gagnadoux 2009	NCT00152672	ClinicalTrials.gov [102]	nein
Glos 2016	DRKS00007772	Deutsches Register Klinischer Studien [103]	nein
Hoekema 2006	NTR106 (Trial NL75 neue Bezeichnung)	Netherlands Trial Register [104]	nein
Phillips 2013	ACTRN12607000289415	Australian New Zealand Clinical Trials Registry [105]	nein
Schütz 2013	NCT01289392	ClinicalTrials.gov [106]	ja [107]

In den Studienregistern wurden 8 laufende, 1 geplante, 5 Studien mit unklarem Status und 3 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 28.11.2018 statt.

A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4. Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.2. Die Referenzlisten von 10 aktuellen und bedeutenden systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.3 Anhörung

Es wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.4 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 7). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 7: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Abgeschlossene Studien			
Fleetham 1998 ^a	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Studienbericht	ja	▪ Es existiere keine Publikation hierzu. Einige Daten seien in einer systematischen Übersichtsarbeit verwendet worden (Anm.: wahrscheinlich [3]).
Olson 2002 ^a	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Studienbericht	nein	▪ entfällt
COMET NCT01461473	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation für Stage II von COMET, die multizentrische randomisierte Studie	ja	▪ Ankündigung einer Weiterleitung der E-Mail an verantwortliche Person, keine weiteren Antworten
REST NCT01588275	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation	nein	▪ entfällt
NCT02011425	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation	ja	▪ Publikation sei in Arbeit. Ein zugesandtes Abstract wies keine für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten auf.
Studien mit unklarem Status			
IRCT20140716 18509N1	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation	ja	▪ Studie sei in Vorbereitung zur Publikation. Ein zugesandtes Abstract enthielt Informationen zum PSQI und ESS hinsichtlich signifikanter Effekte zugunsten der UPS. Ein Zusenden der Publikation nach Veröffentlichung wurde angeboten.
NCT01005940	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation	nein	▪ entfällt
NCT00213434	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation	nein	▪ entfällt
NCT001461486	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation	nein	▪ entfällt
RBR-93 ggrm	▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation	nein	▪ entfällt
a: Studie wurde in einer systematischen Übersicht identifiziert [3]. ESS: Epworth Sleepiness Scale. PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index (Pittsburgh Schlafqualitätsindex); UPS: Unterkieferprotrusionsschiene			

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 34 relevante Studien (52 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 8). Die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1.

Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag/Ergebnisbericht aus Studienregistern
Fragestellung 1 UPS – versus keine Behandlung bzw. Placebo-Behandlung		
Aarab 2010 ^a	ja [56]	nein
Aarab 2011	ja [35,49-51]	ja [92] / nein
Andrén 2013	ja [54]	nein / nein
Barnes 2004 ^a	ja [36]	nein / nein
Blanco 2005 ^b	ja [37]	nein / nein
Bloch 2000	ja [43]	nein / nein
Dal-Fabbro 2014 ^a	ja [25]	nein / nein
Durán-Cantolla 2015 ^a	ja [59]	nein / nein
Gagnadoux 2017	ja [45,46]	ja [93] / nein
Godoy 2017	ja [40]	ja [108] ^c / nein
Gotsopoulos 2002	ja [55,109,110]	nein / nein
Hans 1997 ^b	ja [38]	nein / nein
Johnston 2002	ja [57]	nein / nein
Lam 2007	ja [28]	nein / nein
Marklund 2015	ja [41,42]	ja [94] / nein
Marklund 2016 ^b	Ja [39]	nein / nein
Mehta 2001	ja [58]	nein / nein
Petri 2008	ja [44]	ja [95] / nein
Sjöholm 1994	ja [53]	nein / nein
Teixeira 2013	ja [52]	nein / nein
TOMADO	ja [47,48]	ja [96] / nein
Fragestellung 2 – UPS versus PAP-Therapie		
Aarab 2011	ja [35,49-51]	ja [92] / nein
Arya 2014	ja [69]	nein / nein
Banhiran 2018	ja [27]	ja ^d [97], [98] / nein
Barnes 2004 ^a	ja [36]	nein / nein
Dal-Fabbro 2014 ^a	ja [25]	nein / nein
El-Solh 2017	ja [71]	ja [99,100] / ja [101]
Engleman 2002	ja [64]	nein / nein
Ferguson 1996 ^a	ja [65]	nein / nein

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung (Fortsetzung)

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag/Ergebnisbericht aus Studienregistern
Ferguson 1997	ja [66]	nein / nein
Gagnadoux 2009 ^a	ja [67,111]	ja [102] / nein
Glos 2016	ja [63]	ja [103] / nein
Hoekema 2006	ja [29,72-79]	ja [104] / nein
Lam 2007	ja [28]	nein / nein
Phillips 2013	ja [70,112]	ja [105] / nein
Randerath 2002 ^a	ja [26]	nein / nein
Schütz 2013 ^b	ja [62]	ja [106] / ja [107]
Tan 2002	ja [68]	nein / nein
a: Cross-over-Studie mit nicht (adäquat) berücksichtigter Abhängigkeitsstruktur der Daten b: nur formal eingeschlossen, da keine verwertbaren Daten c: Studienregistereintrag durch Handsuche identifiziert d: Laut Registereintrag sind die Ergebnisse an ClinicalTrials.gov übermittelt, jedoch noch nicht veröffentlicht. PAP: Positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); UPS: Unterkieferprotrusionsschiene		

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 9 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt. Für alle Studien, die im Studienregister den Status „abgeschlossen“ oder „unklar“ aufwiesen, wurden Autorenanfragen gestellt.

Nach Redaktionsschluss wurde erkannt, dass der Studienregistereintrag einer abgeschlossenen, ursprünglich als Studie ohne berichtete Ergebnisse aufgeführten Studie (NCT01461473 [113,114]) Daten zu unerwünschten Ereignissen enthält. Diese Studie wird für den Abschlussbericht auf Relevanz überprüft.

Tabelle 9: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
Fragestellung 1 – UPS versus keine Behandlung				
IRCT2014071618509N1	Studienregistereintrag [115]	RCT	50	unklar ^a
NCT00213434	Studienregistereintrag [116]	RCT	k. A.	abgeschlossen (06/2006)
NCT01005940	Studienregistereintrag [117]	RCT	40	unklar ^b (12/2014)
NCT01461486	Studienregistereintrag [118]	RCT	90	unklar ^b (11/2015)
NCT02011425	Studienregistereintrag [119]	RCT	18 ^c	abgeschlossen (02/2017)
NCT02948894	Studienregistereintrag [120]	RCT	100	laufend (05/2022)
NCT03167684	Studienregistereintrag [121]	RCT	50	laufend (03/2020)
NCT03189173	Studienregistereintrag [122]	RCT	40	laufend (06/2019)
NCT03665818	Studienregistereintrag [123]	RCT	100	laufend (09/2019)
ORACLE (NCT02325089)	Studienregistereintrag [124]	RCT	500	laufend (12/2020)
RBR-93 ggrm	Studienregistereintrag [125]	RCT	70	unklar ^d (10/2014)
UMIN000025731	Studienregistereintrag [126]	RCT	30	laufend
Fragestellung 2 – UPS versus PAP-Therapie				
CTRI/2018/04/013345	Studienregistereintrag [127]	RCT	30	geplant ^e
NCT01461486	Studienregistereintrag [118]	RCT	90	unklar ^b (11/2015)
CHOICE (NCT02242617)	Studienregistereintrag [128]	RCT	60	laufend (12/2018)
NCT02953028	Studienregistereintrag [129]	RCT	140	laufend (12/2020)
REST (NCT01588275)	Studienregistereintrag [130]	RCT	86 ^c	abgeschlossen ^f
<p>a: Im Registereintrag sind keine Angaben zum geplanten Studienende vorhanden. Das geplante Ende der Rekrutierung liegt länger als 12 Monate zurück.</p> <p>b: Status der Studie im Register als „unknown“ bezeichnet</p> <p>c: tatsächliche Fallzahl laut Registereintrag</p> <p>d: Geplantes Studienende liegt länger als 12 Monate zurück.</p> <p>e: Status der Studie im Register als „Not Yet Recruiting“ bezeichnet. Geplanter Rekrutierungsbeginn war laut Registereintrag 04/2018.</p> <p>f: Das tatsächliche Studienende wurde im Registereintrag mit 12/2017 angegeben.</p>				

A3.2 Ergebnisse zur Fragestellung 1 – UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung

A3.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl (randomi- siert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Inter- ventions- dauer	Relevante Endpunkte ^a
Aarab 2010	Cross- over	20	UPS (75 % Protru- sion) ^b	Placebo (inaktive Schiene) ^c	Niederlande k. A.	je 3 Wochen ^d	Tagesschläfrigkeit (ESS) ergänzend: AHI
Aarab 2011	parallel (3-armig)	64	UPS	nCPAP Placebo (Gaumen- platte)	Niederlande 10/2003– 01/2009 ^e	6 Monate	psychische Symptome (SCL-90-R) ergänzend: AHI
Andrén 2013	parallel	72	UPS	Placebo (inaktive Schiene)	Schweden k. A.	3 Monate	Tagesschläfrigkeit (ESS) ergänzend: AHI
Barnes 2004	Cross- over	114 ^f	UPS	nCPAP Placebo (Tablette)	Australien k. A.	je 3 Monate	primär: Tagesschläfrigkeit (ESS) sekundär: kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (FAS-Test/COWAT, PASAT, Trail Making Test B, Zahlenspanne rückwärts) kognitive Leistungsfähigkeit – Vigilanz (PVT) psychische Symptome (POMS) depressive Symptomatik (BDI) Lebensqualität (SF-36) Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ) ergänzend: AHI

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl (randomi- siert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Inter- ventions- dauer	Relevante Endpunkte ^a
Bloch 2000	Cross- over (3-armig)	24	UPS (2 Arten: Mono- block und Herbst- schiene)	keine Behandlung	Schweiz k. A.	je 1 Woche	Tagesschläfrigkeit (ESS) Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (Einzelfrage zur Beeinträchti- gung bei täglichen Aufgaben, Einzelfrage zur Leistungsfähigkeit, Einzelfrage zum Energielevel) ergänzend: AHI
Dal- Fabbro 2014	Cross- over	39	UPS	CPAP Placebo (Unter- kieferteil der Schiene)	Brasilien k. A.	je 1 Monat	Tagesschläfrigkeit (ESS) ergänzend: AHI
Durán- Cantolla 2015	Cross- over	42	UPS	Placebo (inaktive Schiene)	Spanien k. A.	je 12 Wochen	primär: ergänzend: AHI sekundär: Schlafqualität (Einzelfrage) psychische Symptome (Einzelfragen) SUE
Gagna- doux 2017	parallel	150	UPS	Placebo (Ober- kieferteil der Schiene)	Frankreich 03/2011– 11/2014	2 Monate	Tagesschläfrigkeit (ESS) Fatigue (Einzelfrage) ergänzend: AHI, ODI

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl (randomi- siert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Inter- ventions- dauer	Relevante Endpunkte ^a
Godoy 2017	parallel	36	UPS	Placebo (inaktive, andere Schiene)	Brasilien 2014–2016 ^g	18 Monate	Fatigue (MFIS) kognitive Leistungsfähigkeit – Vigilanz (PVT) Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ) Angstsymptomatik (BAI) depressive Symptomatik (BDI) Schlafqualität (PSQI) Tagesschläfrigkeit (ESS) Abbruch wegen UE ergänzend: AHI
Gotso- poulos 2002	Cross- over	73	UPS	Placebo (Ober- kieferenteil der Schiene)	Australien k. A.	4 Wochen	Tagesschläfrigkeit (ESS) kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Zahlenspanne rückwärts, Trail Making Test B, FAS-Test / COWAT) psychische Symptome (POMS) depressive Symptomatik (BDI) ergänzend: AHI
Johnston 2002	Cross- over	21	UPS	Placebo (Ober- kieferenteil, andere Schiene)	Groß- britannien k. A.	je 4–6 Wochen	Schlafqualität (Einzelfrage zur Müdigkeit bei Erwachen) Tagesschläfrigkeit (ESS) ergänzend: AHI, ODI
Lam 2007	parallel (3-armig)	101	UPS + konser- vative Maßnahmen	CPAP keine Behandlung (konservative Maßnahmen)	China k. A.	10 Wochen	Tagesschläfrigkeit (ESS) gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) Abbruch wegen UE ergänzend: AHI

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl (randomi- siert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Inter- ventions- dauer	Relevante Endpunkte ^a
Mark- lund 2015	parallel	96	UPS	Placebo (Gaumen- platte)	Schweden 05/2007– 08/2011	4 Monate	Tagesschläfrigkeit (ESS) somatische Symptome – Kopfschmerzen (Tage mit Kopfschmerzen, längster Kopfschmerz, Intensität des Kopfschmerzes, Kopfschmerz vorhanden) kognitive Leistungsfähigkeit – Vigilanz (MURT Test) gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ) ergänzend: AHI
Mehta 2001	Cross- over	28	UPS	Placebo (Unter- kieferteil der Schiene)	Australien k. A.	je 1 Woche	Abbruch wegen UE ergänzend: AHI
Petri 2008	parallel (3-armig)	93	UPS	Placebo (inaktive, andere Schiene) keine Behandlung	Dänemark k. A.	4 Wochen	primär: ergänzend: AHI sekundär: Tagesschläfrigkeit (ESS) gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) Abbruch wegen UE
Sjöholm 1994	Cross- over	6	UPS	Placebo (Ober- kieferteil, andere Schiene)	Finnland k. A.	je 2 Monate	ergänzend: ODI

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Studien-design	Patienten-zahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventions-dauer	Relevante Endpunkte ^a
Teixeira 2013	Cross-over	19	UPS	Placebo (Gaumenplatte)	Brasilien k. A.	UPS: MW 6,5 Monate (SD: 2,0) inaktive Schiene: MW 3,8 Monate (SD: 0,8)	ergänzend: AHI
TOMA-DO	Cross-over (4-armig)	90	UPS 1 ^h UPS 2 ⁱ	keine Behandlung	Großbritannien 12/2010–07/2012	UPS: jeweils 6 Wochen keine Behandlung: 4 Wochen	Tagesschläfrigkeit (ESS) gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ) SUE Abbruch wegen UE ergänzend: AHI, ODI
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Es existieren ebenfalls Ergebnisse für einen Protrusionsgrad von 25 % bzw. 50 % der maximal möglichen Protrusion. c: inaktive Schiene mit 0 % Protrusion d: im Durchschnitt e: Daten aus www.clinicaltrials.gov (NCT00950495 [92]) f: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten g: Rekrutierungszeitraum h: thermolabile (Boil-and-Bite)Schiene („SleepPro 1“), nicht adjustierbar (nicht titrierbar) i: individuell hergestellte Schiene („bMAD“), 2-teilig, aber sekundär verblockt</p>							

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BAI: Beck Anxiety Inventory; BDI: Beck Depression Inventory; COWAT: Controlled Oral Word Association Task; CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ESS: Epworth Sleepiness Scale; FOSQ: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (Fragebogen zur Erfassung der funktionspezifischen Lebensqualität); k. A.: keine Angabe; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; MURT: Multiple Unprepared Reaction Time; MW: Mittelwert; nCPAP: nasal Continuous positive Airway Pressure (nasaler kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ODI: Oxygen Desaturation Index (Sauerstoffentsättigungsindex); PASAT: Paced Auditory Serial Addition Task; POMS: Profile of Mood States; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index (Pittsburgh Schlafqualitätsindex); PVT: Psychomotor Vigilance Test; SD: Standardabweichung; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien	Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA
Aarab 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter > 18 Jahre ▪ AHI 5–45/h ▪ ≥ 2 Symptome einer OSA (z. B. Schnarchen, exzessive Tagesschläfrigkeit) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atemwegs- oder Schlafstörungen, die nicht durch OSA bedingt sind ▪ BMI > 40 ▪ Medikation, die die Atmung oder den Schlaf beeinflussen könnte ▪ Periodic limb movement disorder (periodische Bewegungsstörungen der Gliedermaßen) ▪ frühere Behandlung mit UPS oder CPAP ▪ reversible morphologische Fehlbildungen der oberen Atemwege (z. B. vergrößerte Tonsillen) ▪ anhand einer funktionellen Untersuchung des Kauapparats diagnostizierte temporomandibuläre Störungen ▪ unbehandelte parodontale Probleme ▪ Zahnschmerzen ▪ unzureichender Halt für das Tragen einer Schiene 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI) ▪ Erhebung relevanter Symptome

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien	Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA
Aarab 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit OSA ▪ Alter > 18 Jahre ▪ AHI 5–45/h ▪ ESS \geq 10 oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ \geq 2 Symptome nach der American Academy of Sleep Medicine Task Force (z. B. nicht erholsamer Schlaf, Tagesschläfrigkeit) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atemwegs- oder Schlafstörungen, die nicht durch OSA bedingt sind ▪ BMI > 40 kg/m² ▪ Medikation, die den Schlaf oder die Atmung beeinflussen könnte ▪ Periodic limb movement disorder (periodische Bewegungsstörungen der Gliedmaßen) ▪ frühere Behandlung mit CPAP oder UPS ▪ reversible morphologische Fehlbildungen der oberen Atemwege (z. B. vergrößerte Tonsillen) ▪ andere Krankheiten wie z. B. psychiatrische Störungen ▪ temporomandibuläre Störungen ▪ unbehandelte parodontale Probleme ▪ Zahnschmerzen ▪ unzureichender Halt für das Tragen einer Schiene 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI) ▪ Erhebung relevanter Symptome
Andrén 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AHI \geq 10/h ▪ systemische Hypertonie mit einem ambulanten systolischen Blutdruck von > 140 mmHg oder ambulanten diastolischen Blutdruck von > 90 mmHg zu 2 verschiedenen Zeitpunkten ▪ keine Behandlung mit UPS oder CPAP zum Zeitpunkt der Studie ▪ ausreichende Anzahl von Zähnen zum Tragen einer Schiene 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ambulanter systolischer Blutdruck von > 180 mmHg oder ambulanter diastolischer Blutdruck von > 110 mmHg ▪ BMI > 35 ▪ Vorhofflimmern ▪ chronische obstruktive Lungenerkrankung ▪ Epilepsie ▪ schwere psychiatrische Erkrankungen ▪ maximale Vorverlagerung des Unterkiefers von < 6 mm ▪ fehlende schwedische Sprachkenntnisse 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI) ▪ Erhebung eines relevanten Symptoms (Tagesschläfrigkeit) ▪ ambulante somnografische Aufzeichnung

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien	Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA
Barnes 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter > 18 Jahre^a ▪ AHI 5–30/h gemäß Übernacht-PSG^a ▪ gesundes und ausreichendes Gebiss, um die Schiene tragen zu können 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 2 Zähne jeweils im Ober- und Unterkiefer rechts und links ▪ minimale Sauerstoffsättigung < 75 % in der REM-, und < 80 % in der NREM-Schlafphase ▪ klinisch relevante Begleiterkrankungen wie z. B. Diabetes, instabile ischämische Herzkrankheit^a ▪ zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schädel-Hirn-Trauma mit Bewusstseinsverlust > 15 Min., psychiatrische Erkrankungen oder Substanzmissbrauch in der Vergangenheit^a ▪ Schläfrigkeit, die als gefährlich einzustufen ist und eine dringende Behandlung notwendig macht, wie z. B. Einschlafen während des Autofahrens, der Arbeit oder in sonstigen Gefahrensituationen^a 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI)
Bloch 2000	<ul style="list-style-type: none"> ▪ OSA Diagnostik basierend auf <ul style="list-style-type: none"> □ AHI \geq 5/h oder □ schlafunterbrechendes Schnarchen mit Arousal Index > 20/h ▪ typische Krankengeschichte, wie exzessive Tagesschläfrigkeit, gewohnheitsmäßiges Schnarchen, nächtliche Apnoen ▪ Ablehnen einer PAP-Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorhandensein anderer Schlafstörungen, die die Schlafqualität beeinträchtigen können (internistische, neurologische oder psychiatrische Störungen) ▪ Vorbehandlung akuter Zahnerkrankungen oder gingivaler Erkrankungen notwendig, sonst Ausschluss 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI, Arousal Index)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien	Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA
Dal-Fabbro 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter 25–65 Jahre ▪ mittelgradige bis schwere OSA (klinische Kriterien erfüllt und AHI \geq 20/h) ▪ BMI $<$ 35 kg/m² ▪ Bezahnung in gutem Zustand ▪ Unterkieferprotrusion um mindestens 7 mm möglich 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ parodontale Erkrankungen ▪ schwerwiegende temporomandibuläre Dysfunktion ▪ andere Schlafstörungen ▪ Störungen, die einer CPAP-Nutzung entgegenstehen ▪ Alkohol- oder Drogenabusus ▪ frühere Behandlung der OSA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI)
Durán-Cantolla 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter $>$ 18 Jahre ▪ chronisches Schnarchen an $>$ 5 Tagen/Woche gemäß Angaben des Bett-/Zimmergenossen und mit Schnarchen \geq 30 % während der Nachtruhe ▪ durch PSG bestätigte leichte bis mittelgradige OSA (AHI \geq 5/h bis $<$ 30/h) ▪ Bett-/Zimmergenosse, der Auskunft über das Schlafverhalten der Person geben kann 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hochrisiko-Beruf oder Betätigung gefährlicher Maschinen ▪ mittelgradige oder schwere Tagesschläfrigkeit ▪ Koronarerkrankungen, akute Gefäßerkrankungen ($<$ 3 Monate), chronische und schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Langzeitbehandlung mit Theophyllin ▪ temporomandibuläre Gelenkerkrankungen oder Parodontitis ▪ mandibuläre Protrusionskapazität $<$ 6 mm und / oder $<$ 10 Zähne in jedem Kiefer ▪ schwere kognitive Störungen und / oder Patientinnen und Patienten, deren Antworten in den Fragebogen durch chronische und schwere Erkrankungen beeinflusst sein könnten ▪ Schwangerschaft (zwischen dem 3. Monat und 3 Monate nach der Entbindung) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI) ▪ respiratorische Polygrafie zu Hause

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien	Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA
Gagnadoux 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter 18–70 Jahre ▪ schwere OSA (AHI \geq 30/h) ▪ UPS als Zweitlinientherapie vorgesehen aufgrund von CPAP-Intoleranz 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BMI \geq 32 kg/m² ▪ vorangegangene kardiovaskuläre Erkrankungen ▪ andere Schlafstörungen als OSA ▪ zentrale Schlafapnoe (central apnea index \geq 5) ▪ ESS \geq 16 ▪ unzureichende Zahnstruktur oder Erkrankung des temporomandibulären Gelenks, die eine UPS-Behandlung kontraindiziert 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI)
Godoy 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 25–50 Jahre ▪ BMI \leq 30 kg/m² ▪ Upper Airway Resistance Syndrom: <ul style="list-style-type: none"> ▫ AHI \leq 5/h ▫ ESS \geq 10 und / oder MFIS \geq 38 ▫ RDI $>$ 5 und / oder Atemflusslimitation $>$ 30 % der gesamten Schlafzeit 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Substanzabusus ▪ unbehandelte klinische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen ▪ weniger als 6 h Schlaf ▪ kranio-mandibuläre Dysfunktion oder Zahnerkrankungen, die die Verwendung einer UPS verhindern ▪ schlechter Zahnzustand ▪ andere Schlafstörungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI, RDI) ▪ Erhebung relevanter Symptome
Gotsoopoulos 2002	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter $>$ 20 Jahre ▪ OSA (RDI \geq 10/h) ▪ \geq 2 der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tagesschläfrigkeit ▫ Schnarchen ▫ bemerkte Apnoen ▫ fragmentierter Schlaf ▪ Unterkieferprotrusion \geq 3 mm möglich 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zentrale Schlafapnoe vorherrschend ▪ psychische Störung ▪ Gebrauch von Betäubungsmitteln, Sedativa oder psychoaktiven Substanzen ▪ unzureichender Zahnstatus ▪ Parodontopathien oder Karies ▪ übermäßiger Würgereflex 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (RDI) ▪ Erhebung relevanter Symptome
Johnston 2002	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enttächtigungen \geq 10/h, wobei ein Ereignis einem Rückgang der arteriellen Sauerstoffsättigung von \geq 4 % entsprach 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwerwiegende Begleiterkrankung einschließlich Lungenerkrankung ▪ Zahnlosigkeit ▪ unzureichende Anzahl gesunder Zähne, um die Schiene zu tragen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Übernacht-Oximetrie zu Hause

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien	Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA
Lam 2007	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AHI \geq 5–40/h ▪ ESS > 9 bei Patientinnen und Patienten mit AHI 5–20/h 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schläfrigkeit, die ein Risiko für die Patientin oder den Patienten oder andere darstellt ▪ instabile medizinische Erkrankungen ▪ zusätzlich zur OSA weitere Schlafstörungen ▪ vorherige chirurgische Eingriffe an den oberen Atemwegen (außer wegen nasaler Probleme) ▪ Schwangerschaft 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI) ▪ Erhebung eines relevanten Symptoms
Marklund 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter 20–70 Jahre ▪ BMI < 35 kg/m² ▪ Tagesschläfrigkeit mit mindestens 1 der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ESS \geq 10 ▫ Tagesschläfrigkeit angegeben als „oft“ oder „immer“ ▫ tagsüber unwillentliches Einschlafen „manchmal“, „oft“ oder „immer“ (auf einer Skala mit den Antwortoptionen „niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“) ▫ tagsüber unwillentliches Einschlafen mindestens 1-mal in der Woche ▪ Schnarchen mit AHI < 5/h^b oder Patientinnen und Patienten mit leichter bis mittelgradiger OSA (AHI < 30/h) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hypertrophe Tonsillen Grad 3 oder 4 (Friedman-Skala) ▪ psychiatrische Erkrankungen oder Demenz ▪ unbehandelte Karies oder akute Parodontitis ▪ unzureichende Anzahl gesunder Zähne, um die Schiene zu tragen ▪ Unfähigkeit, den Unterkiefer um mindestens 5 mm zu protrudieren ▪ Berufskraftfahrer ▪ Teilnahme an anderen Studien ▪ Interessenkonflikt („bias“) in Bezug auf die Studie ▪ andere Krankheiten, die eine sofortige wirksame Behandlung der Schlafapnoe verlangen^c ▪ Weichteilgewebeabnormitäten im Bereich des Rachens^c ▪ Schwangerschaft ▪ gegenwärtig andere Behandlung der Schlafapnoe^c ▪ schwere kranio-mandibuläre Krankheiten^c 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI) ▪ Erhebung eines relevanten Symptoms

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien	Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA
Mehta 2001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine durch PSG bestätigte OSA mit einem AHI \geq 10/h ▪ mindestens 2 Symptome einer OSA (Schnarchen, fragmentierter Schlaf, bemerkte Apnoen, Tagesschläfrigkeit) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Parodontopathien ▪ Zahnlosigkeit ▪ verstärkter Würgerreflex ▪ regelmäßige Einnahme von Beruhigungsmitteln 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI) ▪ Erhebung relevanter Symptome
Petri 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter > 20 Jahre ▪ AHI > 5/h ▪ ausreichende Anzahl von Zähnen zum Tragen einer Schiene 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere körperliche oder psychiatrische Erkrankungen ▪ Parodontopathien ▪ temporomandibuläre Dysfunktion ▪ Schwangerschaft 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI)
Sjöholm 1994	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leichte^d bis mittelgradige OSA ▪ mindestens 50 % Obstruktion am Zungengrund während Müller-Manövers 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zahnbogen ohne Zähne ▪ schwere Parodontopathie ▪ zu wenige Zähne, um der Schiene ausreichend Halt zu bieten ▪ < 8 mm maximale Protrusion des Unterkiefers 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Teixeira 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leichte bis mittelgradige OSA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 8 Zähne jeweils im Ober- oder Unterkiefer, womit kein fester Halt der Schiene gewährleistet ist ▪ schwere Parodontitis, wodurch der durch die Schiene einwirkende Druck zu Zahnverlust führen könnte ▪ temporomandibuläre Dysfunktion, wodurch der durch die Schiene einwirkende Druck auf das Kiefergelenk eine Verschlechterung der Erkrankung bewirken könnte ▪ primäres Schnarchen (AHI < 5/h) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI) ▪ diagnostizierter Ausschluss einer Atemwegsobstruktion im oberen Teil der oberen Atemwege (Nase oder Nasenrachenraum)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien	Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA
TOMA-DO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter \geq 18 Jahre ▪ leichte bis mittelgradige OSA (AHI 5/h bis $<$ 30/h) ▪ symptomatische Tagesschläfrigkeit (ESS \geq 9) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zentrale Schlafapnoe oder andere Schlafstörungen ▪ schlechte Schlafhygiene oder medikamentöse Behandlung, die Auswirkungen auf die Symptome oder die Beurteilung der Wirksamkeit der UPS haben kann ▪ schwere oder instabile kardiovaskuläre Erkrankung, die eine CPAP-Behandlung notwendig machen ▪ medizinische oder psychiatrische Störungen, die eine negative Wechselwirkung mit UPS oder eine verzerrte Interpretation ihrer Wirksamkeit bedingen können ▪ parodontitische Erkrankungen oder Karies, teilweise oder vollständige Zahnlosigkeit, Vorhandensein von festen kieferorthopädischen Vorrichtungen ▪ Schmerzen oder Erkrankung des temporomandibulären Gelenks ▪ Vorgeschichte des Bruxismus ▪ eingeschränkte Mundöffnungsfähigkeit oder vorstehender Unterkiefer ▪ respiratorische Insuffizienz ▪ frühere UPS-Behandlung ▪ Unterdrückung der Schläfrigkeit, die zu erheblichen patientenspezifischen Sicherheitsbedenken führt ▪ Schwangerschaft 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI) ▪ Erhebung eines relevanten Symptoms (symptomatische Tagesschläfrigkeit)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

<p>a: Die Informationen entstammen der folgenden Studie, auf die bei Barnes 2004 hinsichtlich der Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien verwiesen wird: Barnes 2002 [131]</p> <p>b: AHI-Angabe aus Registereintrag</p> <p>c: Ausschlusskriterium wird nur im Studienregistereintrag genannt.</p> <p>d: Auch wenn das Einschlusskriterium mittelgradige OSA war, hatte die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten leichte OSA.</p> <p>AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BMI: Body-Mass-Index; CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ESS: Epworth Sleepiness Scale; h: Stunde; k. A.: keine Angabe; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; NREM: Non-rapid Eye Movement; OSA: obstruktive Schlafapnoe; PAP: Positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); PSG: Polysomnografie; REM: Rapid Eye Movement; RDI: Respiratory Disturbance Index; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene</p>
--

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Schweregrad der OSA gemäß AHI- MW (SD)	Studien- abbrucher n (%)
Aarab 2010					
alle Behandlungssequenzen	20	50 (8)	35 ^a / 65 ^a	21,6 (11,1)	3 (15 ^a)
Aarab 2011					
UPS	21	50 (9)	19 ^a / 81 ^a	22,1 (10,8)	4 (19 ^a)
nCPAP	22	54 (10)	32 ^a / 68 ^a	20,9 (9,8)	6 (27 ^a)
Placebo (Gaumenplatte)	21	51 (10)	29 ^a / 71 ^a	20,1 (8,7)	2 (10 ^a)
Andrén 2013					
UPS	36	57 (8)	17 ^a / 83	23 (16)	2 (6 ^a)
Placebo (inaktive Schiene)	36	59 (9)	25 ^a / 75	24 (17)	1 (3 ^a)
Barnes 2004					
alle Behandlungs-sequenzen	114	47 (1)	20 / 80	21,3 (1,3 ^b)	34 (30 ^a)
Bloch 2000					
UPS (Herbstschiene)					
UPS (Monoblock)	24	51 (2 ^b)	4 ^a / 96 ^a	26,7 (3,3 ^b)	0 (0)
keine Behandlung					
Dal-Fabbro 2014					
UPS					
CPAP	39	47 (9) ^c	17 ^{a, c} / 83 ^{a, c}	42,3 ^c (4,5 ^{b, c})	10
Placebo (Unterkieferteil der Schiene)					
Durán-Cantolla 2015					
beide Behandlungs-sequenzen (Placebo – inaktive Schiene / UPS & UPS / Placebo – inaktive Schiene)	42	47 (9)	21 ^a / 79	15,3 (10,2)	4 (10)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Schweregrad der OSA gemäß AHI- MW (SD)	Studien- abbrucher n (%)
Gagnadoux 2017					
UPS	75	55 (10)	21 / 79 ^a		11 (15 ^a)
Placebo (Oberkieferenteil der Schiene)	75	53 (11)	7 / 93 ^a	40 ^d [34,0; 50,5] ^e	10 (13 ^a)
Godoy 2017					
UPS	19	43 (9) ^f	80 ^{a, f} / 20 ^{a, f}	1,8 (3,8) ^f	4
Placebo (inaktive, andere Schiene)	17	45 (6) ^f	60 ^{a, f} / 40 ^{a, f}	2,5 (3,4) ^f	2
Gotsopoulos 2002					
Behandlungs-sequenz AB ^g	36	48 (11)	17 / 83		0 (0)
Behandlungs-sequenz BA ^g	37	48 (11)	22 / 78	26,9 (15,4)	0 (0)
Johnston 2002					
beide Behandlungs-sequenzen (Placebo –Oberkieferenteil, andere Schiene / UPS & UPS / Placebo – Oberkieferenteil, andere Schiene)	21	55 (7) ^h	20 ^{a, h} / 80 ^{a, h}	31,9 (21,2) ^h	1 (5)
Lam 2007					
UPS + konservative Maßnahmen	34	45 (2 ^b)	24 ^a / 76	20,9 (1,7 ^b)	4 (12 ^a)
CPAP + konservative Maßnahmen	34	45 (1 ^b)	21 ^a / 79	23,8 (1,9 ^b)	1 (3 ^a)
konservative Maßnahmen	33	47 (2 ^b)	21 ^a / 79	19,3 (1,9 ^b)	5 (15 ^a)
Marklund 2015					
UPS	48	50 (11) ⁱ	27 / 73 ⁱ	15,6 (9,8) ⁱ	3 (6 ^a)
Placebo (Gaumenplatte)	48	54 (9) ^j	37 / 63 ^j	15,3 (10,5) ^j	2 (4 ^a)
Mehta 2001					
Behandlungs-sequenz Placebo (Unterkieferenteil der Schiene) / UPS / UPS	14	48 (7) ^k	17 / 83 ^k		
Behandlungs-sequenz UPS / Placebo (Unterkieferenteil der Schiene) / Placebo (Unterkieferenteil der Schiene)	14	48 (11) ^k	25 / 75 ^k	27 ^l (3 ^{b, l})	4 (14 ^a)
Petri 2008					
UPS	33	50 (11) ^m	15 ^{a, m} / 85 ^{a, m}	39,1 (23,8) ^m	6 (18 ^a)
Placebo (inaktive, andere Schiene)	30	50 (10) ^m	20 ^{a, m} / 80 ^{a, m}	32,6 (22,0) ^m	5 (17 ^a)
keine Behandlung	30	49 (10) ^m	21 ^{a, m} / 79 ^{a, m}	34,3 (26,3) ^m	1 (3 ^a)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Schweregrad der OSA gemäß AHI- MW (SD)	Studien- abbrucher n (%)
Sjöholm 1994					
Placebo (Oberkieferenteil, andere Schiene) / UPS	6	43 (25–53 ⁿ)	0 / 100	k. A. ^o	0 (0)
UPS / Placebo (Oberkieferenteil, andere Schiene)					
Teixeira 2013					
Placebo (Gaumenplatte) / UPS / UPS	19	49 (10)	42 ^a / 58 ^a	16,3 (7,2)	0 (0)
UPS / Placebo (Gaumenplatte) / Placebo					
TOMADO					
alle Behandlungs-sequenzen	90	51 (12)	20 / 80	13,8 (6,2)	16 (18 ^a)
<p>a: eigene Berechnung b: Standardfehler c: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen (N = 29). d: Median e: Interquartilsabstand f: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen (N = 15). g: Der Studienpublikation lässt sich nicht entnehmen, welche der Behandlungssequenzen der Reihenfolge „UPS – Placebo“, und welche der Reihenfolge „Placebo – UPS“ entspricht. h: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen (N = 20). i: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen in der UPS-Gruppe (N = 45). j: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen in der Placebogruppe (N = 46). k: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen (N = 24). l: Gilt nur für die Placebo-Bedingung. m: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen (N = 81). n: Spannweite o: Auch wenn das Einschlusskriterium mittelgradige OSA war, hatte die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten leichte OSA.</p> <p>AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); h: Stunde; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; nCPAP: nasal Continuous positive Airway Pressure (nasaler kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); OSA: obstruktive Schlafapnoe; SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; w: weiblich</p>					

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Studie	Intervention	Vergleich
UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung		
Aarab 2011	<p>UPS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: Titrationsphase 10 Wochen + 12 Monate ▪ Art der Schiene: 2-teilig ▪ Schienensystem: k. A. ▪ Herstellung: individuelle Anfertigung ▪ Material: Acryl-Polymer ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: k. A. ▪ Protrusion: Die Reihenfolge der Protrusionsposition (0, 25 %, 50 % oder 75 % der maximalen Protrusion) wurde randomisiert zugeteilt ▪ Erreichter Protrusionsgrad: individuelles Einstellen des jeweiligen Optimums (niedrigster AHI-Wert bei 0, 25, 50 oder 75 % der maximalen Protrusion) ▪ Protrusionsintervall: k. A. ▪ Titrationperiode: ja innerhalb von 10 Wochen mit jeweils 3-wöchigem Abstand 4 Polysomnogrammen. 	<p>nCPAP</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: Titrationsphase 10 Wochen + 12 Monate ▪ Art der PAP-Therapie: nCPAP ▪ Gerät: REMstar Pro; Respirationics, Herrsching, Deutschland ▪ Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie: k. A. ▪ Titrationperiode: ja <ul style="list-style-type: none"> □ während einer Nacht im Schlaflabor zur PSG □ inkrementeller Anstieg um 1 cm H₂O / h, bis keine Atemprobleme mehr bestanden, Störungen der Atmung bei ≤ 5 lagen und das Schnarchen vermindert war □ Der mittlere Druck lag bei 7,3 (1,9) cm H₂O <p>Placebo (Gaumenplatte)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: simulierte Titrationsphase (Dauer 10 Wochen), Scheinbehandlung: 6 Monate ▪ Art der Schiene: 1-teilig, dünne partielle Gaumenplatte (< 1 mm) ▪ Schienensystem: k. A. ▪ Herstellung: k. A. ▪ Material: Acryl-Resin ▪ Begleitende Maßnahmen: k. A. ▪ Titrationperiode: simulierte Titration, Methodik wie bei UPS beschrieben

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Aarab 2010	<p>UPS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ im Mittel 39 Wochen Behandlung ▪ Art der Schiene: 2-teilig ▪ Schienensystem: ▪ adjustierbarer Protrusionsgrad ▪ konstante interinzisale vertikale Öffnung von 6 mm in allen Protrusionsgraden ▪ Herstellung: k. A. ▪ Material: k. A. ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: vor jeder PSG-Untersuchung Unterweisung in Maßnahmen zur Schlafhygiene wie z. B. Verzicht auf reichhaltige Mahlzeiten und Getränke 3 Stunden vor dem Schlafengehen, Schaffen einer guten Schlafumgebung ▪ Protrusion: mandibuläre Protrusion mit 0, 25, 50 und 75 % der maximalen Protrusion je Patient in zufälliger Reihenfolge ▪ Erreichter Protrusionsgrad: k. A. ▪ Protrusionsintervall: ▪ 0, 25, 50 und 75 % der maximalen Protrusion in zufälliger Reihenfolge ▪ Wechsel des Protrusionsgrads im Mittel alle 3 Wochen ▪ Titrationperiode: k. A. 	<p>Placebo (inaktive Schiene):</p> <p>UPS-Schiene mit Protrusionsgrad von 0 % der maximalen Protrusion (siehe links)</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Andrén 2013	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Monate Behandlung ▪ Art der Schiene: 1-teilig (Monoblock, aber nur okklusale Verblockung, kein Aktivator), individuell gefertigt ▪ Schienensystem^a: ▪ zwei auf den Prämolaren und Molaren des Ober- und Unterkiefers aufsitzende Acryl-Elemente, die mittels zweier Trägerstäbe verbunden sind ▪ zusätzliche Fixierung der Schiene durch individuell anpassbare Adamsklammern, die bilateral an den ersten Molaren des Ober- und Unterkiefers anliegen ▪ Herstellung: individuelle Anfertigung ▪ Material: Acryl-Polymer ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: k. A. ▪ Protrusion: fixe mandibuläre Protrusion mit 70–75 % der maximalen Protrusion (> 4 mm) ▪ Erreichter Protrusionsgrad: 6,4 (1,2) mm (MW [SD]) ▪ Protrusionsintervall: nicht zutreffend ▪ Titrationperiode: nicht zutreffend 	<p>Placebo (inaktive Schiene):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Monate Behandlung ▪ Art der Schiene: 1-teilig ▪ Schienensystem: k. A. ▪ Herstellung: individuelle Anfertigung ▪ Material: Acryl-Polymer ▪ Begleitende Maßnahmen: k. A. ▪ Protrusion: < 0,5 mm Vorverlagerung des Unterkiefers ▪ Erreichter Protrusionsgrad: 0,0 (0,2) mm (MW [SD]) ▪ Protrusionsintervall: nicht zutreffend ▪ Titrationperiode: nicht zutreffend

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Barnes 2004	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1–4 Wochen Wash-in ▪ 3 Monate Behandlung ▪ 2 Wochen Wash-out zwischen den Interventionen ▪ Art der Schiene: 2-teilig ▪ Schienensystem: ▪ Individuell gefertigt, Medical Dental Sleep Appliance, RJ & VK Bird P/L, Melbourne, Australien ▪ komplett adjustierbar ▪ Beide Blöcke waren mittels eines am oberen Block angebrachten Hakens und einer Leiste am unteren Block miteinander verbunden. ▪ Mit einer Schraube wurde der Vorschub des unteren Blocks eingestellt. ▪ maximal mögliche Protrusion von 12 mm, einstellbar in Schritten von 0,25 mm (48 mögliche Einstellungen) ▪ Herstellung: individuelle Anfertigung ▪ Material: 3 mm-starkes, doppelt beschichtetes (hart/weich) Material für Funktionsschienen ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: Die Patientinnen und Patienten wurden regelmäßig angerufen und nach Nebenwirkungen und ihrer Wahrnehmung der Wirksamkeit befragt. ▪ Protrusion: ▪ Mit einer George-Messlehre wurden von der Studienärztin oder dem Studienarzt die normale Okklusion und die maximal mögliche Protrusion gemessen (Bissnahme). ▪ Zu Beginn der Titration und anschließend in wöchentlichen Intervallen erfolgte eine zunehmende Protrusion des Unterkiefers durch die Studienärztin oder den Studienarzt in dem maximalen Grad, der von der Patientin oder dem Patienten toleriert wurde. ▪ Sobald die maximal komfortable Protrusion erreicht war, wurde die Schraube versiegelt, der Grad der Protrusion gemessen und die Behandlung begonnen. 	<p>PAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Monate Behandlung ▪ 2 Wochen Wash-out zwischen den Interventionen ▪ Art der PAP-Therapie: nCPAP ▪ Gerät: ▪ Sullivan Elite ▪ eingebauter Zähler zur Messung der „Zeit unter Druck“ ▪ Hersteller: ResMed Limited, Sydney, Australien ▪ Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie: Unterweisung vor der Behandlung ▪ Titration: k. A. ▪ Titrationsperiode: ▪ während Übernacht-Schlafstudie ▪ beginnend mit 4 cm H₂O nach Schlafeintritt ▪ inkrementeller Anstieg um 1 cm H₂O, bis alle respiratorischen Ereignisse eliminiert waren ▪ Einstellbares Druckniveau: k. A. ▪ Eingestelltes Druckniveau: k. A. ▪ Maskentypus: k. A. <p>Placebo (Tabletten):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Monate Behandlung ▪ 2 Wochen Wash-out zwischen den Interventionen <p>Art der Therapie: Laktose-Tablette</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erreichter Protrusionsgrad: ▪ 10,3 (0,3) mm (MW [Standardfehler]), Spannweite: 1–13 mm ▪ 77 % der Patientinnen und Patienten erreichten mindestens 70 % der maximalen Protrusion. ▪ Protrusionsintervall: k. A. ▪ Titrationperiode: ja (1-3 Wochen) 	
Bloch 2000	<p>UPS Herbst-Schiene</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 1 Monat Tragezeit zum Eingewöhnen vor Studienbeginn ▪ Art der Schiene: 2-teilig ▪ Schienensystem: Herbst-Schiene ▪ okklusale Abdeckung beider Zahnreihen ▪ inzisale vertikale Bisshebung 4–6 mm, die Bereich der Sperrung betrug mehr als 15 mm. ▪ Herstellung: individuell nach Abdruck, Gipsmodellherstellung und Bissnahme ▪ Material: Methylmethacrylat und rostfreie Stahllegierung ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS- Therapie: k. A. ▪ Protrusion: mandibuläre Protrusion zunächst mit 75 % der maximalen Protrusion ▪ gegebenenfalls inkrementelle Protrusionsteigerung um 1 bis 3 mm, bis maximal zur maximal möglichen Protrusion ▪ Erreichter Protrusionsgrad: k. A. ▪ Protrusionsintervall: 1–3 mm ▪ Titrationperiode: k. A. 	keine Behandlung

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Monoblock-Schiene</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 1 Monat Tragezeit zum Eingewöhnen vor Studienbeginn ▪ Art der Schiene: 1-teilig, Monoblock ▪ Schienensystem: ▪ Monoblock, okklusale Abdeckung beider Zahnreihen ▪ incisale vertikale Bisshebung 5–10 mm ▪ Herstellung: individuell nach Abdruck, Gipsmodellherstellung und Bissnahme ▪ Material: Methylmethacrylat und rostfreie Stahllegierung <p>Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: k. A.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Protrusion: mandibuläre Protrusion zunächst mit 75 % der maximalen Protrusion ▪ gegebenenfalls inkrementelle Protrusionsteigerung um 1 bis 3 mm, bis maximal zur maximal möglichen Protrusion ▪ Erreichter Protrusionsgrad: k. A. ▪ Protrusionsintervall: 1- 3 mm ▪ Titrationperiode: k. A. 	
<p>Dal-Fabbro 2014</p>	<p>UPS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zahnuntersuchung und Eingewöhnung 2–3 Monate. ▪ Wash-out zwischen den Interventionen ▪ Art der Schiene: 2-teilig, Verbindung mittels 2 verstellbarer Expander, leichte Lateralbewegungen und Mundöffnung möglich ▪ Schienensystem: Brasilianische Dentialschiene (BRD) ▪ Herstellung: individuell gefertigt ▪ Material: Acryl ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: k. A. ▪ Protrusion: k. A. ▪ Erreichter Protrusionsgrad: k. A. ▪ Protrusionsintervall: k. A. <p>Titrationperiode: ja, 2–3 Monate</p>	<p>CPAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 Monat Behandlung ▪ Wash-out zwischen den Interventionen ▪ Art der PAP-Therapie: CPAP ▪ Gerät: REMstar Plus, (Respironics Inc., Murrysville, USA) erlaubt eine Druckvarianz ▪ zwischen 4 und 20 cm H₂O ▪ Hersteller: ResMed Limited, Sydney, Australien ▪ Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie: k. A. ▪ Titration: k. A. ▪ Titrationperiode: Gerät erhöht nach 20 Minuten graduell den Druck bis zum Erreichen des idealen Drucks. ▪ Einstellbares Druckniveau: k. A. ▪ Eingestelltes Druckniveau: k. A. <p>Maskentypus: k. A.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
		<p>Placebo-Schiene:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zahnuntersuchung und Eingewöhnung 2–3 Monate. ▪ Wash-out zwischen den Interventionen <p>Art der Schiene: nur Unterkieferteil der UPS</p>
<p>Duran-Cantolla 2015</p>	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 Wochen keine Behandlung ▪ maximal 4 Wochen Anpassungsphase ▪ 12 Wochen Behandlung ▪ 2 Wochen Wash-out zwischen den Interventionen ▪ Art der Schiene: k. A., aber die Beschreibung der Herstellung auf der firmeneigenen Webseite entspricht der einer Boil-and-Bite-Schiene ▪ Schienensystem: Klearway™ (University of British Columbia, Vancouver, Canada) ▪ Herstellung: ▪ individuelle Anfertigung anhand von Abdrücken beider Kiefer ▪ Zahnärzte und HNO-Chirurgen waren für die Herstellung und Anpassung und Follow-ups verantwortlich. ▪ Material: k. A. ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: k. A. ▪ Protrusion: mandibuläre Protrusion mit mindestens 65 % der maximalen Protrusion ▪ Erreichter Protrusionsgrad: 8,6 (2,8) mm (MW [SD]) ▪ Protrusionsintervall: k. A. <p>Titrationperiode: maximal 4 Wochen</p>	<p>Placebo (inaktive Schiene):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 Wochen keine Behandlung ▪ maximal 4 Wochen Anpassungsphase ▪ 12 Wochen Behandlung ▪ 2 Wochen Wash-out zwischen den Interventionen ▪ Art der Schiene: k. A. aber die Beschreibung der Herstellung auf der firmeneigenen Webseite entspricht der einer Boil-and-Bite-Schiene ▪ Schienensystem: ▪ Klearway™ (University of British Columbia, Vancouver, Canada) mit zentrischer Okklusion und ohne mandibulären Vorschub ▪ Eine Zahnärztin oder ein Zahnarzt stellte sicher, dass keine Protrusion vorlag. ▪ Als Referenzpunkt diente die mittels Fernröntgenseitenbild festgestellte Position des Kiefers in Ruheposition des Kiefergelenks. ▪ Herstellung: k. A. ▪ Material: k. A. ▪ Begleitende Maßnahmen: k. A. ▪ Protrusion: keine Vorverlagerung des Unterkiefers ▪ Erreichter Protrusionsgrad: nicht zutreffend ▪ Protrusionsintervall: nicht zutreffend <p>Titrationperiode: maximal 4 Wochen</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Gagnadoux 2017	<p>UPS: Eingewöhnungsphase 6 Wochen mit UPS, dann 1 Woche Wash-out.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: 2 Monate ▪ Art der Schiene: 2-teilig, adjustierbar durch laterale Attachments in verschiedenen Größen ▪ Schienensystem: k. A. ▪ Herstellung: individuell gefertigt ▪ Material: Acryl ▪ Protrusionsintervall: k. A. ▪ Erreichter Protrusionsgrad: k. A. <p>Titrationperiode: ja (während der Eingewöhnungsphase), 1 mm alle 1 bis 2 Wochen</p>	<p>Placebo-Schiene: Eingewöhnungsphase 6 Wochen mit UPS, dann 1 Woche Wash-out.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: 2 Monate <p>Placebo: Schiene besteht nur aus Oberteil der UPS</p>
Godoy 2017	<p>UPS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: 1,5 Jahre ▪ Art der Schiene: 2-teilig, titrierbar, mit Verbindungsteilen, die laterale Bewegungen des Unterkiefers bei Protrusion erlauben, und beidseitigen, palatinalen Expansionsteilen, durch welche der Unterkiefer schrittweise protrudiert werden kann ▪ Schienensystem: „Brazilian Dental Appliance“; 2 Acrylplatten ▪ Herstellung: individuelle Anfertigung, aber kommerziell erhältlich ▪ Material: Acryl ▪ Protrusionsintervall: k. A. ▪ Erreichter Protrusionsgrad: zunächst Vorverlagerung des Unterkiefers auf 50 % des maximal möglichen Unterkieferprotrusionsgrads; dann wöchentliche Vorverlagerung um 1 mm, bis 80 % der maximal noch komfortablen Protrusion erreicht waren <p>Titrationperiode: k. A.</p>	<p>Placebo (inaktive Schiene)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: 1,5 Jahre ▪ Placeboggerät mit beidseitigen, palatinalen Expansionsteilen, jedoch ohne funktionelle, aktive Einstellung und daher ohne Vorverlagerung des Unterkiefers. Eine Einstellung der Expansionsteile zur Protrusion wird zur Verblindung der Patientin oder des Patienten durch die behandelnde Person simuliert. ▪ Es handelt sich nicht um eine inaktive Schiene derselben Art wie die UPS, um einen möglichen Effekt einer inaktiven UPS auszuschließen.

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Gotsopoulos 2002	<p>UPS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Art der Schiene: 2-teilig, mit 2 Fortsätzen („Flossen“) der Unterkieferschiene im Molarenbereich beidseits bukkal, die durch einen Slot der Oberkieferschiene die Protrusion der Schiene bewirken. Länge und Winkel der Fortsätze bewirken die Protrusion. ▪ Die Oberkiefer-Slots können mittels Schraube verschoben werden zur inkrementellen Protrusion des Unterkiefers. ▪ Die vertikale Höhe wurde auf ein Minimum beschränkt, durchschnittliche Dicke der Schienen betrug 1,5 bis 2 mm. ▪ Schienensystem: k. A. ▪ Herstellung: individuelle Anfertigung auf Modell ▪ Material: Acryl ▪ Protrusionsintervall: k. A. ▪ Erreichter Protrusionsgrad: Im Mittel 7 mm <p>Titrationperiode: ja (im Mittel 8 Wochen)</p>	<p>Placebo-Schiene</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nur maxillärer Teil der UPS ▪ keine Vorverlagerung des Unterkiefers
Johnston 2002	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 bis 6 Wochen Behandlung ▪ Art der Schiene: 1-teilig, interinzisale vertikale Bisshebung von 4 mm ▪ Schienensystem: k. A. ▪ Herstellung: ▪ Die Schiene wurde von einem Zahntechniker für Kieferorthopädie anhand eines Gipsmodells hergestellt. ▪ Bissnahme wurde anhand einer okklusalen Wachsbissnahme mittels Rosawachs und Projet Bissgabel (Orthocare, Bradford, UK) durchgeführt. ▪ Material: Bilaminat-Acryl mit weichelastischer Oberfläche (Proform Dual Laminate, Dental Resources, Delano, MN, USA) ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: k. A. ▪ Protrusion: mandibuläre Protrusion mit 75 % der maximalen Protrusion ▪ Erreichter Protrusionsgrad: im Mittel 5,7 mm; Spannweite: 4–9 mm ▪ Protrusionsintervall: nicht zutreffend <p>Titrationperiode: nicht zutreffend</p>	<p>Placebo-Schiene:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 bis 6 Wochen Behandlung ▪ Art der Schiene: 1-teilig, maxilläre anteriore Aufbisschiene, die eine vertikale Sperrung von 1,5 mm zwischen den oberen und unteren Seitenzähnen bewirkte ▪ Schienensystem: k. A. ▪ Herstellung: k. A. ▪ Material: doppelagiges Laminat ▪ Begleitende Maßnahmen: k. A. ▪ Protrusion: keine Vorverlagerung des Unterkiefers ▪ Erreichter Protrusionsgrad: nicht zutreffend ▪ Protrusionsintervall: nicht zutreffend <p>Titrationperiode: nicht zutreffend</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Lam 2007	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 Wochen Behandlung ▪ Art der Schiene: 1-teilig (funktioneller Aktivator) ▪ Schienensystem: ▪ modifizierte Harvold-Schiene ▪ Freiraum zwischen den Zähnen zwecks angenehmeren Tragekomforts bei maximaler Vorverlagerung ▪ Herstellung: individuelle Anfertigung durch einen Kieferorthopäden ▪ Material: Acryl ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: konservative Maßnahmen (siehe 3. Behandlungsarm) ▪ Protrusion: Adjustierung der Protrusion nicht möglich ▪ Erreichter Protrusionsgrad: k. A. ▪ Protrusionsintervall: nicht zutreffend ▪ Titrationperiode: nicht zutreffend ▪ konservative Maßnahmen wie in Behandlungsgruppe „keine Behandlung“ 	<p>PAP-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 Wochen Behandlung ▪ Art der PAP-Therapie: ▪ Gerät: ARIA LX ▪ Hersteller: Respironics, Atlanta, Georgia, USA ▪ Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie: konservative Maßnahmen (siehe 3. Behandlungsarm) ▪ Titration: nicht zutreffend (voreingestelltes Druckniveau) ▪ Titrationperiode: nicht zutreffend (voreingestelltes Druckniveau) ▪ Einstellbares Druckniveau: k. A. ▪ Eingestelltes Druckniveau: k. A. ▪ Maskentypus: k. A. ▪ konservative Maßnahmen wie in Behandlungsgruppe „keine Behandlung“ <p>Keine Behandlung (konservative Maßnahmen):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 Wochen Behandlung ▪ Unterweisung in Maßnahmen zur Gewichtskontrolle und zur allgemeinen Schlafhygiene ▪ Teilnahme der übergewichtigen Patientinnen und Patienten an einem Programm zur Gewichtsreduktion
Marklund 2015	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: 4 Monate ▪ Art der Schiene: 2-teilig ▪ Schienensystem: k. A. ▪ Herstellung: individuelle Anfertigung auf Gipsmodell nach Abdruck ▪ Material: Elastomer (SRIVocapElastomer; IvoclarVivadent) ▪ Protrusion: Adjustierung stufenlos mittels Schraube (Herbst-Teleskopmechanismus, 3,5 mm Durchmesser, Scheu-Dental-Technologie) ▪ angestrebter Protrusionsgrad: mindestens 6 bis 7 mm ▪ Protrusionsintervall: bei mindestens 4 bis 5 mm beginnend, bis Symptombefreiheit eintrat, oder bis zum Eintreten von Nebenwirkungen <p>Titrationperiode: k. A.</p>	<p>Placebo (Gaumenplatte):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: 4 Monate ▪ Schienensystem: nur maxilläre Gaumenplatte ohne okklusale Abdeckung und daher ohne vertikale Bisshebung, Halt durch Festsaugen

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Mehta 2001	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 19,7 (8,8) Wochen (MW [SD]) Akklimatisierung ▪ 1 Woche Wash-out vor der 1. Intervention ▪ 1 bis 2 Wochen Behandlung ▪ Oberkiefer- und Unterkieferschiene mit voller okklusaler Abdeckung. ▪ Die Materialstärke je Schiene betrug zwischen 1,5 und 2,0 mm. ▪ An der oberen Schiene befanden sich palatinal auf Höhe der Molaren beidseits „Flossen“ aus Acryl, welche in entsprechende Schlitz der Unterkieferschiene passten, die sich lingual im Bereich der Molare befanden. Diese Art der Verbindung verhinderte die Retrusion des Unterkiefers, aber erlaubte das Öffnen des Mundes. ▪ Zwei 10-mm-Schrauben ermöglichten den inkrementellen Vorschub der unteren Schiene. ▪ Art der Schiene: 2-teilig ▪ Schienensystem: k. A. ▪ Herstellung: ▪ individuelle Anfertigung ▪ Bissnahme bei maximaler Vorverlagerung des Unterkiefers, welche der Patient komfortabel beibehalten konnte ▪ Material: transparentes Acryl ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: k. A. ▪ Protrusion: mandibuläre Protrusion mit 78 % (63–89 %) der maximalen Protrusion am Ende der Akklimatisierung ▪ Erreichter Protrusionsgrad: 7,5 (1,8) mm (MW [SD]); Spannweite: 5,0–11,5 mm ▪ Protrusionsintervall: k. A. <p>Titrationperiode: ja (im Mittel 20 Wochen)</p>	<p>Placebo-Schiene:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 19,7 (8,8) Wochen (MW [SD]) Akklimatisierung ▪ 1 Woche Wash-out vor der 1. Intervention ▪ 1 bis 2 Wochen Behandlung ▪ Art der Schiene: 1-teilig ▪ Schienensystem: mandibulärer Teil der 2-teiligen UPS ▪ Herstellung: individuelle Anfertigung ▪ Material: transparentes Acryl ▪ Begleitende Maßnahmen: k. A. ▪ Protrusion: keine Vorverlagerung des Unterkiefers ▪ Erreichter Protrusionsgrad: nicht zutreffend ▪ Protrusionsintervall: nicht zutreffend <p>Titrationperiode: nicht zutreffend</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Petri 2008	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 Wochen Behandlung ▪ Art der Schiene: 1-teilig, Monoblock ▪ Halt der mandibulären und maxillären Schienenelemente an den Molaren und Prämolaren mittels je 4 Adamsklammern ▪ maximal dünne Schienenelemente ▪ 5 mm vertikale Bisshebung und weite Öffnung zwischen den Frontzähnen zwecks angenehmeren Tragekomforts sowie zwecks Freiraums für die Zunge; linguale Bedeckung der Zähne durch die Schiene nur im Prämolaren- und Molarenbereich ▪ Einstellung bei maximaler, noch komfortabler Protrusion des Unterkiefers ▪ Schienensystem: k. A. ▪ Herstellung: ▪ 4 Bissnahmen mit dem Unterkiefer in 1. maximal retrudierter, 2. habitueller okklusaler, 3. maximal möglicher protrudierter und 4. maximal noch komfortabler, beschwerdefreier protrudierter Position des Unterkiefers ▪ individuelle Anfertigung durch einen Zahntechniker ▪ bei Beschwerden Herstellung einer neuen Schiene zwecks Anpassung der Protrusion und frontalen Öffnung ▪ Material: Acryl ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: k. A. ▪ Protrusion: im Mittel 74 % (Spannweite 64–85 %) der Differenz aus dem maximal möglichen Protrusionsgrad des Unterkiefers ▪ Erreichter Protrusionsgrad: k. A. ▪ Protrusionsintervall: k. A. <p>Titrationperiode: ja (k. A.)</p>	<p>Placebo (inaktive Schiene):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 Wochen Behandlung ▪ Art der Schiene: 1-teilig, Monoblock ▪ Befestigung der mandibulären und maxillären Schienenelemente an den Molaren und Prämolaren mittels je 4 Adamsklammern ▪ maximal dünne Schienenelemente ▪ 5 mm vertikale Öffnung zwischen den Zähnen zwecks angenehmeren Tragekomforts sowie zwecks Freiraums für die Zunge; linguale Bedeckung der Zähne durch die Schiene nur im Prämolaren- und Molarenbereich ▪ Einstellung des Unterkiefers in habitueller Okklusionsposition ▪ Schienensystem: k. A. ▪ Herstellung: ▪ individuelle Anfertigung durch einen Zahntechniker ▪ Material: Acryl ▪ Begleitende Maßnahmen: k. A. ▪ Protrusion: ▪ keine Vorverlagerung des Unterkiefers ▪ Erreichter Protrusionsgrad: nicht zutreffend ▪ Protrusionsintervall: nicht zutreffend <p>Titrationperiode: k. A.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Sjöholm 1994	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 Monate Eingewöhnungsphase ▪ 2 Monate Behandlung ▪ Art der Schiene: 2-teilig ▪ volle Abdeckung der Kauflächen beider Zahnbogen ▪ Bisserrhöhungen im Bereich der Eckzähne dienten zur Führung bei Lateralbewegungen und Protrusion des Unterkiefers. ▪ Die Schiene saß fest auf den Zähnen, konnte jedoch einfach herausgenommen werden. ▪ Die Anwendung der modifizierten Herbst-Schiene sollte laut Autorenaussage kieferorthopädische Zahnverschiebungen verringern und ein normales Öffnen des Mundes unter Beibehaltung der Protrusion des Unterkiefers ermöglichen. ▪ Der Grad der Protrusion ließ sich mittels eines 1-mm-starken Metallrings einstellen. ▪ Die Materialstärke eines Blocks betrug 3–4 mm. ▪ Schienensystem: modifizierte Herbst-Schiene ▪ Herstellung: ▪ Alginatabdrücke von Oberkiefer und Unterkiefer ▪ Wachsbissnahme in zentraler Okklusion bzw. habitueller Interkuspidation ▪ Modellherstellung und Montage im adjustierbaren Artikulator im zahntechnischen Labor ▪ Material: ▪ oberer und unterer Block aus Polyacryl-Metall-Röhrchen zur Verbindung der Blöcke ▪ Metall-Stäbchen zur Befestigung der Verbindungsrohre an den Blöcken ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: k. A. ▪ Protrusion: mandibuläre Protrusion mit 50 % der maximalen Protrusion ▪ Erreichter Protrusionsgrad: im Mittel 5,6 (Spannweite: 5–7) mm ▪ Protrusionsintervall: k. A. <p>Titrationperiode: k. A.</p>	<p>Placebo (inaktive Schiene):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 Monate Eingewöhnungsphase ▪ 2 Monate Behandlung ▪ Art der Schiene: 1-teilige Oberkieferschiene (Muskelentspannungsschiene) ▪ nur maxilläre Schiene ▪ okklusale Abdeckung des oberen Zahnbogens ▪ Die Schienen wurden in muskuloskelettal stabiler Position austariert, mit dem Kiefergelenkskopf des Unterkiefers in oberster Position und Kontakt der Zähne in zentraler Relation zueinander. ▪ Die Schiene bewirkte keine kieferorthopädischen Zahnverschiebungen. ▪ Die Materialstärke der Schiene betrug 1–2 mm. ▪ Schienensystem: k. A. ▪ Herstellung: siehe UPS ▪ Material: Polyacryl ▪ Begleitende Maßnahmen: k. A. ▪ Protrusion: keine Vorverlagerung des Unterkiefers ▪ Erreichter Protrusionsgrad: nicht zutreffend ▪ Protrusionsintervall: nicht zutreffend <p>Titrationperiode: nicht zutreffend</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Teixeira 2013	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6,5 (2,0) Monate (MW [SD]) Behandlung ▪ 1 Woche Wash-out zwischen den Interventionen ▪ Art der Schiene: 2-teilig ▪ volle okklusale Abdeckung der Zähne, damit während des Tragens der Schiene die Positionierung der Zähne beibehalten bleibt ▪ Okklusale Hervorhebungen mit einer Neigung von 45° auf dem oberen und unteren Block bewirken eine Vorverlagerung des Unterkiefers und eine interinzisale Öffnung von durchschnittlich 8 mm. ▪ Für eine weitere Fixierung der Schiene sorgen 4 am oberen Block bilateral angebrachte Adamsklammern (2 an den Eckzähnen, 2 an den ersten Molaren), die beim Fehlen dieser Zähne versetzt werden können. ▪ Am unteren Block sind beidseitig 2 Adamsklammern an den ersten Prämolaren und Eckzähnen angebracht und können beim Fehlen dieser Zähne ebenfalls versetzt werden. ▪ Beidseitige Gummibändchen, welche jeweils an den Adamsklammern der oberen Eckzähne und an den mit Haken versehenen Adamsklammern des unteren Blocks angebracht sind, stellen die mandibuläre Protrusion während des Schlafs sicher. ▪ Die Gummibändchen sind von mittlerer Stärke und haben einen Umfang von 4,76 mm. ▪ Schienensystem: k. A. ▪ Herstellung: individuelle Anfertigung ▪ Material: selbstaushärtendes Acryl-Harz ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: k. A. ▪ Protrusion: mandibuläre Protrusion mit 75 % der maximalen Protrusion ▪ Erreichter Protrusionsgrad: k. A. ▪ Protrusionsintervall: k. A. <p>Titrationperiode: k. A. (k. A.)</p>	<p>Placebo-Schiene (Gaumenplatte):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3,8 (0,8) Monate (MW [SD]) Behandlung ▪ 1 Woche Wash-out zwischen den Interventionen ▪ Art der Schiene: 1-teilig ▪ nur maxilläre Schiene (Gaumenplatte), welche den gesamten Gaumen abdeckt und mit einer Wölbung für die Zunge versehen ist ▪ Ein 0,9 mm dicker Draht läuft labial am Zahnbogen aller Zähne entlang und verläuft distal um den letzten Zahn herum, wo er mit der Gaumenplatte verbunden ist (Wraparound device). ▪ Schienensystem: k. A. ▪ Herstellung: individuelle Anfertigung ▪ Material: Acryl ▪ Begleitende Maßnahmen: k. A. ▪ Protrusion: keine Vorverlagerung des Unterkiefers ▪ Erreichter Protrusionsgrad: nicht zutreffend ▪ Protrusionsintervall: nicht zutreffend <p>Titrationperiode: nicht zutreffend</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
TOMADO	<p>UPS 1: thermolabile (Boil-and-Bite-)Schiene</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: 6 Wochen (2 Wochen Gewöhnung und 4 Wochen Behandlung) ▪ Art der Schiene: 1-teilig ▪ Schienensystem: SleepPro 1 (SP1); Meditas, Winchester, UK ▪ Herstellung: Fertigschiene, durch Erwärmen im Wasserbad und Aufsetzen und Zubeißen in protrudierter Unterkieferprotrusion von Patientinnen und Patienten nach Instruktionen des Herstellers selbst angepasst ▪ Material: Thermoplastik ▪ Protrusion: entsprechend der Angabe des Herstellers durch die Patientin oder den Patienten selbst ▪ Erreichter Protrusionsgrad: k. A., die Patienten stellen die Schiene selbst ein ▪ Titrationsperiode: k. A. <p>UPS 2: bMAD</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: 6 Wochen (2 Wochen Gewöhnung und 4 Wochen Behandlung) ▪ Art der Schiene: 1-teilig (sekundäre Verblockung) ▪ Schienensystem: National Health Service, Großbritannien ▪ Herstellung: individuelle Anfertigung auf Gipsmodellen nach Alginatabdrucknahme, einartikuliert entsprechend der Wachsbissnahme mit eingestellter Protrusion ▪ Durchführung erfolgte im Labor. Herstellung durch Blow-down-Verfahren, Verblockung der Schienen durch weiteres Druck-Press-Verfahren. ▪ Material: Acryl ▪ Protrusion: 50 % bis 70 % der maximalen Protrusion ▪ erreichter Protrusionsgrad 50–70 % der maximalen Protrusion <p>Titrationperiode: k. A.</p>	<p>Keine Behandlung</p> <p>Interventionsdauer: 4 Wochen</p>
<p>a: Die Informationen entstammen der folgenden Studie, auf die bei Andrén 2013 hinsichtlich der Beschreibung der UPS verwiesen wird: Tegelberg 1999.</p>		

A3.2.1.2 Angaben zur Operationalisierung extrahierter Endpunkte

In der folgenden Tabelle 14 werden die Operationalisierungen aller Endpunkte dargestellt, die in Fragestellung 1 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind und extrahiert wurden.

Tabelle 14: Operationalisierung von in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkten (Fragestellung 1)

Studie	Endpunkte													
	Mortalität			Morbidität										LQ
	Gesamt mortalität/ Gesamtüberleben	Schlafqualität	Tagesschläfrigkeit	kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz)	kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)	depressive Symptomatik	Angstsymptomatik	psychische Symptome	Fatigue	somatische Symptome (Kopfschmerzen)	kardiovaskuläre Morbidität	gesundheitsbezogene Lebensqualität (Instrument)	Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ)	
Aarab 2010	-	-	ESS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Aarab 2011	-	-	-	-	-	-	-	SCL-90-R	-	-	-	-	-	
Andrén 2013	-	-	ESS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Barnes 2004	-	-	ESS	PVT	Zahlen- spanne rückwärts	BDI	-	POMS	-	-	-	SF-36	FOSQ	
					Trail Making Test B									
					FAS-Test / COWAT									
					PASAT 1,2									
					PASAT 2,4									

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Operationalisierung von in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkten (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Endpunkte												
	Mortalität			Morbidität									LQ
	Gesamt mortalität/ Gesamtüberleben	Schlafqualität	Tagesschläfrigkeit	kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz)	kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)	depressive Symptomatik	Angstsymptomatik	psychische Symptome	Fatigue	somatische Symptome (Kopfschmerzen)	kardiovaskuläre Morbidität	gesundheitsbezogene Lebensqualität (Instrument)	Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ)
Bloch 2000	-	-	ESS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Einzel- fragen
Dal-Fabbro 2014	-	-	ESS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Durán- Cantolla 2015	-	Einzel- frage	ESS	-	-	-	-	Einzel- fragen	-	-	-	-	-
Gagnadoux 2017	-	-	ESS	-	-	-	-	-	Einzel- frage	-	-	-	-
Godoy 2017	-	PSQI	ESS	PVT	-	BDI	BAI	-	MFIS	-	-	-	FOSQ

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Operationalisierung von in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkten (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Endpunkte												
	Mortalität			Morbidität									LQ
	Gesamt mortalität/ Gesamtüberleben	Schlafqualität	Tagesschläfrigkeit	kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz)	kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)	depressive Symptomatik	Angstsymptomatik	psychische Symptome	Fatigue	somatische Symptome (Kopfschmerzen)	kardiovaskuläre Morbidität	gesundheitsbezogene Lebensqualität (Instrument)	Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ)
Gotsopoulos 2002	-	-	ESS	-	Zahlen- spanne rückwärts Trail Making Test B FAS-Test	BDI	-	POMS	-	-	-	-	-
Johnston 2002	-	Einzel- frage	ESS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lam 2007	-	-	ESS	-	-	-	-	-	-	-	-	SF-36	-

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Operationalisierung von in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkten (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Endpunkte													
	Mortalität			Morbidität										LQ
	Gesamt mortalität/ Gesamtüberleben	Schlafqualität	Tagesschläfrigkeit	kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz)	kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)	depressive Symptomatik	Angstsymptomatik	psychische Symptome	Fatigue	somatische Symptome (Kopfschmerzen)	kardiovaskuläre Morbidität	gesundheitsbezogene Lebensqualität (Instrument)	Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ)	
Marklund 2015	-	-	ESS	MURT	-	-	-	-	-	k. A. zur Erhebungsmethode; Erfassung von Länge, Intensität, Dauer und Charakter der Kopfschmerzen	-	SF-36	FOSQ	
Mehta 2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Petri 2008	-	-	ESS	-	-	-	-	-	-	-	-	SF-36	-	
Sjöholm 1994	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Teixeira 2013	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
TOMADO	-	-	ESS	-	-	-	-	-	-	-	-	SF-36	FOSQ	

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Operationalisierung von in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkten (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

-: keine Daten extrahiert

BAI: Beck Anxiety Inventory; BDI: Beck Depression Inventory; COWAT: controlled oral word association task; ESS: Epworth Sleepiness Scale; FOSQ: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; MURT: Multiple Unprepared Reaction Time; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Task; POMS: Profile of Mood States; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index (Pittsburgh Schlafqualitätsindex); PVT: Psychomotor Vigilance Test; SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey

A3.2.1.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – Fragestellung 1

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für Fragestellung 1 ist in der folgenden Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 1)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
Aarab 2010	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Aarab 2011	ja	ja	ja	nein	ja	ja	niedrig
Andrén 2013	ja	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Barnes 2004	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Bloch 2000	ja	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Dal-Fabbro 2014	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Durán-Cantolla 2015	ja	ja	unklar	nein	unklar	nein ^a	hoch
Gagnadoux 2017	ja	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Godoy 2017	ja	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Gotsopoulos 2002	ja	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Johnston 2002	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Lam 2007	ja	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Marklund 2015	ja	ja	unklar	unklar	ja	ja	niedrig
Mehta 2001	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Petri 2008	ja	ja	ja / nein ^b	ja / nein ^b	ja	ja	niedrig
TOMADO	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a: unklarer Patientenfluss ab Randomisierung b: Eine Verblindung bezüglich UPS vs. keine Behandlung ist nicht möglich. Eine Verblindung zwischen UPS und Placebo ist dagegen möglich, da es sich beim Placebo um eine inaktive Schiene handelte (UPS mit Protrusionsgrad von 0 %). n. b.: nicht bewertet; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus							

A3.2.2 Patientenrelevante Endpunkte**A3.2.2.1 Endpunkt Gesamtmortalität bzw. Gesamtüberleben**

Zur Gesamtmortalität bzw. zum Gesamtüberleben lagen keine Ergebnisse vor.

A3.2.2.2 Endpunkt Tagesschläfrigkeit**Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Tagesschläfrigkeit**

In der folgenden Tabelle 16 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Tagesschläfrigkeit dargestellt.

Tabelle 16: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Tagesschläfrigkeit (Fragestellung 1)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Aarab 2010	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Andrén 2013	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Barnes 2004	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Bloch 2000	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Dal-Fabbro 2014	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Durán-Cantolla 2015	hoch	unklar	unklar	ja	ja	hoch
Gagnadoux 2017	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Godoy 2017	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Gotsopoulos 2002	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Johnston 2002	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Lam 2007	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Marklund 2015	niedrig	unklar	ja	ja	ja	hoch
Petri 2008	niedrig	ja ^a / nein ^b	nein	ja	ja	hoch
TOMADO	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

a: für Vergleich Unterkieferprotrusionsschiene versus Placebo
b: für Vergleich Unterkieferprotrusionsschiene versus keine Behandlung
ESS: Epworth Sleepiness Scale; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zu Tagesschläfrigkeit**Ergebnisse zur Epworth Sleepiness Scale (ESS)**

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung werden in Tabelle 17 die Ergebnisse für die ESS der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist in Abbildung 2 dargestellt.

Tabelle 17: Ergebnisse Endpunkt zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 1)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. Placebo										
ESS (Wertebereich 0-24, höhere Werte zeigen höhere Tagesschläfrigkeit an)										
Aarab 2010^c (Cross-over)										
3 Wochen^d										
UPS 75 % Protrusion ^e				11,1	6,1	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive Schiene) ^f	17	12,2	5,9	12,3	6,5	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Andrén 2013 (Parallel)										
3 Monate										
UPS	36	11	5,4	k. A.	k. A.	4,3	k. A.			
Placebo (inaktive Schiene)	36	11	4,5	k. A.	k. A.	2,1	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,006 _g
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS				9,2	0,4 ⁱ	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Placebo (Tablette)	114 ^h	10,7	0,4 ⁱ	10,2	0,4 ⁱ	k. A.	k. A.			< 0,001
Bloch 2000 (Cross-over)										
1 Woche										
UPS 1 ^j				9,0 ^k	[6,5; 11] ^l	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,001 _m
UPS 2 ⁿ	24	11,9	0,8 ⁱ	9,0 ^k	[6,5; 10] ^l	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,001 _m
keine Behandlung				13,5 ^k	[9,5; 16,0] ^l	k. A.	k. A.			
Dal-Fabbro 2014 (Cross-over)										
1 Monat										
UPS				10,1	0,9 ⁱ					
Placebo (Unterkieferteil der Schiene)	39	11,3	1,0 ⁱ	11,1	1,0 ⁱ	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
Durán-Cantolla 2015 (Cross-over)										
12 Wochen										
UPS	39			10,3	4,2	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive Schiene)	38	12,2	4,3	9,8	4,4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse Endpunkt zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Gagnadoux 2017 (Parallel)										
2 Monate										
UPS	75	9,4	4,1	6,8	3,8	k. A.	k. A.	-1,0 ^o	[-2,3; 0,3] ^o	k. A.
Placebo (Oberkieferenteil der Schiene)	75	9,4	4,1	8,3	4,0	k. A.	k. A.			
Godoy 2017 (Parallel)										
1,5 Jahre										
UPS	15	13,2	7,8	12,1	8,9	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	11	12	7,2	8,0	k. A.	k. A.			
Gotsopoulos 2002 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				7,1	4,5	k. A.	k. A.			
Placebo (Oberkieferenteil der Schiene)	73	10,9	4,8	9,1	5,1	k. A.	k. A.	0,6 ^p	k. A.	< 0,01
Johnston 2002 (Cross-over)										
4–6 Wochen										
UPS				11,61	6,73	k. A.	k. A.			
Placebo (andere Schiene, Oberkieferenteil)	18	13,90	6,39	12,56	6,29	k. A.	k. A.	0,94 ^q	[-1,43; 3,32] ^q	0,414
Lam 2007^r (Parallel)										
10 Wochen										
UPS + konservative Maßnahmen	34	12	1 ⁱ	9	1 ⁱ	k. A.	k. A.			
keine Behandlung (konservative Maßnahmen)	33	12	1 ⁱ	10	1 ⁱ	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	11 ^k	[8; 15] ^l	6 ^k	[5; 11] ^l	k. A.	k. A.			
Placebo (Gaumenplatte)	46	11 ^k	[8; 13] ^l	9 ^k	[5; 12] ^l	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,17

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse Endpunkt zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Petri 2008^c (Parallel)										
4 Wochen										
UPS	27	11,7	4,3	8,4	4,3	3,3	[1,8; 4,8] ⁱ	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo (inaktive, andere Schiene)	25	10,8	4,6	9,6	4,2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Petri 2008 (Parallel)										
4 Wochen										
UPS	27	11,7	4,3	8,4	4,3	3,3	[1,8; 4,8] ⁱ	k. A.	k. A.	k. A.
keine Behandlung	29	10,7	4,6	10,0	4,8	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 11 ^u	83			8,5	4,0	k. A.	k. A.	-1, ^{51v}	[-2,29; -0,73] ^v	< 0,001 ^v
UPS 2 ^w	83	11,9	3,5	7,7	3,8	k. A.	k. A.	-2, ^{37v}	[-3,22; -1,53] ^v	< 0,001 ^v
4 Wochen^x										
keine Behandlung	83			10,1	4,3	k. A.	k. A.	-	-	-

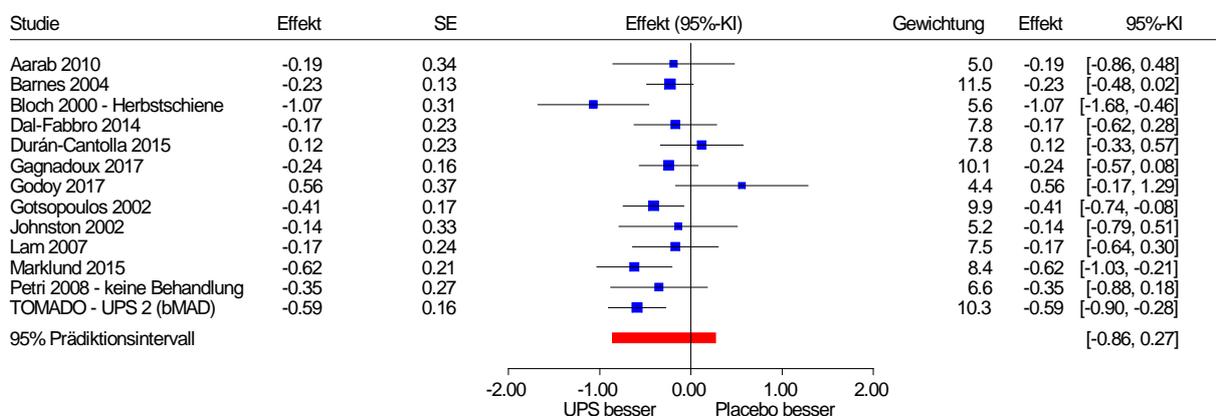
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung
c: Es existieren ebenfalls Ergebnisse für einen Protrusionsgrad von 25 % bzw. 50 % der maximal möglichen Protrusion. Hier nur Darstellung der Ergebnisse für den Protrusionsgrad von 75 % der maximal möglichen Protrusion.
d: durchschnittliche Interventionsdauer
e: Protrusionsgrad von 75 % der maximal möglichen Protrusion
f: Protrusionsgrad von 0 % der maximal möglichen Protrusion
g: Ergebnis einer Kovarianzanalyse adjustiert für die ESS-Werte zu Studienbeginn
h: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Drop-outs werden mit 18 % angegeben, fehlende Werte wurden in der ITT-Auswertung durch ein iteratives Maximum-Likelihood-Verfahren ersetzt.
i: Standardfehler
j: Herbstschiene
k: Median
l: Interquartilsabstand
m: im Vergleich zu keiner Behandlung
n: Monoblock

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse Endpunkt zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

o: geschätzt mittels linearer Regression adjustiert für Baselinewert, Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und AHI.
 p: Effektgröße als Quotient aus der absoluten Differenz zwischen Placebo und UPS und der SD der Differenz
 q: Schätzmethode unklar
 r: 3-armige Studie (UPS, PAP-Therapie, keine Behandlung). In allen 3 Gruppen fanden (zusätzlich) konservative Maßnahmen statt mit Anweisungen zur Schlafhygiene und Kursen zur Gewichtsreduktion für die übergewichtigen Patientinnen und Patienten.
 s: Zu einer Analyse für UPS vs. (gemeinsam Placebo + keine Behandlung) existieren Angaben aus der Studie: Mittelwertdifferenz [95 %-KI]: 2,5 [1,1; 4,0]. Hierbei kommt es aber bei einer vermutlichen Auswertung mit 6/33 (knapp 18,2 %) vs. 4/58 (knapp 6,9 %) fehlenden Werten insgesamt zu mehr als 10 Prozentpunkten (10/91 = knapp 11 %) Unterschied an fehlenden Werten zwischen den Studienarmen.
 t: 95 %-KI
 u: thermolabile (Boil-and-Bite-)Schiene („SleepPro 1“)
 v: Mittelwertdifferenz [95 %-KI], p-Wert aus mixed effect model, Vergleich zu keiner Behandlung
 w: individuell hergestellte Schiene („bMAD“)
 x: Interventionsdauer betrug nur 4 Wochen, da im Gegensatz zu den UPS-Studienarmen der 4-wöchigen Behandlungsphase keine 2-wöchige Eingewöhnungsphase vorausging.
 ESS: Epworth Sleepiness Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 ESS
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: Q=22.28, df=12, p=0.034, I²=46.1%

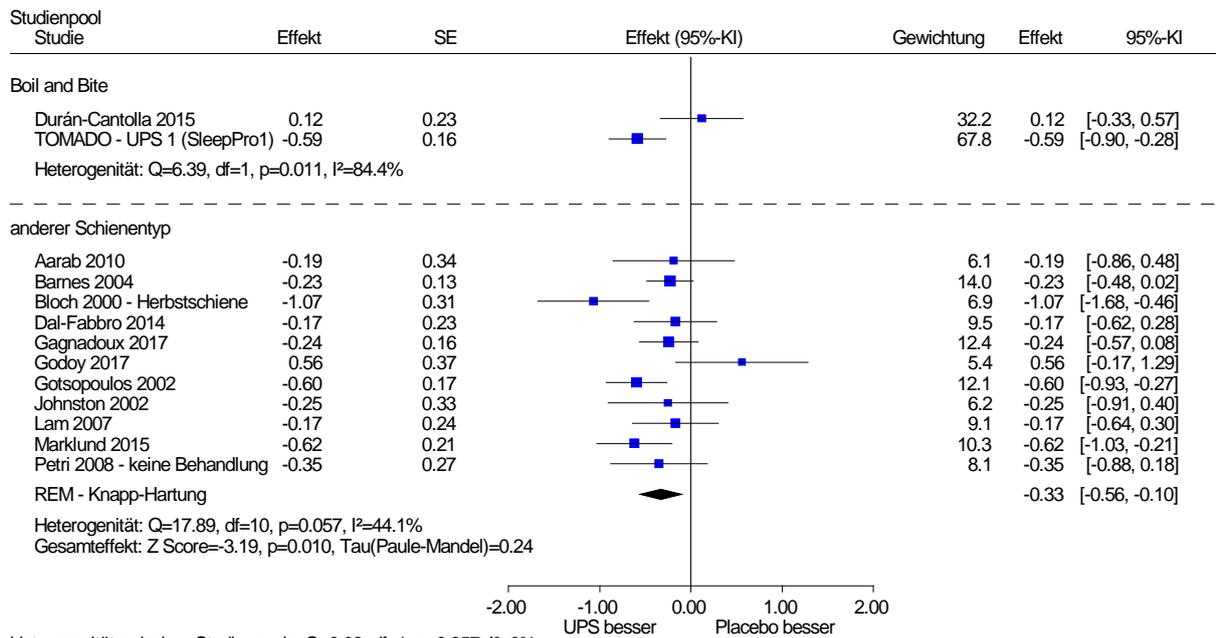
Abbildung 2: ESS Gesamtanalyse; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

Subgruppenanalysen zur ESS

Subgruppenanalyse bezüglich des Schientyps

Die metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenanalyse ist in Abbildung 3 dargestellt.

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 ESS - Subgruppenanalyse Schienentyp



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.03, df=1, p=0.857, I²=0%

Abbildung 3: ESS; Subgruppenanalyse bezüglich Schienentyp; Effekt Hedges' g (Fragestellung 1)

Subgruppenanalyse bezüglich des Schweregrads der OSA

Die metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenanalyse ist in Abbildung 4 dargestellt.

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 ESS - Subgruppenanalyse Schweregrad

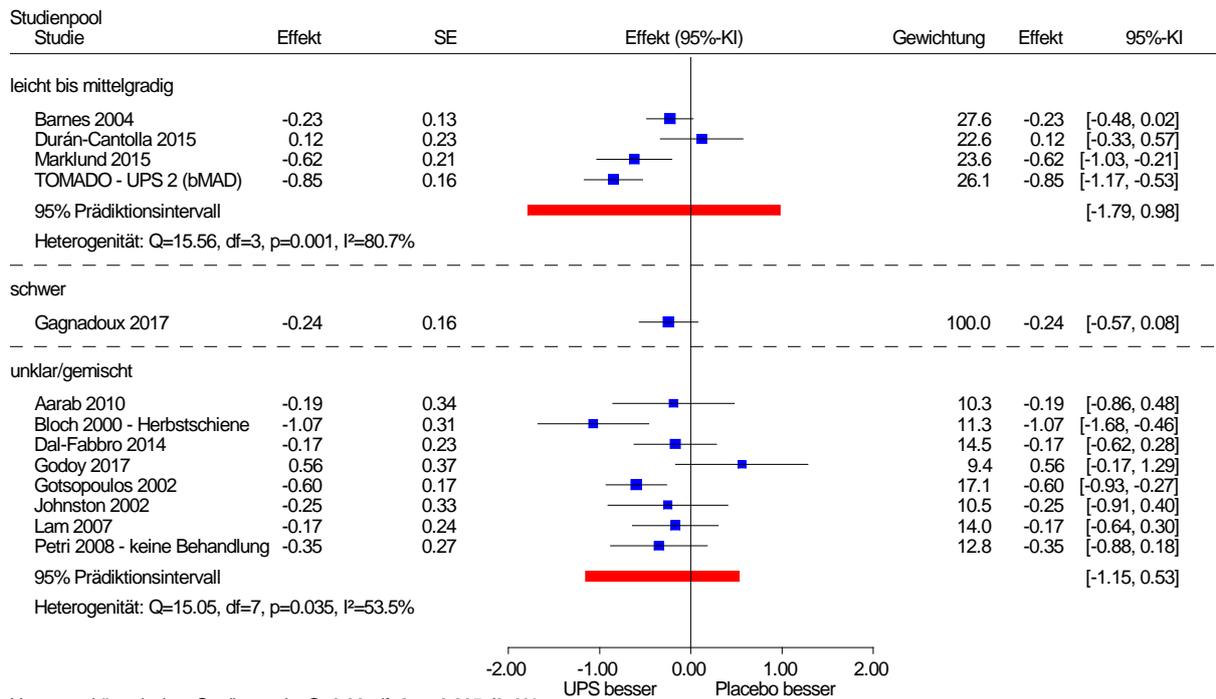


Abbildung 4: ESS; Subgruppenanalyse bezüglich Schweregrad der OSA; Effekt Hedges' g (Fragestellung 1)

Subgruppenanalyse bezüglich Toleranz gegenüber PAP-Therapie

Die metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenanalyse ist in Abbildung 5 dargestellt.

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 ESS - Subgruppenanalyse PAP Toleranz

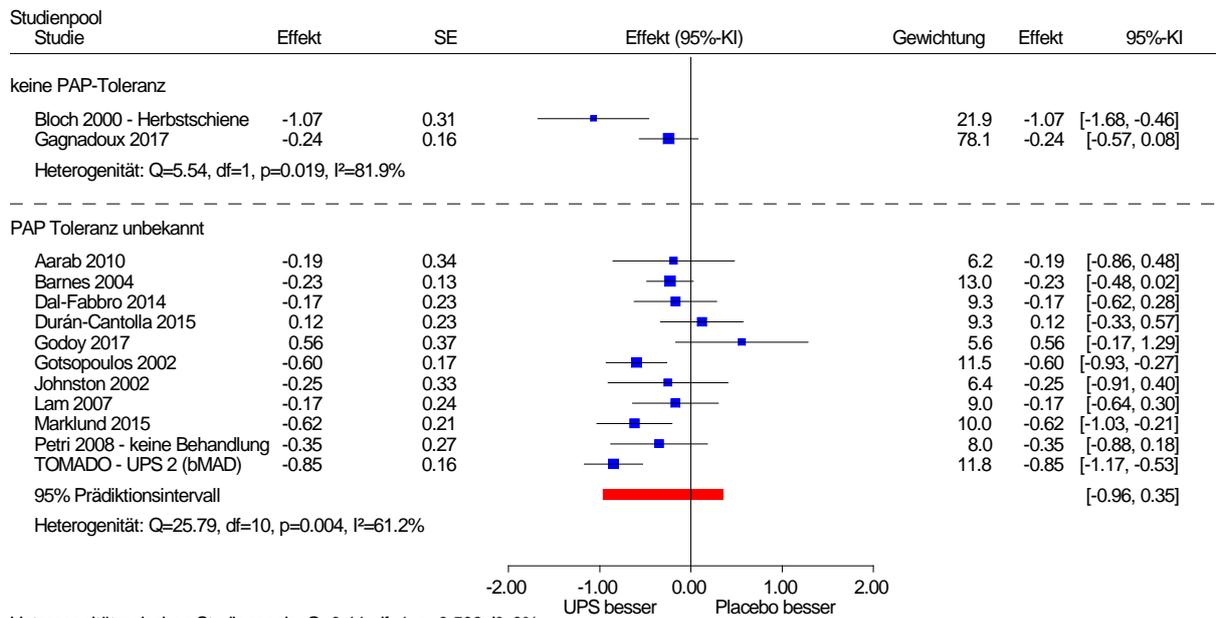


Abbildung 5: ESS; Subgruppenanalyse hinsichtlich PAP-Toleranz; Effekt Hedges' g (Fragestellung 1)

Subgruppenanalyse bezüglich der Vergleichsintervention

Die metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenanalyse ist in Abbildung 6 dargestellt und diejenige der Subgruppe UPS versus keine Behandlung in Abbildung 7.

UPS vs. Placebo/k.B./inaktiv - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
ESS - Subgruppenanalyse Kontrollintervention

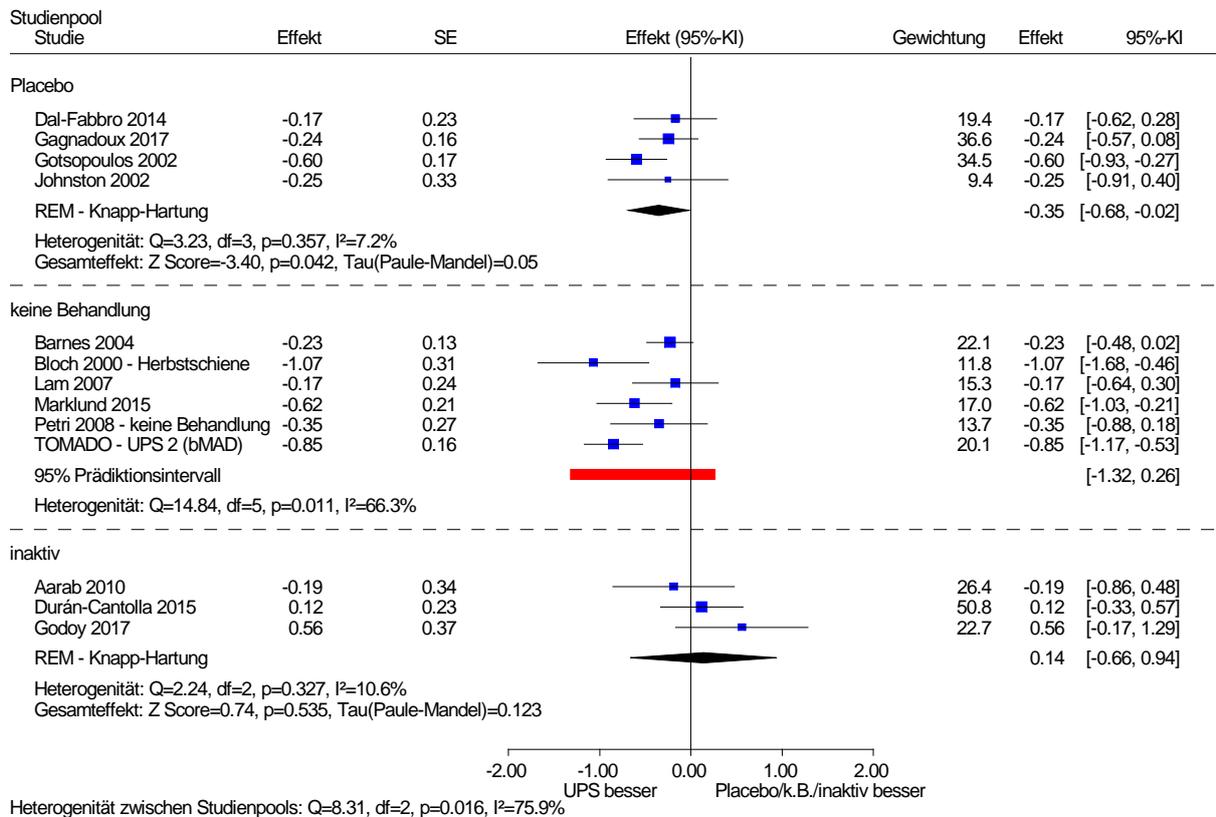


Abbildung 6: ESS; Subgruppenanalyse hinsichtlich Vergleichsintervention; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
ESS - Subgruppe keine Behandlung - Doppelstudien
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

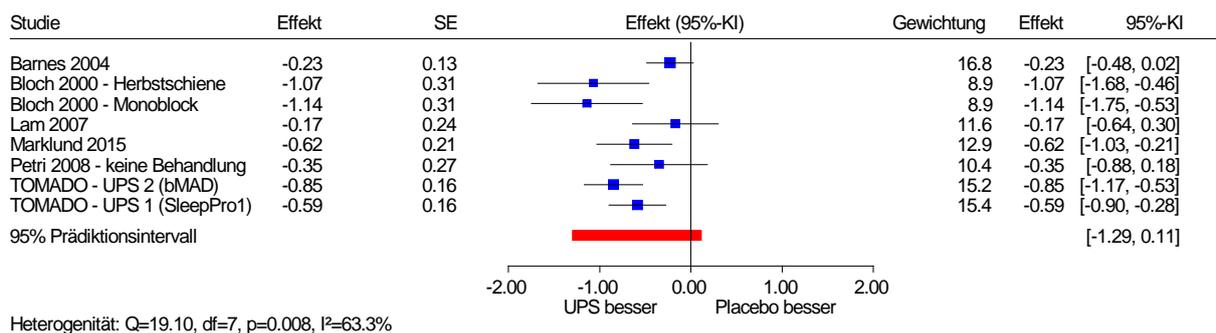


Abbildung 7: ESS; Subgruppe mit Vergleich UPS versus keine Behandlung; Effekt Hedges' g (Fragestellung 1)

A3.2.2.3 Endpunkt Schlafqualität**Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schlafqualität**

In der folgenden Tabelle 18 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Schlafqualität dargestellt.

Tabelle 18: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Schlafqualität (Fragestellung 1)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Durán-Cantolla 2015 ^a	hoch	unklar	unklar	ja	ja	hoch
Godoy 2017 ^b	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Johnston 2002 ^c	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a: Einzelfrage zur Schlafqualität
b: PSQI – Subjektive Schlafqualität (Komponente 1) und PSQI – Schlafstörungen (Komponente 5)
c: Einzelfrage zur Müdigkeit bei Erwachsen
ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet; Pittsburgh Sleep Quality Index (Pittsburgh Schlafqualitätsindex)

Ergebnisse zu Schlafqualität

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung werden in Tabelle 19, Tabelle 20 und Tabelle 21 die Ergebnisse bezüglich der Schlafqualität der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt.

Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt Schlafqualität – Pittsburgh Sleep Quality Index (Fragestellung 1)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. Placebo										
PSQI – subjektive Schlafqualität (Komponente 1) (Wertebereich 0–3, höhere Werte zeigen eine schlechtere Schlafqualität an)										
Godoy 2017 (Parallel)										
1,5 Jahre										
UPS	15	2,3	1,7	2	2	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	2	2	2,2	2,2	k. A.	k. A.	-0,2 ^b	[-1,77; 1,37] ^b	0,796 ^b
PSQI – Schlafstörungen (Komponente 5) (Wertebereich 0–3, höhere Werte zeigen eine schlechtere Schlafqualität an)										
Godoy 2017 (Parallel)										
1,5 Jahre										
UPS	15	2,1	1,3	1,8	1,6	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	1,8	1,5	1,7	1,4	k. A.	k. A.	0,1 ^b	[-1,02; 1,22] ^b	0,857 ^b
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										
b: eigene Berechnung (t-Test)										
ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index (Pittsburgh Schlafqualitätsindex); SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus										

Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt Schlafqualität – Müdigkeit bei Erwachsenen (Fragestellung 1)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. Placebo										
Einzelfrage zur Müdigkeit bei Erwachsenen (5-Punkte-Skala von 0 (niemals) bis 4 (jeden oder fast jeden Morgen), höhere Werte zeigen eine schlechtere Schlafqualität an)										
Johnston 2002 (Cross-over)										
4–6 Wochen										
UPS	19			2,58	1,26	k. A.	k. A.			
Placebo (Oberkieferenteil, andere Schiene)	19	3,45	1,15	3,16	1,38	k. A.	k. A.	0,58 ^b	[-0,11; 1,27] ^b	0,094 ^b
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										
b: Schätzmethode unklar										
ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus										

Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt Schlafqualität – besserer Schlaf

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	UPS		Placebo		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert		
		n	%	n	%				
UPS vs. Placebo									
Einzelfrage zum besseren Schlaf^a									
Durán-Cantolla 2015 (Cross-over)									
12 Wochen									
	39	23	60,5	38	11	28,9	3,53 ^b	[1,37; 9,10] ^b	0,008 ^b
a: Patientinnen und Patienten erklärten, besser zu schlafen; angegeben sind Anzahl und Anteil der Patientinnen und Patienten, die der Frage zustimmten.									
b: OR [95 %-KI]; p-Wert: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [132]]).									
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus									

A3.2.2.4 Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz)**Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Leistungsfähigkeit (Vigilanz)**

In Tabelle 22 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz) dargestellt.

Tabelle 22: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kognitive Leistungsfähigkeit – Vigilanz (Fragestellung 1)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Barnes 2004 ^a	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Godoy 2017 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Marklund 2015 ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Psychomotor Vigilance Test (PVT)
b: Multiple Unprepared Reaction Time (MURT)
ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zu kognitiver Leistungsfähigkeit (Vigilanz)

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung werden in Tabelle 23 die Ergebnisse bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz) der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytischen Zusammenfassungen sind in Abbildung 8, Abbildung 9, Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 12 und Abbildung 13 dargestellt.

Tabelle 23: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – Psychomotor Vigilance Test (PVT) und Multiple Unprepared Reaction Time (MURT) Test (Fragestellung 1)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. Placebo										
PVT – Fehlstarts^c (durchschnittliche Anzahl, höhere Werte zeigen eine schlechtere Vigilanz an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^d	7,4	0,8 ^e	7,5	0,8 ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
Placebo (Tablette)				7,8	0,8 ^e	k. A.	k. A.			
PVT – Auslassungsfehler^f (durchschnittliche Anzahl, höhere Werte zeigen eine schlechtere Vigilanz an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^d	2,5	0,3 ^e	2,2	0,2 ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
Placebo (Tablette)				2,7	0,3 ^e	k. A.	k. A.			
UPS vs. Placebo										
PVT – mittlere Reaktionszeit^g (durchschnittliche Anzahl, höhere Werte zeigen eine schlechtere Vigilanz an)										
Godoy 2017 (Parallel)										
1,5 Jahre										
Erste Messung des Tages (8:00 Uhr)										
UPS	15	330,7	155	283	92,6	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	280	97,9	289,9	231,1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
1,5 Jahre										
Letzte Messung des Tages (16:00 Uhr)										
UPS	15	289,5	121,4	267,9	96,3	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	267,7	146,6	278,3	212,5	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
PVT – Fehlstarts^h (durchschnittliche Anzahl, höhere Werte zeigen eine schlechtere Vigilanz an)										
Godoy 2017 (Parallel)										
1,5 Jahre										
Erste Messung des Tages (8:00 Uhr)										
UPS	15	2,4	5,6	6,7	26	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	4,4	7,9	3,9	6,1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – Psychomotor Vigilance Test (PVT) und Multiple Unprepared Reaction Time (MURT) Test (Fragestellung 1)
(Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Auswertungszeitpunkt										
1,5 Jahre										
Letzte Messung des Tages (16:00 Uhr)										
UPS	15	3,5	5,8	16,1	46,8	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	9	27	9,7	21,6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
PVT – Auslassungsfehlerⁱ (durchschnittliche Anzahl, höhere Werte zeigen eine schlechtere Vigilanz an)										
Godoy 2017 (Parallel)										
1,5 Jahre										
Erste Messung des Tages (8:00 Uhr)										
UPS	15	4,8	6,4	3,2	4,2	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	3,0	3,7	2,9	7,2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
1,5 Jahre										
Letzte Messung des Tages (16:00 Uhr)										
UPS	15	3,0	4,8	2,5	3,4	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	2,3	4,7	2,0	6,6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
UPS vs. Placebo										
MURT Test – Reaktionszeit^j (durchschnittliche Anzahl, höhere Werte zeigen eine schlechtere Vigilanz an)										
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	273	62	264	54	-9,0 ^k	[-19,3; 1,4] ^l			
Placebo (Gaumenplatte)	46	273	55	273	68	0,0 ^k	[-10,9; 11] ^l	-9	[-35,2; 16,0]	n. s.
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c: in der Studienpublikation bezeichnet als „errors“ und definiert als Anzahl der Reaktionen mit einer Reaktionszeit < 100 ms</p> <p>d: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Drop-outs werden mit 18 % angegeben, fehlende Werte wurden in der ITT-Auswertung durch ein iteratives Maximum-Likelihood-Verfahren ersetzt.</p> <p>e: Standardfehler</p>										

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – Psychomotor Vigilance Test (PVT) und Multiple Unprepared Reaction Time (MURT) Test (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

f: In der Studienpublikation bezeichnet als „lapses“ und definiert als Anzahl der Reaktionen mit einer Reaktionszeit > 500 ms.
 g: In der Studienpublikation keine Angabe zur Einheit, vermutlich Reaktionszeiten in ms.
 h: „False start“: In der Studienpublikation wird diese Variable nicht definiert. Im Sinne von Basner et al. 2011 [133] werden „false starts“ (Fehlstarts) als Reaktionen ohne vorherige Stimuluspräsentation aufgefasst.
 i: „Lapses“: In der Studienpublikation wird diese Variable nicht definiert. Im Sinne von Basner et al. 2011 [133] werden „lapses“ (Auslassungsfehler) als fehlende Reaktionen trotz Stimuluspräsentation aufgefasst.
 j: Laut Studienpublikation Angaben in Minuten; die Größenordnung der berichteten Werte lässt allerdings darauf schließen, dass die Reaktionszeiten in ms angegeben wurden.
 k: Vorzeichenumkehr, da im Bericht UPS minus Placebo gerechnet wird, in der Studie jedoch Placebo minus UPS.
 ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; ms: Millisekunden; MW: Mittelwert; MURT: Multiple Unprepared Reaction Time; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; n. s.: nicht signifikant; PVT: Psychomotor Vigilance Test; SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 PVT Auslassungsfehler - erste Messung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

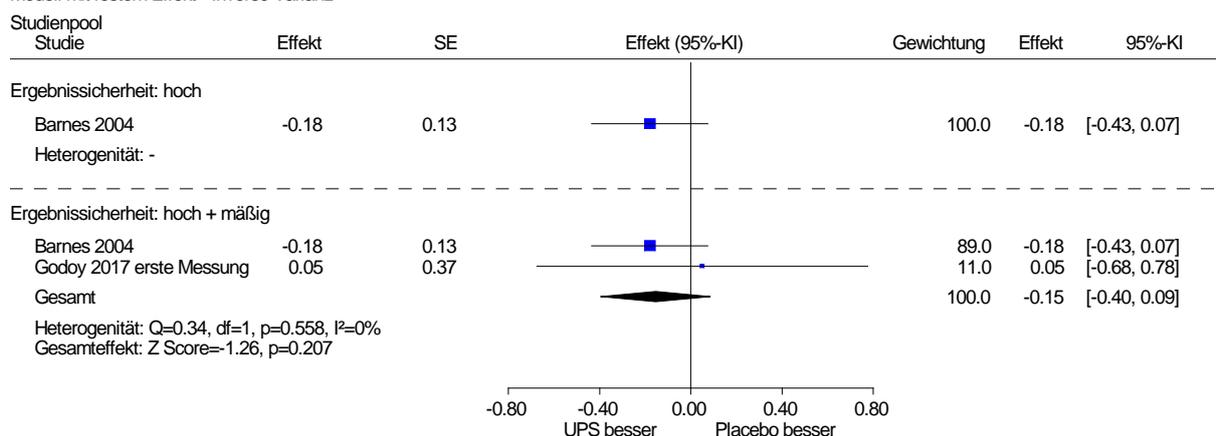


Abbildung 8: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) – Auslassungsfehler; Godoy 2017 erste Messung; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 PVT Auslassungsfehler - letzte Messung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

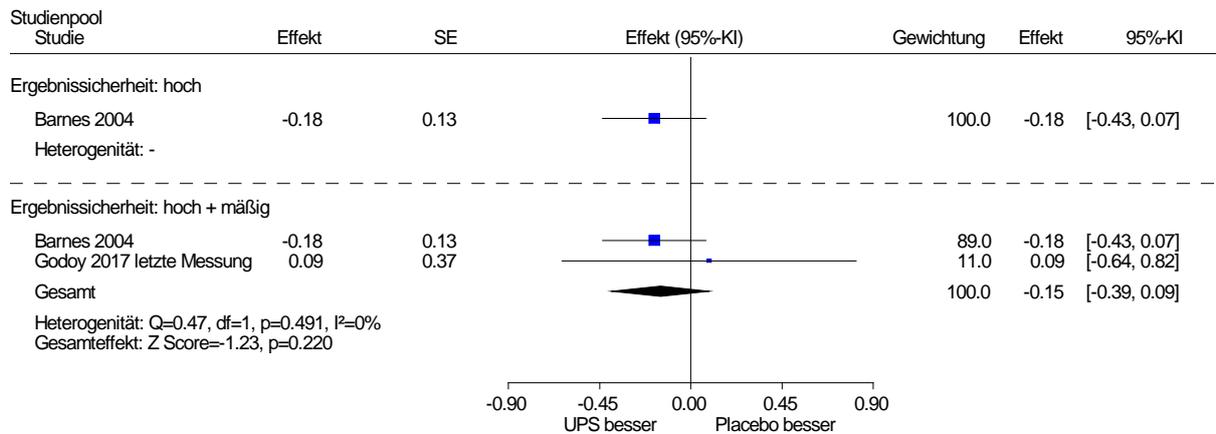


Abbildung 9: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) – Auslassungsfehler; Godoy 2017 letzte Messung; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 PVT Fehlstarts - erste Messung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

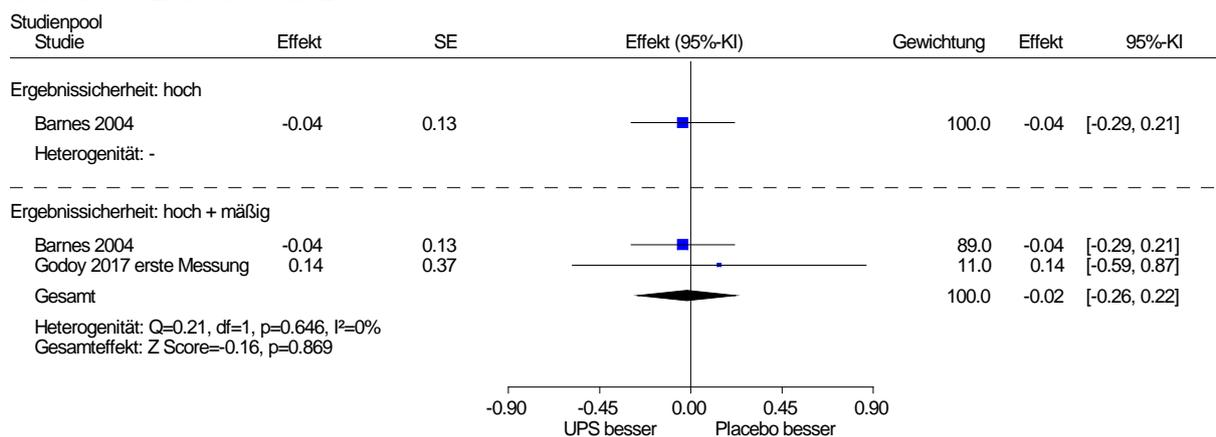


Abbildung 10: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) – Fehlstarts; Godoy erste Messung; Effekt Hedges’ g (Fragestellung 1)

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 PVT Fehlstarts - letzte Messung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

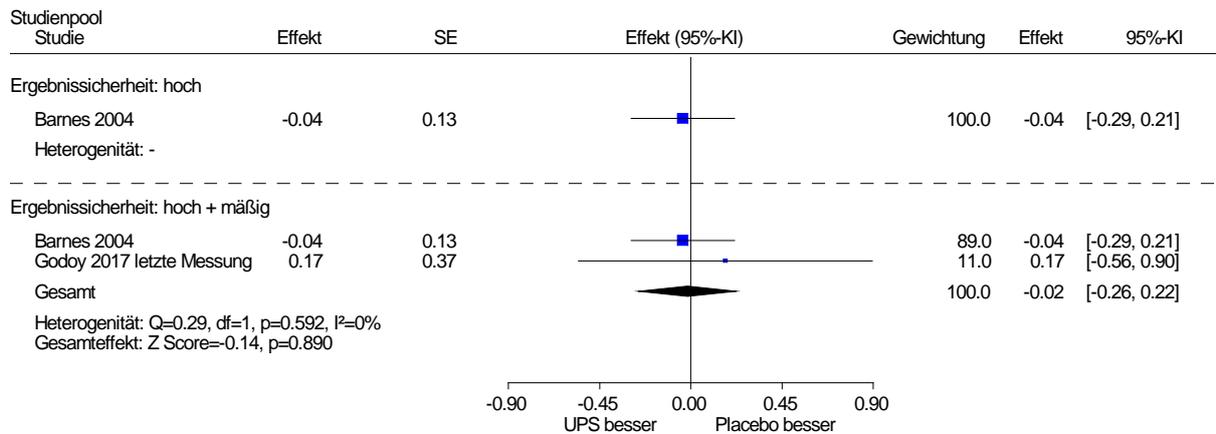


Abbildung 11: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) – Fehlstarts; Godoy letzte Messung; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 PVT - mittlere Reaktionszeit/MURT Test Reaktionszeit - erste Messung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

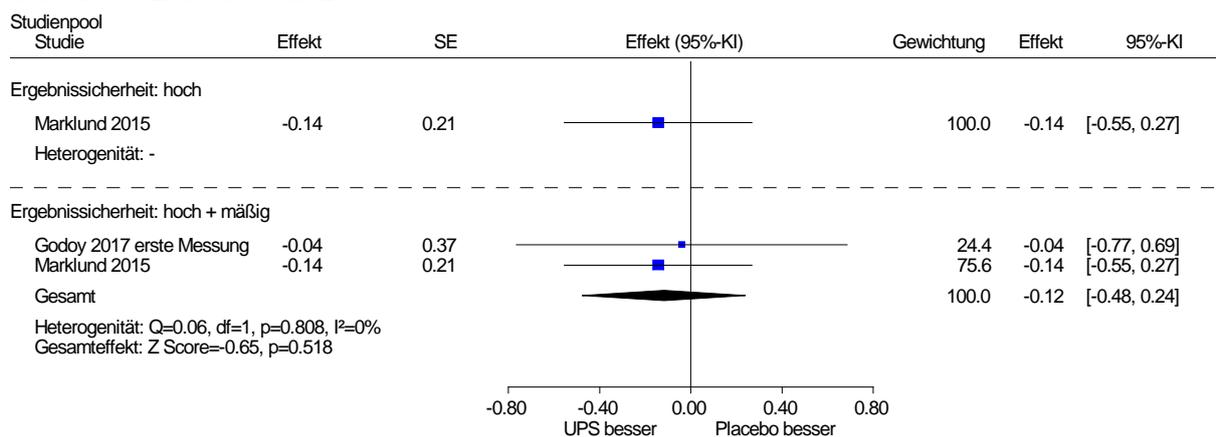


Abbildung 12: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) und Multiple Unprepared Reaction Time (MURT) – Reaktionszeit; Godoy erste Messung; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 PVT - mittlere Reaktionszeit/MURT Test Reaktionszeit - letzte Messung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

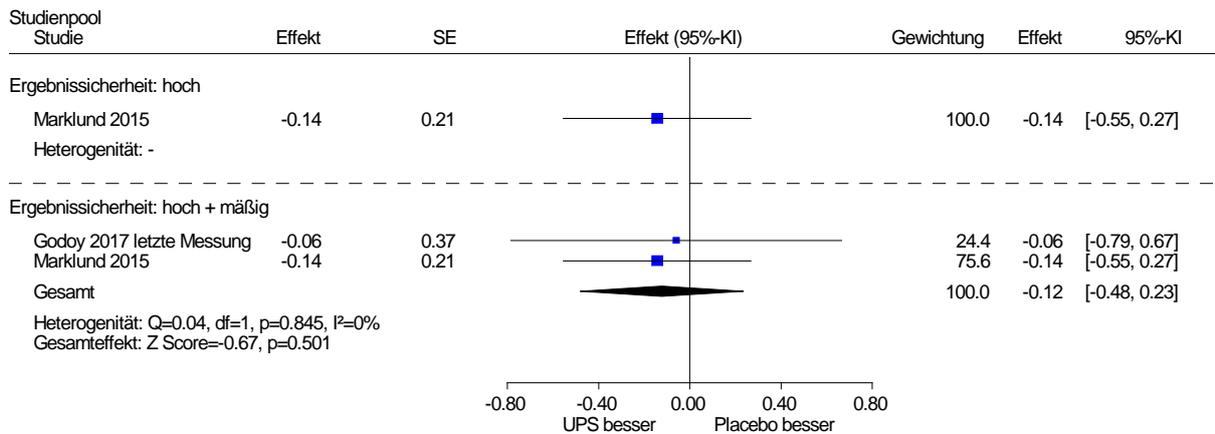


Abbildung 13: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) und Multiple Unprepared Reaction Time (MURT) – Reaktionszeit; Godoy letzte Messung; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)

A3.2.2.5 Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu kognitiver Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)

In Tabelle 24 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) dargestellt.

Tabelle 24: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 1)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Barnes 2004 ^a	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gotsopoulos 2002 ^b	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a: Zahlenspanne rückwärts, Trail Making Test B, FAS-Test / COWAT, PASAT 1.2, PASAT 2.4
 b: Zahlenspanne rückwärts, Trail Making Test B, FAS-Test
 COWAT: Controlled Oral Word Association Test; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Task

Ergebnisse zu kognitiver Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung werden in Tabelle 25 die Ergebnisse für die kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytischen Zusammenfassungen sind in Abbildung 14, Abbildung 15 und Abbildung 16 dargestellt.

Tabelle 25: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 1)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. Placebo										
Zahlenspanne rückwärts (keine explizite Angabe der Auswertungsart, vermutlich Zahlenspannenlänge, höhere Werte zeigen eine bessere Leistung an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS				4,6	0,1 ^c	k. A.	k. A.			
Placebo (Tablette)	114 ^b	4,4	0,1 ^c	4,8	0,1 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
Gotsopoulos 2002 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				8,1	2,8	k. A.	k. A.			
Placebo (Oberkieferenteil der Schiene)	73	8,0	2,9	8,0	2,5	k. A.	k. A.	0,1 ^d	k. A.	n. s.
Trail Making Test B (Zeit in Sekunden bis zur Lösung der Aufgabe, höhere Werte zeigen eine schlechtere Leistung an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS				76,0	3,7 ^c	k. A.	k. A.			
Placebo (Tablette)	114 ^b	85,9	4,4 ^c	74,2	3,6 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
Gotsopoulos 2002 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				65,2	25,9	k. A.	k. A.			
Placebo (Oberkieferenteil der Schiene)	73	70,0	30,4	65,9	31,5	k. A.	k. A.	0,04 ^d	k. A.	n. s.

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
FAS-Test / COWAT (Anzahl produzierter Wörter mit vorgegebenem Anfangsbuchstaben, höhere Werte zeigen eine bessere Leistung an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS				46,3	1,1 ^c	k. A.	k. A.			
Placebo (Tablette)	114 ^b	43,2	1,1 ^c	46,3	1,0 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
FAS-Test (Anzahl produzierter Wörter mit vorgegebenem Anfangsbuchstaben, höhere Werte zeigen eine bessere Leistung an)										
Gotsopoulos 2002 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				41,0	12,9	k. A.	k. A.			
Placebo (Oberkieferteil der Schiene)	73	38,3	12,5	40,3	12,7	k. A.	k. A.	0,09 ^d	k. A.	n. s.
PASAT 1.2 Zeit pro Antwort in Sekunden^e (höhere Werte zeigen eine schlechtere Leistung an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS				2,6	0,03 ^c	k. A.	k. A.			
Placebo (Tablette)	114 ^b	3,4	0,2 ^c	3,4	0,1 ^c	k. A.	k. A.	-0,8	[-1,01; -0,59]	< 0,001 ^g
PASAT 2.4 Zeit pro Antwort in Sekunden^f (höhere Werte zeigen eine schlechtere Leistung an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS				3,7	0,1 ^c	k. A.	k. A.			
Placebo (Tablette)	114 ^b	4,2	0,2 ^c	3,7	0,1 ^c	k. A.	k. A.	0,00	[-0,28; 0,28]	> 0,999 ^h

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Drop-outs werden mit 18 % angegeben, fehlende Werte wurden in der ITT-Auswertung durch ein iteratives Maximum-Likelihood-Verfahren ersetzt.

c: Standardfehler

d: Effektgröße als Quotient aus der absoluten Differenz zwischen Placebo und UPS und der SD der Differenz

e: „PASAT“ mit einem Interstimulusintervall von 1,2 s; es bleibt unklar, welche Version des PASAT verwendet wurde; angegeben ist die Zeit pro Antwort in Sekunden.

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

f: „PASAT“ mit einem Interstimulusintervall von 2,4 s; es bleibt unklar, welche Version des PASAT verwendet wurde; angegeben ist die Zeit pro Antwort in Sekunden.
 g: eigene Berechnung; Hedges' g [95 %-KI]: -1,01; [-1,29; -0,74]
 h: eigene Berechnung; Hedges' g [95 %-KI]: 0,00; [-0,26; 0,26]
 COWAT: Controlled Oral Word Association Task; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; n. s.: nicht signifikant; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Task; SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 Trailmaking Test B
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

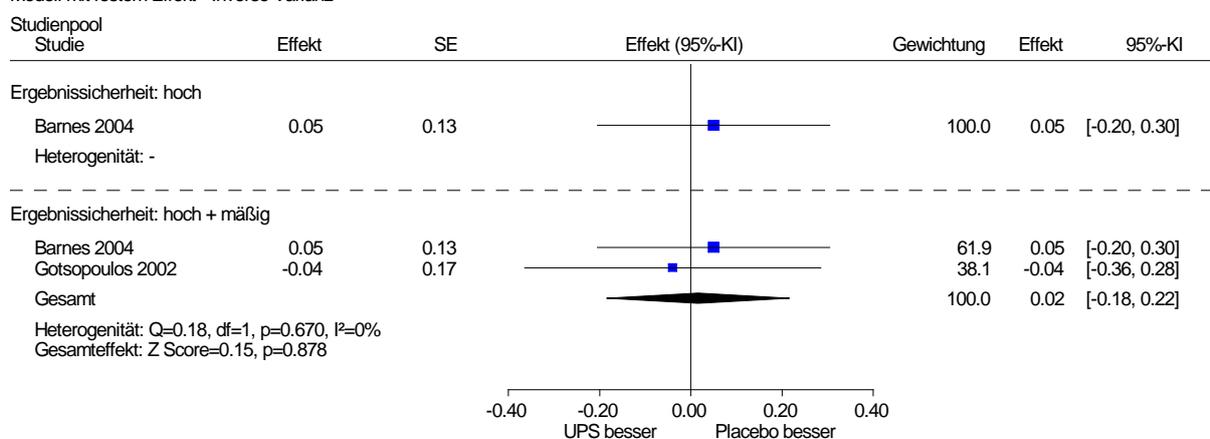


Abbildung 14: Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) – Trail Making Test B; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 Zahlenspanne rückwärts
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

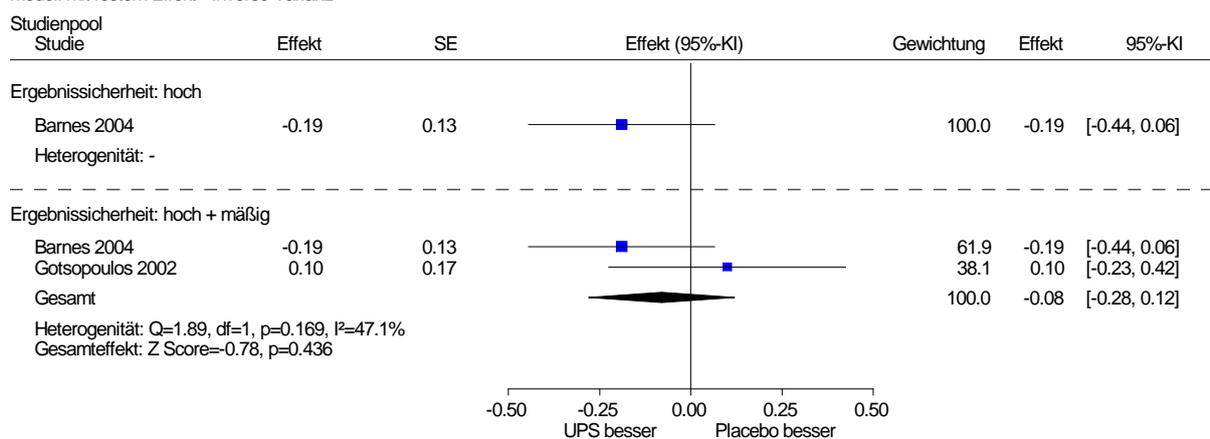


Abbildung 15: Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) – Zahlenspanne rückwärts; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 COWAT/FAS Test
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

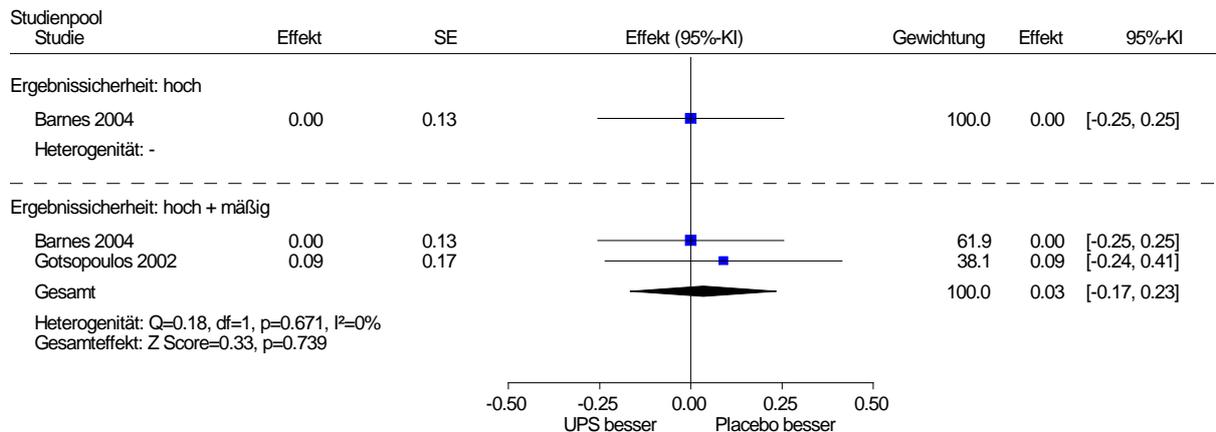


Abbildung 16: Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) – FAS-Test / COWAT; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)

A3.2.2.6 Endpunkt depressive Symptomatik

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur depressiven Symptomatik

In Tabelle 26 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur depressiven Symptomatik dargestellt.

Tabelle 26: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: depressive Symptomatik – Beck Depression Inventory (Fragestellung 1)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Barnes 2004	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Godoy 2017	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Gotsopoulos 2002	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zur depressiven Symptomatik

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung werden in Tabelle 27 die Ergebnisse bezüglich der depressiven Symptomatik der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist in Abbildung 17 dargestellt.

Tabelle 27: Depressive Symptomatik – Beck Depression Inventory (Fragestellung 1)

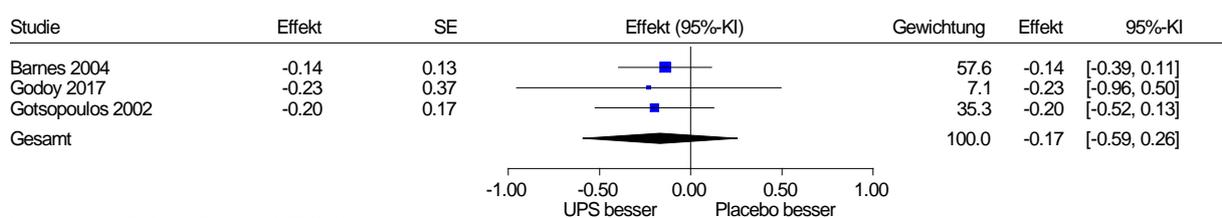
Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. Placebo										
BDI										
BDI Gesamtscore (Wertebereich 0–63, höhere Werte zeigen eine stärker ausgeprägte Symptomatik an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^b	9,2	0,5 ^c	6,9	0,5 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
Placebo (Tablette)		7,7	0,6 ^c	k. A.	k. A.					
BDI Gesamtscore (Wertebereich 0–63, höhere Werte zeigen eine stärker ausgeprägte Symptomatik an)										
Godoy 2017 (Parallel)										
1,5 Jahre										
UPS	15	21,6	18,6	10,8	10,9	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	16,2	21,5	14,4	18,3	k. A.	k. A.			
BDI Gesamtscore (Wertebereich 0–63, höhere Werte zeigen eine stärker ausgeprägte Symptomatik an)										
Gotsopoulos 2002 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS	73			4,2	4,3	k. A.	k. A.	0,2 ^d	k. A.	n. s.
Placebo (Oberkieferenteil der Schiene)		5,8	4,0	5,0	4,3	k. A.	k. A.			
BDI kognitiv-affektiver Faktor^e (höhere Werte zeigen eine stärker ausgeprägte Symptomatik an)										
Gotsopoulos 2002 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS	73			2,1	2,8	k. A.	k. A.	0,1 ^d	k. A.	n. s.
Placebo (Oberkieferenteil der Schiene)		2,4	2,2	2,3	2,8	k. A.	k. A.			
BDI somatischer Faktor^f (höhere Werte zeigen eine stärker ausgeprägte Symptomatik an)										
Gotsopoulos 2002 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS	73			2,1	2,1	k. A.	k. A.	0,3 ^d	k. A.	n. s.
Placebo (Oberkieferenteil der Schiene)		3,3	2,3	2,7	2,1	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Depressive Symptomatik – Beck Depression Inventory (Fragestellung 1)
(Fortsetzung)

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
 b: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Drop-outs werden mit 18 % angegeben, fehlende Werte wurden in der ITT-Auswertung durch ein iteratives Maximum-Likelihood-Verfahren ersetzt.
 c: Standardfehler
 d: Effektgröße als Quotient aus der absoluten Differenz zwischen Placebo und UPS und der SD der Differenz
 e: „Cognitive-affective items“ bzw. „cognitive items“ (Items 1–13)
 f: „somatic-performance items“ bzw. „somatic items“ (Items 14–21)
 BDI: Beck Depression Inventory; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; n. s.: nicht signifikant; SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene, vs.: versus

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 BDI
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)



Heterogenität: $Q=0.11$, $df=2$, $p=0.947$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-1.70, $p=0.232$, Tau(Paule-Mandel)=0

Abbildung 17: Depressive Symptomatik; Effekt Hedges' g (Fragestellung 1)

A3.2.2.7 Endpunkt Angstsymptomatik

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Angstsymptomatik

In Tabelle 28 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Angstsymptomatik dargestellt.

Tabelle 28: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials:
 Angstsymptomatik – Beck Anxiety Inventory (Fragestellung 1)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Godoy 2017	ja	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zur Angstsymptomatik

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung werden in Tabelle 29 die Ergebnisse bezüglich der Angstsymptomatik der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt.

Tabelle 29: Ergebnisse zum Endpunkt Angstsymptomatik (Fragestellung 1)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Auswertungs-zeitpunkt										
UPS vs. Placebo										
BAI (Wertebereich 0-63, höhere Werte zeigen eine stärker ausgeprägte Symptomatik an)										
Godoy 2017 (Parallel)										
1,5 Jahre										
UPS	15	16,9	24,8	10,7	17	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	22,5	33,4	20,3	26,6	k. A.	k. A.	-9,60 ^b	[-26,30; 7,1] ^b	0,249 ^b
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										
b: eigene Berechnung (t-Test)										
BAI: Beck Anxiety Inventory; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene, vs.: versus										

A3.2.2.8 Endpunkt psychische Symptome

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu psychischen Symptomen

In Tabelle 30 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu psychischen Symptomen dargestellt.

Tabelle 30: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: psychische Symptome (Fragestellung 1)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Aarab 2011 ^a	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Barnes 2004 ^b	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Durán-Cantolla 2015 ^c	hoch	unklar	unklar	ja	ja	hoch
Gotsopoulos 2002 ^b	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
a: Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) b: Profile of Mood States (POMS) c: Einzelfragen zum Wohlbefinden und zur Stimmung ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet						

Ergebnisse zu psychischen Symptomen

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung werden in Tabelle 31, Tabelle 32 und Tabelle 33 die Ergebnisse bezüglich der psychischen Symptome der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist in Abbildung 18 dargestellt.

Tabelle 31: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Profile of Mood States (Fragestellung 1)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. Placebotablette										
POMS – Gesamtscore psychische Belastung (Wertebereich 0–200, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^b	15,5	2,0 ^c	9,7	2,1 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
Placebo (Tablette)				11,8	2,1 ^c	k. A.	k. A.			
POMS – Anspannung/Angst (Wertebereich 0–36, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^b	5,7	0,4 ^c	4,2	0,3 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05
Placebo (Tablette)				4,7	0,4 ^c	k. A.	k. A.			
POMS – Niedergeschlagenheit (Wertebereich 0–60, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^b	3,6	0,5 ^c	2,9	0,5 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
Placebo (Tablette)				3,2	0,5 ^c	k. A.	k. A.			
POMS – Reizbarkeit (Wertebereich 0–48, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^b	2,3	0,3 ^c	2,3	0,4 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
Placebo (Tablette)				2,2	0,3 ^c	k. A.	k. A.			
POMS – Tatkraft (Wertebereich 0–32, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^b	12,1	0,8 ^c	13,2	0,6 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
Placebo (Tablette)				12,8	0,6 ^c	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Profile of Mood States (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	95 %-KI	p-Wert
POMS – Müdigkeit (Wertebereich 0-28, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS				7,5	0,5 ^c	k. A.	k. A.			
Placebo (Tablette)	114 ^b	8,8	0,5 ^c	8,1	0,5 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
POMS – Verwirrung (Wertebereich 0–28, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS				6,0	0,3 ^c	k. A.	k. A.			
Placebo (Tablette)	114 ^b	7,5	0,3 ^c	6,4	0,3 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
POMS – Gesamtscore psychische Belastung (Wertebereich 0–200, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
Gotsopoulos 2002 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				49,7	19,6	k. A.	k. A.			
Placebo (Oberkieferenteil der Schiene)	73	56,8	20,9	51,6	22,4	k. A.	k. A.	0,1 ^d	k. A.	n. s.
POMS – Anspannung/Angst (Wertebereich 0–36, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
Gotsopoulos 2002 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				7,5	4,5	k. A.	k. A.			
Placebo (Oberkieferenteil der Schiene)	73	9,2	5,3	8,3	4,4	k. A.	k. A.	0,2 ^d	k. A.	n. s.
POMS – Niedergeschlagenheit (Wertebereich 0–60, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
Gotsopoulos 2002 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				5,9	8,8	k. A.	k. A.			
Placebo (Oberkieferenteil der Schiene)	73	6,4	5,8	6,2	7,9	k. A.	k. A.	0,1 ^d	k. A.	n. s.

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Profile of Mood States (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

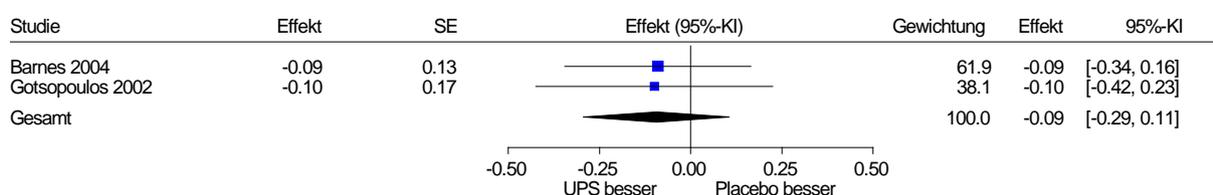
Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
POMS – Reizbarkeit (Wertebereich 0–48, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
Gotsopoulos 2002 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				5,8	7,2	k. A.	k. A.			
Placebo (Oberkieferenteil der Schiene)	73	7,8	6,9	6,7	6,7	k. A.	k. A.	0,2 ^d	k. A.	n. s.
POMS – Tatkraft (Wertebereich 0–32, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
Gotsopoulos 2002 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				17,9	6,3	k. A.	k. A.			
Placebo (Oberkieferenteil der Schiene)	73	16,0	5,8	15,7	6,6	k. A.	k. A.	0,4 ^d	k. A.	n. s.
POMS – Müdigkeit (Wertebereich 0–28, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
Gotsopoulos 2002 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				6,9	5,7	k. A.	k. A.			
Placebo (Oberkieferenteil der Schiene)	73	10,2	6,7	8,8	6,3	k. A.	k. A.	0,3 ^d	k. A.	n. s.
POMS – Verwirrung (Wertebereich 0–28, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
Gotsopoulos 2002 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				6,8	3,6	k. A.	k. A.			
Placebo (Oberkieferenteil der Schiene)	73	8,0	3,5	7,4	3,7	k. A.	k. A.	0,2 ^d	k. A.	n. s.

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Profile of Mood States (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
 b: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Drop-outs werden mit 18 % angegeben, fehlende Werte wurden in der ITT-Auswertung durch ein iteratives Maximum-Likelihood-Verfahren ersetzt.
 c: Standardfehler
 d: Effektgröße als Quotient aus der absoluten Differenz zwischen Kontrolle und UPS und der SD der Differenz
 ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; n. s.: nicht signifikant; POMS: Profile of Mood States; SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 POMS Gesamtscore
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=0.964$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.92, $p=0.360$

Abbildung 18: Psychische Symptome – Profile of Mood States; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

Tabelle 32: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Symptom Checklist-90-Revised (Fragestellung 1)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW ^b	SD ^b	MW ^b	SD ^b	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. Placebo										
SCL-90-R Global Severity Index^c (Wertebereich 0–332, höhere Werte zeigen eine höhere psychische Belastung an)										
Aarab 2011 (Parallel)										
6 Monate										
UPS	20	149,3	60,3	132,9	38,2	k. A.	k. A.	8,8 ^d	[-12,03 ; 29.63] ^d	0,397 ^d
Placebo (Gaumenplatte)	19	162,0	90,7	124,1	24,0	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Symptom Checklist-90-Revised (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW ^b	SD ^b	MW ^b	SD ^b	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
SCL-90-R Skala Somatisierung (Wertebereich 0–48, höhere Werte zeigen eine höhere psychische Belastung an)										
Aarab 2011 (Parallel)										
6 Monate										
UPS	20	22,0	10,3	17,7	5,5	k. A.	k. A.	-0,2 ^d	[-4,6; 4,2] ^d	0,927 ^d
Placebo (Gaumenplatte)	19	21,9	10,8	17,9	7,9	k. A.	k. A.			
SCL-90-R Skala Unsicherheit im Sozialkontakt (Wertebereich 0–36, höhere Werte zeigen eine höhere psychische Belastung an)										
Aarab 2011 (Parallel)										
6 Monate										
UPS	20	27,6	10,4	25,3	8,4	k. A.	k. A.	-0,10 ^d	[-8,09; 7,89] ^d	0,980 ^d
Placebo (Gaumenplatte)	19	28,5	17,7	25,4	15,4	k. A.	k. A.			
SCL-90-R Skala Depressivität (Wertebereich 0–52, höhere Werte zeigen eine höhere psychische Belastung an)										
Aarab 2011 (Parallel)										
6 Monate										
UPS	20	26,3	11,8	24,0	7,1	k. A.	k. A.	0,20 ^d	[-4,22; 4,62] ^d	0,928 ^d
Placebo (Gaumenplatte)	19	30,5	17,5	23,8	6,5	k. A.	k. A.			
SCL-90-R Skala Ängstlichkeit (Wertebereich 0–40, höhere Werte zeigen eine höhere psychische Belastung an)										
Aarab 2011 (Parallel)										
6 Monate										
UPS	20	14,9	6,5	12,9	4,2	k. A.	k. A.	-1,2 ^d	[-4,85; 2,45] ^d	0,509 ^d
Placebo (Gaumenplatte)	19	15,6	9,7	14,1	6,8	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Symptom Checklist-90-Revised (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW ^b	SD ^b	MW ^b	SD ^b	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Auswertungszeitpunkt										
SCL-90-R Skala Aggressivität/Feindseligkeit (Wertebereich 0–24, höhere Werte zeigen eine höhere psychische Belastung an)										
Aarab 2011 (Parallel)										
6 Monate										
UPS	20	8,8	3,7	8,7	3,3	k. A.	k. A.	1,2 ^d	[-0,73; 3,13] ^d	0,217 ^d
Placebo (Gaumenplatte)	19	8,6	4,6	7,5	2,6	k. A.	k. A.			
SCL-90-R Skala Phobische Angst^e (Wertebereich 0–28, höhere Werte zeigen eine höhere psychische Belastung an)										
Aarab 2011 (Parallel)										
6 Monate										
UPS	20	8,7	3,0	7,7	1,1	k. A.	k. A.	-1,2 ^d	[-3,74; 1,34] ^d	0,345 ^d
Placebo (Gaumenplatte)	19	9,2	6,7	8,9	5,5	k. A.	k. A.			
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Geschätzt mithilfe eines linearen gemischten Modells mit erklärender Variable „Befragungszeitpunkt“</p> <p>c: Die Größenordnung der berichteten Werte für die Subskalen lässt vermuten, dass die Skalen-Summenwerte berichtet wurden. Die Größenordnung der berichteten Werte für den Global severity index lässt vermuten, dass die Ergebnisse für die Summe der Skalen-Summenwerte berichtet wurden (Berechnung des Global severity index durch Division der Summe der Skalen-Summenwerte durch die Anzahl aller Items). Wertebereich 0–332 für den berichteten Global Severity Index bei Berücksichtigung aller SCL-90-R-Subskalen. Es werden für die SCL-90-R-Skalen Paranoides Denken, Psychotizismus und Zwanghaftigkeit keine Ergebnisse berichtet.</p> <p>d: eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>e: „Agoraphobia“; keine eindeutige Zuordnung zu einer der SCL-90-R-Skalen möglich; vermutlich handelt es sich um die SCL-90-R-Skala Phobische Angst</p> <p>k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus Intention-to-treat-Population; SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised; SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus</p>										

Tabelle 33: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Einzelfragen zum Wohlbefinden und zur Stimmung (Fragestellung 1)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	UPS		Placebo		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
UPS vs. Placebo									
Einzelfrage zum Wohlbefinden^a									
Durán-Cantolla 2015 (Cross-over)									
12 Wochen									
	39	18	47,4	38	11	28,9	2,1	[0,82; 5,40]	0,126 ^b
Einzelfrage zur Stimmung^c									
Durán-Cantolla 2015 (Cross-over)									
12 Wochen									
	39	8	21,0	38	7	18,4	1,14	[0,37; 3,54]	0,864 ^b
a: „Patients declared to feel better during the day time“; angegeben sind Anzahl und Anteil der Patientinnen und Patienten, die der Frage zustimmen.									
b: p-Wert: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [132]]).									
c: „Patients declared to have better mood“; angegeben sind Anzahl und Anteil der Patientinnen und Patienten, die der Frage zustimmen.									
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus									

A3.2.2.9 Endpunkt somatische Symptome – Kopfschmerzen

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu psychischen Symptomen

In Tabelle 34 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu somatischen Symptomen – Kopfschmerz dargestellt.

Tabelle 34: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: somatische Symptome – Kopfschmerzen (Fragestellung 1)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verbindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Marklund 2015	niedrig	unklar	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu somatischen Symptomen – Kopfschmerzen

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung werden in Tabelle 35 und Tabelle 36 die Ergebnisse bezüglich der somatischen Symptome – Kopfschmerzen der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt.

Tabelle 35: Ergebnisse zum Endpunkt somatische Symptome – Kopfschmerzen (Fragestellung 1)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. Placebo										
Tage mit Kopfschmerzen										
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	5 ^b	(2–38) ^c	3 ^b	(0–10) ^c	k. A.	k. A.			
Placebo (Gaumenplatte)	46	7 ^b	(0–20) ^c	4 ^b	(0–12) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,87 ^d
Längster Kopfschmerz (Stunden pro Tag)										
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	2 ^b	(1–14) ^c	1 ^b	(0–2) ^c	k. A.	k. A.			
Placebo (Gaumenplatte)	46	1 ^b	(0–4) ^c	1 ^b	(0–3) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,56 ^d
Intensität des Kopfschmerzes (kein Kopfschmerz = 0; leicht = 1; moderat = 2; schwer = 3)										
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	2 ^b	(1–2) ^c	1 ^b	(0–2) ^c	k. A.	k. A.			
Placebo (Gaumenplatte)	46	2 ^b	(1–2) ^c	2 ^b	(1–2) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,54 ^d
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Median</p> <p>c: Interquartilsabstand</p> <p>d: Schätzmethode unklar</p> <p>ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus</p>										

Tabelle 36: Ergebnisse zum Endpunkt somatische Symptome – Kopfschmerz vorhanden (Fragestellung 1)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	Intervention: UPS			Vergleich: Placebo			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
UPS vs. Placebo									
Kopfschmerz vorhanden									
Marklund 2015 (Parallel)									
4 Monate									
Baseline	45	38 ^a	84	46	35 ^a	77			
4 Monate	45	32 ^a	71	46	32 ^a	70	1,08 ^a	[0,44; 2,65] ^a	0,93 ^a
a: OR, KI (asymptotisch) und p-Wert: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [132]]).									
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus									

A3.2.2.10 Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität

Für die kardiovaskuläre Morbidität lagen keine Ergebnisse vor.

A3.2.2.11 Endpunkt Fatigue

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Fatigue

In Tabelle 37 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu somatischen Symptomen – Fatigue dargestellt.

Tabelle 37: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Fatigue (Fragestellung 1)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Gagnadoux 2017 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Godoy 2017 ^b	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
a: Einzelfrage zu Fatigue b: Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet						

Ergebnisse zur Fatigue

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung werden in Tabelle 38 und Tabelle 39 die Ergebnisse bezüglich der Fatigue der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt.

Tabelle 38: Tabelle zum Endpunkt Fatigue – Einzelfrage (Fragestellung 1)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	Intervention: UPS		Vergleich: Placebo		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
UPS vs. Placebo									
Einzelfrage zur Fatigue									
Gagnadoux 2017 (Parallel)									
2 Monate									
deutlich reduziert	75	19 ^a	25,0	75	3 ^a	3,6	8,14 ^{b, c}	[2,29; 28,90] ^b	< 0,00 1 ^b
reduziert	75	40 ^a	53,6	75	24 ^a	32,1			
unverändert	75	15 ^a	19,6	75	36 ^a	48,2			
erhöht	75	0 ^a	0,0	75	11 ^a	14,3			
nicht anwendbar	75	1 ^a	1,8	75	1 ^a	1,8			
a: eigene Berechnung									
b: OR, KI (asymptotisch) und p-Wert: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [132]])									
c: Vergleich deutliche Reduktion versus alle anderen									
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus									

Tabelle 39: Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue – Modified Fatigue Impact Scale (Fragestellung 1)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. Placebo										
MFIS (Wertebereich 0–84, höhere Werte zeigen eine stärker ausgeprägte Symptomatik an)										
Godoy 2017 (Parallel)										
1,5 Jahre										
UPS	15	51	24,5	35,3	35,6	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	51,8	46,9	48	34,9	k. A.	k. A.	-12,70 ^b	[-39,07; 13,67] ^b	0,332 ^b
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										
b: eigene Berechnung (t-Test)										
ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus										

A3.2.2.12 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In Tabelle 40 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt.

Tabelle 40: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Barnes 2004	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Lam 2007	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Marklund 2015	niedrig	unklar	ja	ja	ja	hoch
Petri 2008	niedrig	ja ^a / nein ^b	nein	ja	ja	hoch
TOMADO	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
a: für Vergleich Unterkieferprotrusionsschiene versus Placebo b: für Vergleich Unterkieferprotrusionsschiene versus keine Behandlung ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey						

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung werden in Tabelle 41 die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung sind in Abbildung 19, Abbildung 20, Abbildung 21, Abbildung 22, Abbildung 23, Abbildung 24, Abbildung 25, Abbildung 26, Abbildung 27 und Abbildung 28 dargestellt.

Tabelle 41: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. Placebo										
SF-36 (Wertebereich Subskalen 0–100, höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an)										
SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung^b										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS				71,7	1,6 ^d	k. A.	k. A.			
Placebo (Tablette)	114 ^c	65,9	1,7 ^d	68,7	1,6 ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05
UPS vs. keine Behandlung										
SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit										
Lam 2007^e (Parallel)										
10 Wochen										
UPS + konservative Maßnahmen	34	84,7	1,7 ^d	86,5	2,0 ^d	k. A.	k. A.			
keine Behandlung (konservative Maßnahmen)	33	82,3	2,6 ^d	78,9	3,6 ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
SF-36 – körperliche Rollenfunktion										
Lam 2007^e (Parallel)										
10 Wochen										
UPS + konservative Maßnahmen	34	66,9	6,5 ^d	72,7	6,0 ^d	k. A.	k. A.			
keine Behandlung (konservative Maßnahmen)	33	75,0	5,9 ^d	68,0	6,2 ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
SF-36 – körperliche Schmerzen										
Lam 2007^e (Parallel)										
10 Wochen										
UPS + konservative Maßnahmen	34	72,2	3,6 ^d	69,0	4,2 ^d	k. A.	k. A.			
keine Behandlung (konservative Maßnahmen)	33	68,4	4,2 ^d	69,2	4,6 ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung										
Lam 2007^e (Parallel)										
10 Wochen										
UPS + konservative Maßnahmen	34	50,8	3,9 ^d	58,1	3,7 ^d	k. A.	k. A.			
keine Behandlung (konservative Maßnahmen)	33	51,2	3,3 ^d	54,8	3,0 ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
SF-36 – Vitalität										
Lam 2007^e (Parallel)										
10 Wochen										
UPS + konservative Maßnahmen	34	48,7	2,9 ^d	56,7	3,4 ^d	k. A.	k. A.			
keine Behandlung (konservative Maßnahmen)	33	52,7	3,3 ^d	57,0	2,8 ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
SF-36 – soziale Funktionsfähigkeit										
Lam 2007^e (Parallel)										
10 Wochen										
UPS + konservative Maßnahmen	34	80,5	3,7 ^d	84,8	3,5 ^d	k. A.	k. A.			
keine Behandlung (konservative Maßnahmen)	33	82,6	2,9 ^d	84,4	3,2 ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
SF-36 – emotionale Rollenfunktion										
Lam 2007^e (Parallel)										
10 Wochen										
UPS + konservative Maßnahmen	34	57,8	7,1 ^d	74,7	7,1 ^d	k. A.	k. A.			
keine Behandlung (konservative Maßnahmen)	33	67,7	6,6 ^d	69,8	6,3 ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
SF-36 – psychisches Wohlbefinden										
Lam 2007^e (Parallel)										
10 Wochen										
UPS + konservative Maßnahmen	34	65,8	2,9 ^d	69,8	3,1 ^d	k. A.	k. A.			
keine Behandlung (konservative Maßnahmen)	33	65,6	2,5 ^d	68,0	2,5 ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
SF-36 PCS – körperliche Funktionsfähigkeit										
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	87,6	13,6	90,7	12,6	k. A.	k. A.			
Placebo (Gaumenplatte)	46	87,8	14,1	86,7	14,6	k. A.	k. A.	4,0 ^f	[1,7; 9,7] ^f	k. A.
SF-36 PCS – körperliche Rollenfunktion										
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	67,8	39,0	78,3	36,8	k. A.	k. A.			
Placebo (Gaumenplatte)	46	71,9	35,8	73,9	38,1	k. A.	k. A.	4,5 ^f	[-11,3; 20,3] ^f	k. A.
SF-36 PCS – körperliche Schmerzen										
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	64,5	22,2	69,7	24,6	k. A.	k. A.			
Placebo (Gaumenplatte)	46	63,6	21,9	65,4	21,0	k. A.	k. A.	4,3 ^f	[-5,3; 13,9] ^f	k. A.
SF-36 PCS – allgemeine Gesundheitswahrnehmung										
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	62,3	22,8	67,3	24,2	k. A.	k. A.			
Placebo (Gaumenplatte)	46	63,7	21,6	63,2	21,1	k. A.	k. A.	4,2 ^f	[-5,6; 13,9] ^f	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
SF-36 MCS – Vitalität										
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	46,6	19,3	61,6	18,6	k. A	k. A			
Placebo (Gaumenplatte)	46	45,0	23,3	53,0	25,3	k. A	k. A	8,6 ^f	[-0,8; 18,0] ^f	k. A
SF-36 MCS – soziale Funktionsfähigkeit										
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	74,2	23,8	85,6	21,8	k. A	k. A			
Placebo (Gaumenplatte)	46	79,1	23,6	84,1	23,7	k. A	k. A	1,5 ^f	[-8,1; 11,1] ^f	k. A
SF-36 MCS – emotionale Rollenfunktion										
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	80,0	35,1	83,7	31,5	k. A	k. A			
Placebo (Gaumenplatte)	46	86,4	28,1	81,8	34,8	k. A	k. A	1,9 ^f	[-12,1; 15,9] ^f	k. A
SF-36 MCS – psychisches Wohlbefinden										
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	74,8	14,6	79,8	14,4	k. A	k. A			
Placebo (Gaumenplatte)	46	76,4	16,2	78,7	16,3	k. A	k. A	1,1 ^f	[-5,5; 7,6] ^f	k. A
SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS)										
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	45,9	8,9	48,2	8,4	k. A	k. A			
Placebo (Gaumenplatte)	46	45,3	8,5	46,0	10,3	k. A	k. A	2,2 ^f	[-1,8; 6,3] ^f	k. A

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
SF-36 – psychischer Summenscore (MCS)										
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	44,3	10,8	48,1	9,7	k. A.	k. A.			
Placebo (Gaumenplatte)	46	46,1	10,5	47,2	12,1	k. A.	k. A.	0,9 ^f	[-3,8; 5,6] ^f	k. A.
UPS vs. Placebo										
SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung										
Petri 2008 (Parallel)										
4 Wochen										
UPS	27 ^{kg}	60,7	21,9	66,7	20,8	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive, andere Schiene)	25 ^g	66,6	22,4	66,0	22,1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
SF-36 – Vitalität										
Petri 2008 (Parallel)										
4 Wochen										
UPS	27 ^g	41,5	23,4	59,4	24,7	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive, andere Schiene)	25 ^g	47,8	26,7	47,0	26,4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
SF-36 – psychisches Wohlbefinden										
Petri 2008 (Parallel)										
4 Wochen										
UPS	27 ^g	71,0	14,7	76,4	13,8	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive, andere Schiene)	25 ^g	78,4	19,5	80,4	12,9	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS)										
Petri 2008 (Parallel)										
4 Wochen										
UPS	27 ^g	45,5	9,5	46,5	8,0	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive, andere Schiene)	25 ^k	48,1	9,2	47,5	11,2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
SF-36 – psychischer Summenscore (MCS)										
Petri 2008 (Parallel)										
4 Wochen										
UPS	27 ^s	47,2	8,5	51,1	8,0	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive, andere Schiene)	25 ^k	48,8	10,0	49,8	8,5	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
UPS vs. keine Behandlung										
SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung										
Petri 2008 (Parallel)										
4 Wochen										
UPS	27 ^s	60,7	21,9	66,7	20,8	k. A.	k. A.			
keine Behandlung	29 ^s	62,7	19,8	67,0	19,5	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
SF-36 – Vitalität										
Petri 2008 (Parallel)										
4 Wochen										
UPS	27 ^s	41,5	23,4	59,4	24,7	k. A.	k. A.			
keine Behandlung	29 ^s	48,1	24,3	51,3	23,4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
SF-36 – psychisches Wohlbefinden										
Petri 2008 (Parallel)										
4 Wochen										
UPS	27 ^s	71,0	14,7	76,4	13,8	k. A.	k. A.			
keine Behandlung	29 ^s	79,6	15,2	79,0	15,4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS)										
Petri 2008 (Parallel)										
4 Wochen										
UPS	27 ^s	45,5	9,5	46,5	8,0	k. A.	k. A.			
keine Behandlung	29 ^s	46,6	9,6	47,3	8,7	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
SF-36 – psychischer Summenscore (MCS)										
Petri 2008 (Parallel)										
4 Wochen										
UPS	27 ^s	47,2	8,5	51,1	8,0	k. A.	k. A.			
keine Behandlung	29 ^s	50,2	8,9	51,2	7,8	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit										
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 1 ^h	81	k. A.	k. A.	81,42	23,27	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s. ⁱ
UPS 2 ^j	77	k. A.	k. A.	81,36	23,49	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s. ⁱ
4 Wochen^k										
keine Behandlung	78	k. A.	k. A.	82,37	23,56	k. A.	k. A.	–	–	–
SF-36 – körperliche Rollenfunktion										
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 1 ^h	81	k. A.	k. A.	68,83	36,13	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s. ⁱ
UPS 2 ^j	77	k. A.	k. A.	72,40	38,39	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s. ⁱ
4 Wochen^k										
keine Behandlung	78	k. A.	k. A.	66,99	39,58	k. A.	k. A.	–	–	–
SF-36 – körperliche Schmerzen										
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 1 ^h	81	k. A.	k. A.	70,09	25,21	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s. ⁱ
UPS 2 ^j	77	k. A.	k. A.	70,65	28,93	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s. ⁱ
4 Wochen^k										
keine Behandlung	78	k. A.	k. A.	70,04	24,26	k. A.	k. A.	–	–	–
SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung										
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 1 ^h	81	k. A.	k. A.	60,38	22,57	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s. ⁱ
UPS 2 ^j	77	k. A.	k. A.	62,27	22,04	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s. ⁱ
4 Wochen^k										
keine Behandlung	78	k. A.	k. A.	61,45	23,13	k. A.	k. A.	–	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
SF-36 – Vitalität										
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 1 ^h	81	k. A.	k. A.	45,80	21,94	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s. ⁱ
UPS 2 ^j	77	k. A.	k. A.	54,03	21,35	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05 ⁱ
4 Wochen^k										
keine Behandlung	78	k. A.	k. A.	42,95	23,86	k. A.	k. A.	–	–	–
SF-36 – soziale Funktionsfähigkeit										
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 1 ^h	81	k. A.	k. A.	69,54	20,30	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s. ⁱ
UPS 2 ^j	77	k. A.	k. A.	70,62	22,07	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s. ⁱ
4 Wochen^k										
keine Behandlung	78	k. A.	k. A.	69,90	21,42	k. A.	k. A.	–	–	–
SF-36 – emotionale Rollenfunktion										
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 1 ^h	80	k. A.	k. A.	77,08	31,19	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s. ⁱ
UPS 2 ^j	77	k. A.	k. A.	80,09	32,56	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s. ⁱ
4 Wochen^{pk}										
keine Behandlung	78	k. A.	k. A.	79,91	34,96	k. A.	k. A.	–	–	–
SF-36 – psychisches Wohlbefinden										
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 1 ^h	81	k. A.	k. A.	73,98	17,00	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s. ⁱ
UPS 2 ^j	77	k. A.	k. A.	75,06	18,02	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s. ⁱ
4 Wochen^k										
keine Behandlung	78	k. A.	k. A.	71,33	18,25	k. A.	k. A.	–	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS)										
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 1 ^h	80	k. A.	k. A.	42,73	12,22	k. A.	k. A.	-0,17 ^l (0,84) ^m	[-2,27; 1,92] ^l	0,990 ^l
UPS 2 ^j	77	k. A.	k. A.	43,12	13,81	k. A.	k. A.	0,48 ^l (1,22) ^m	[-1,74; 2,70] ^l	0,386 ^l
4 Wochen^k										
keine Behandlung	78	k. A.	k. A.	43,06	12,86	k. A.	k. A.	-	-	-
SF-36 – psychischer Summenscore (MCS)										
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 1 ^h	80	k. A.	k. A.	46,87	9,63	k. A.	k. A.	0,89 ^l (1,02) ^m	[-1,10; 2,88] ^l	0,380 ^l
UPS 2 ^j	77	k. A.	k. A.	48,81	9,00	k. A.	k. A.	2,72 ^l (1,20) ^m	[0,36; 5,08] ^l	0,024 ^l
4 Wochen^k										
keine Behandlung	78	k. A.	k. A.	46,20	10,78	k. A.	k. A.	-	-	-

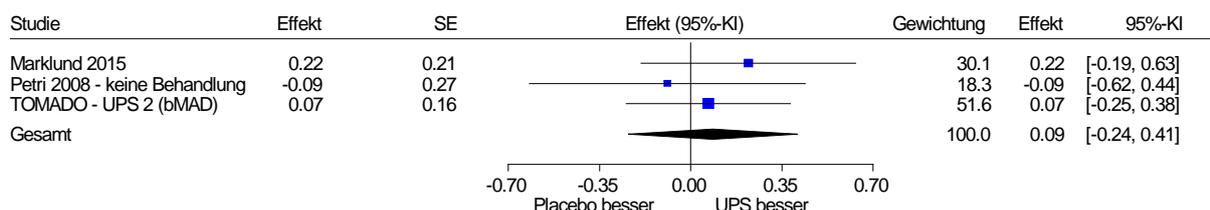
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Bei Barnes 2004 als „Overall Health“ bezeichnet. Obwohl die Skala in der englischsprachigen Version des SF-36 „general health perceptions“ heißt, wird davon ausgegangen, dass es sich um die Skala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ handelt, da die anderen 3 bei Barnes 2004 berichteten Werte zum SF-36 die übrigen 7 Subskalen des SF-36 abdecken.
c: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Drop-outs werden mit 18 % angegeben, fehlende Werte wurden in der ITT-Auswertung durch ein iteratives Maximum-Likelihood-Verfahren ersetzt.
d: Standardfehler
e: 3-armige Studie (UPS, PAP-Therapie, keine Behandlung). In allen 3 Gruppen fanden (zusätzlich) konservative Maßnahmen statt mit Anweisungen zur Schlafhygiene und Kursen zur Gewichtsreduktion für die übergewichtigen Patientinnen und Patienten.
f: Vorzeichenumkehr, da im Bericht UPS minus Placebo gerechnet wird, in der Studie jedoch Placebo minus UPS.
g: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die Studie nicht vorzeitig beendeten
h: Boil-and-Bite-Schiene (SleepPro 1), nicht adjustierbar (nicht titrierbar)
i: im Vergleich zu keiner Behandlung
j: individuell hergestellte Schiene (bMAD), 2-teilig, aber sekundär verblockt
k: Interventionsdauer betrug nur 4 Wochen, da im Gegensatz zu den UPS-Studienarmen der 4-wöchigen Behandlungsphase keine 2-wöchige Eingewöhnungsphase vorausging.

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

l: Mittelwertdifferenz [95 %-KI], p-Wert aus mixed effect model, im Vergleich zu keiner Behandlung
 m: keine Angabe, Annahme Standardfehler
 ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore (Mental Component Summary); MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PCS: körperlicher Summenscore (Physical Component Summary); SD: Standardabweichung; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus

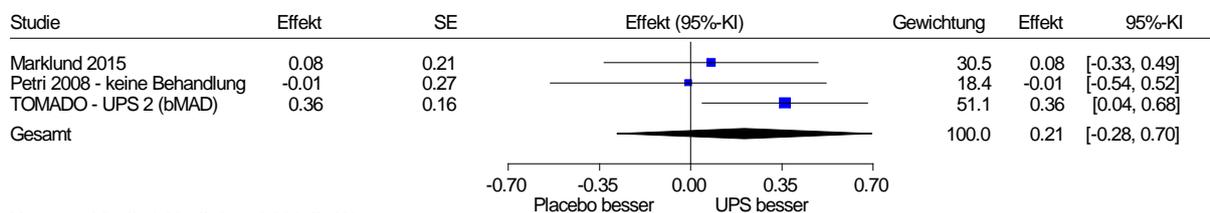
UPS vs. Placebo - Cross-over Studien mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 SF-36 - körperlicher Summenscore (PCS)
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=0.85$, $df=2$, $p=0.653$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=1.13$, $p=0.376$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 19: SF-36 – körperlicher Summenscore; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)

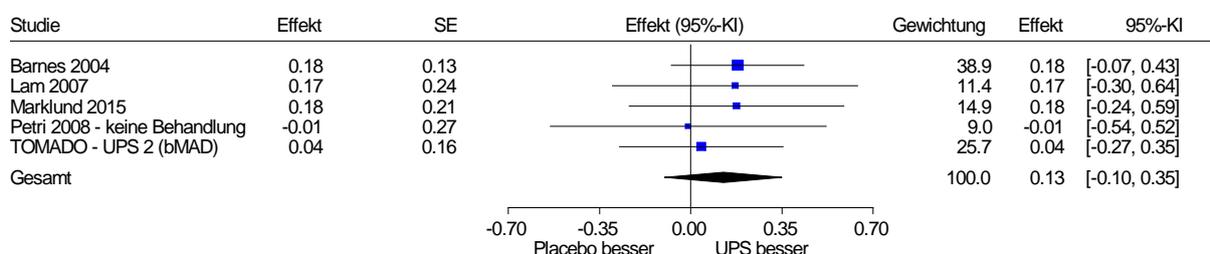
UPS vs. Placebo - Cross-over Studien mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 SF-36 - psychischer Summenscore (MCS)
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=1.93$, $df=2$, $p=0.381$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=1.82$, $p=0.211$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 20: SF-36 – psychischer Summenscore; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)

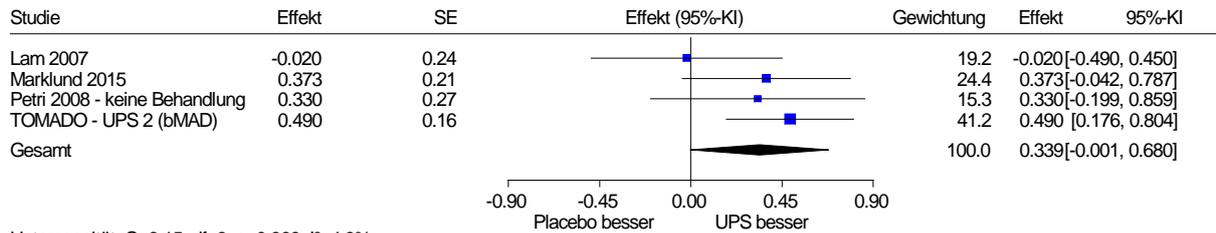
UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 SF-36 - allgemeine Gesundheitswahrnehmung
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)



Heterogenität: $Q=0.80$, $df=4$, $p=0.938$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=1.54$, $p=0.198$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 21: SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)

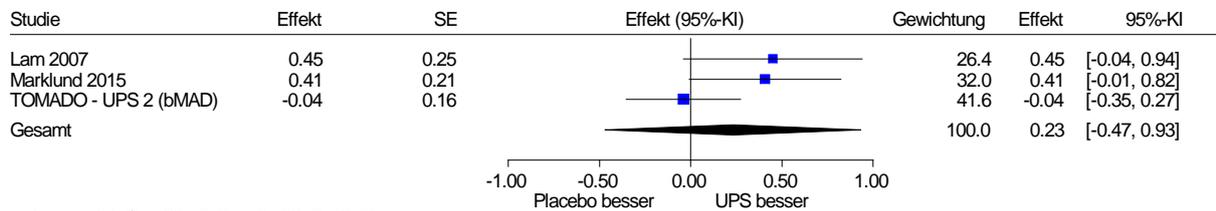
UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
SF-36 - Vitalität
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=3.15$, $df=3$, $p=0.369$, $I^2=4.9\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=3.17$, $p=0.0505$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0.047$

Abbildung 22: SF-36 – Vitalität; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

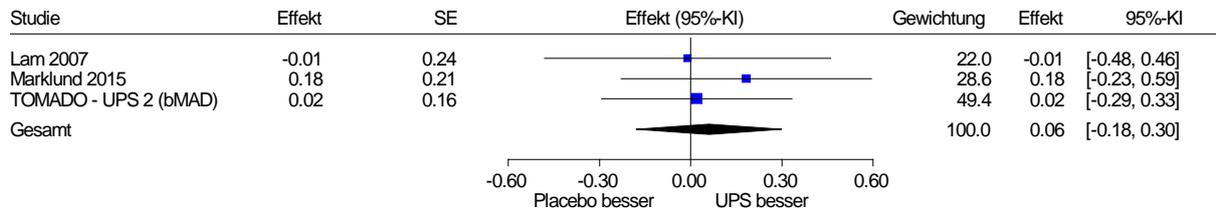
UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
SF-36 - körperliche Funktionsfähigkeit
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=4.20$, $df=2$, $p=0.122$, $I^2=52.4\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=1.42$, $p=0.290$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0.196$

Abbildung 23: SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

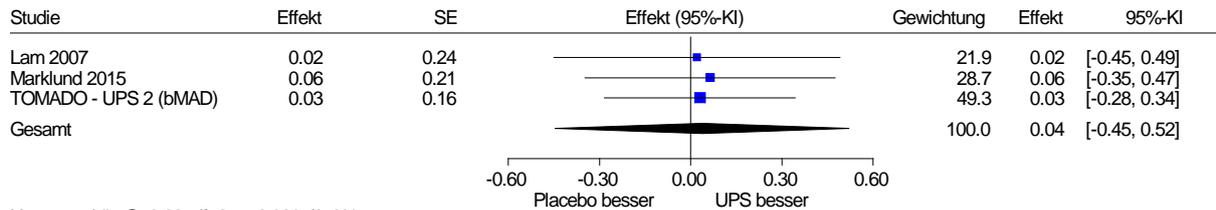
UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
SF-36 - körperliche Schmerzen
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=0.49$, $df=2$, $p=0.784$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=1.08$, $p=0.393$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 24: SF-36 – körperliche Schmerzen; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

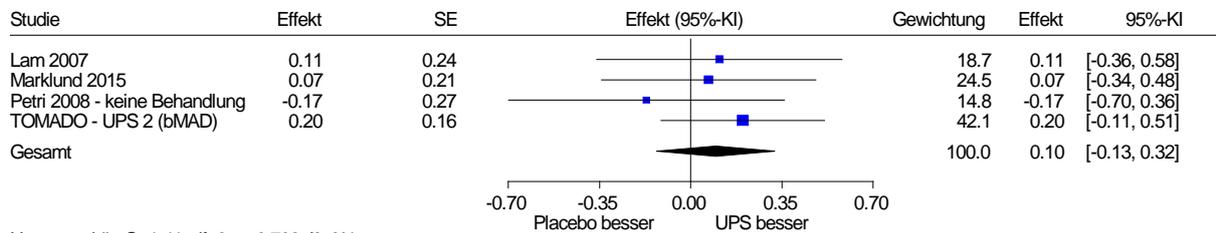
UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 SF-36 - soziale Funktionsfähigkeit
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)



Heterogenität: $Q=0.02$, $df=2$, $p=0.989$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.33$, $p=0.771$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 25: SF-36 – soziale Funktionsfähigkeit, Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)

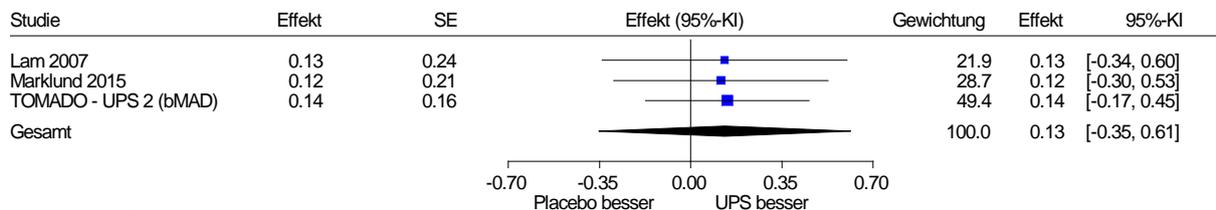
UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 SF-36 - psychisches Wohlbefinden
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=1.41$, $df=3$, $p=0.702$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=1.35$, $p=0.269$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 26: SF-36 – psychisches Wohlbefinden; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)

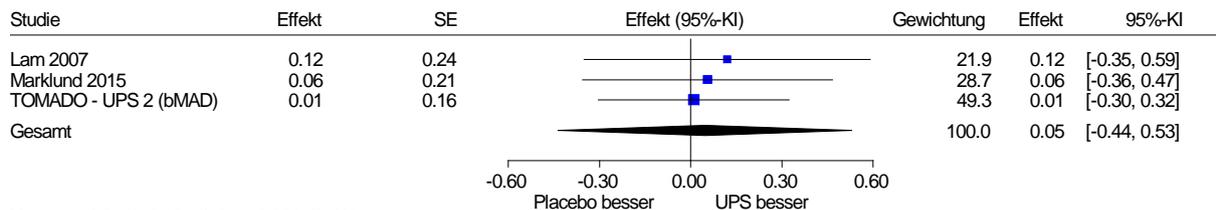
UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 SF-36 - körperliche Rollenfunktion
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)



Heterogenität: $Q=0.01$, $df=2$, $p=0.996$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=1.16$, $p=0.364$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 27: SF-36 – körperliche Rollenfunktion; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 SF-36 - emotionale Rollenfunktion
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzcorr.)



Heterogenität: $Q=0.15$, $df=2$, $p=0.929$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.42$, $p=0.716$, $Tau(\text{Paule-Mandel})=0$

Abbildung 28: SF-36 – emotionale Rollenfunktion; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 1)

A3.2.2.13 Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben

In Tabelle 42 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt.

Tabelle 42: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (Fragestellung 1)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Barnes 2004 ^a	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Bloch 2000 ^b	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Godoy 2017 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Marklund 2015 ^a	niedrig	unklar	ja	ja	ja	hoch
TOMADO ^a	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

a: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)
 b: Einzelfragen Beeinträchtigung bei täglichen Aufgaben, der Leistungsfähigkeit und des Energielevels
 ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung werden in Tabelle 43 und in Tabelle 44 die Ergebnisse bezüglich der Aktivitäten des täglichen Lebens

sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist in Abbildung 29 dargestellt.

Tabelle 43: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 1)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. Placebo										
FOSQ (Wertebereich Subskalen 1–4, Gesamtscore 5–20, höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an)										
FOSQ – allgemeine Leistungsfähigkeit										
Barnes 2004 (Cross-over)										
<i>3 Monate</i>										
UPS	114 ^b	3,2	0,1 ^c	3,4	0,1 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
Placebo (Tablette)		3,4	0,1 ^c	3,4	0,1 ^c	k. A.	k. A.			
FOSQ – soziale Lebensqualität										
Barnes 2004 (Cross-over)										
<i>3 Monate</i>										
UPS	114 ^b	3,3	0,1 ^c	3,7	0,1 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,001
Placebo (Tablette)		3,4	0,1 ^c	3,4	0,1 ^c	k. A.	k. A.			
FOSQ – Aktivität										
Barnes 2004 (Cross-over)										
<i>3 Monate</i>										
UPS	114 ^b	3,0	0,1 ^c	3,2	0,1 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
Placebo (Tablette)		3,1	0,1 ^c	3,1	0,1 ^c	k. A.	k. A.			
FOSQ – Vigilanz										
Barnes 2004 (Cross-over)										
<i>3 Monate</i>										
UPS	114 ^b	3,0	0,1 ^c	3,1	0,1 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
Placebo (Tablette)		3,1	0,1 ^c	3,1	0,1 ^c	k. A.	k. A.			
FOSQ – Intimität										
Barnes 2004 (Cross-over)										
<i>3 Monate</i>										
UPS	114 ^b	2,9	0,1 ^c	3,0	0,1 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
Placebo (Tablette)		3,0	0,1 ^c	3,0	0,1 ^c	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<i>Auswertungszeitpunkt</i>										
FOSQ – Mittelwert^d										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^b	3,1	0,1 ^c	3,3	0,1 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05
Placebo (Tablette)		3,1	0,1 ^c	3,3	0,1 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
UPS vs. Placebo										
FOSQ – Aktivität										
Godoy 2017 (Parallel)										
1,5 Jahre										
UPS	15	2,5	2	3	1,7	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	2,4	1,6	3,3	1,4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FOSQ – Vigilanz										
Godoy 2017 (Parallel)										
1,5 Jahre										
UPS	15	2,6	2,2	2,9	1,9	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	2,8	2,2	3,4	1,4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FOSQ – Intimität										
Godoy 2017 (Parallel)										
1,5 Jahre										
UPS	15	2,8	3,8	3,3	3,2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	1,9	2,5	2,5	2,7	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FOSQ – allgemeine Leistungsfähigkeit										
Godoy 2017 (Parallel)										
1,5 Jahre										
UPS	15	2,8	2	3,2	2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	2,5	2,6	3,1	1,1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Auswertungszeitpunkt										
FOSQ – soziale Lebensqualität										
Godoy 2017 (Parallel)										
<i>1,5 Jahre</i>										
UPS	15	3	3,3	3,4	3	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	2,5	3,2	3,3	2,6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FOSQ – Gesamtscore										
Godoy 2017 (Parallel)										
<i>1,5 Jahre</i>										
UPS	15	13,3	11,5	15,8	10,2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	12,1	10,5	15,5	7,7	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
UPS vs. Placebo										
FOSQ – Aktivität										
Marklund 2015 (Parallel)										
<i>4 Monate</i>										
UPS	45	3,0	0,6	3,4	0,5	k. A.	k. A.	0,2 ^e	[-0,1; 0,5] ^e	k. A.
Placebo (Gaumenplatte)	46	3,1	0,7	3,2	0,7	k. A.	k. A.			
FOSQ – Vigilanz										
Marklund 2015 (Parallel)										
<i>4 Monate</i>										
UPS	45	3,0	0,7	3,4	0,5	k. A.	k. A.	0,2 ^e	[-0,1; 0,5] ^e	k. A.
Placebo (Gaumenplatte)	46	3,1	0,6	3,2	0,8	k. A.	k. A.			
FOSQ – Intimität										
Marklund 2015 (Parallel)										
<i>4 Monate</i>										
UPS	45	3,1	0,8	3,5	0,7	k. A.	k. A.	0,2 ^e	[-0,1; 0,5] ^e	k. A.
Placebo (Gaumenplatte)	46	3,1	0,9	3,1	1,0	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Auswertungszeitpunkt										
FOSQ – soziale Lebensqualität										
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	3,6	0,6	3,7	0,6	k. A	k. A	0,2 ^e	[-0,1; 0,5] ^e	k. A
Placebo (Gaumenplatte)	46	3,5	0,7	3,5	0,8	k. A	k. A			
FOSQ – allgemeine Leistungsfähigkeit										
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	3,5	0,4	3,7	0,5	k. A	k. A	0,2 ^e	[-0,1; 0,4] ^e	k. A
Placebo (Gaumenplatte)	46	3,5	0,5	3,5	0,6	k. A	k. A			
FOSQ – Mittelwert										
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	3,2	0,5	3,5	0,5	k. A	k. A	0,3 ^e	[0,0; 0,5] ^e	k. A
Placebo (Gaumenplatte)	46	3,3	0,5	3,3	0,7	k. A	k. A			
FOSQ – Gesamtscore										
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	16,1	2,3	17,6	2,3	k. A	k. A	1,2 ^e	[-0,1; 2,5] ^e	k. A
Placebo (Gaumenplatte)	46	16,3	2,6	16,4	3,4	k. A	k. A			
FOSQ – allgemeine Leistungsfähigkeit										
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 1 ^f	81	k. A.	k. A.	3,57	0,44	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05 ^g
UPS 2 ^h	77	k. A.	k. A.	3,73	0,36	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05 ^g
4 Wochenⁱ										
keine Behandlung	78	k. A.	k. A.	3,48	0,45	k. A.	k. A.	–	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

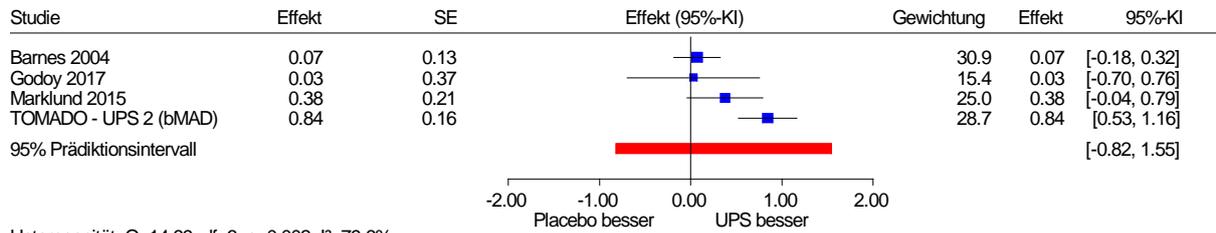
Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<i>Auswertungszeitpunkt</i>										
FOSQ – soziale Lebensqualität										
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 1 ^f	80	k. A.	k. A.	3,61	0,58	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s. ^g
UPS 2 ^h	76	k. A.	k. A.	3,74	0,49	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05 ^g
4 Wochenⁱ										
keine Behandlung	77	k. A.	k. A.	3,53	0,58	k. A.	k. A.	–	–	–
FOSQ – Aktivität										
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 1 ^f	81	k. A.	k. A.	3,25	0,59	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05 ^g
UPS 2 ^h	77	k. A.	k. A.	3,40	0,48	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05 ^g
4 Wochenⁱ										
keine Behandlung	78	k. A.	k. A.	3,11	0,68	k. A.	k. A.	–	–	–
FOSQ – Vigilanz										
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 1 ^f	81	k. A.	k. A.	3,33	0,54	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s. ^g
UPS 2 ^h	77	k. A.	k. A.	3,53	0,42	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05 ^g
4 Wochenⁱ										
keine Behandlung	78	k. A.	k. A.	3,25	0,57	k. A.	k. A.	–	–	–
FOSQ – Intimität										
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 1 ^f	72	k. A.	k. A.	3,34	0,80	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s. ^g
UPS 2 ^h	70	k. A.	k. A.	3,49	0,68	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05 ^g
4 Wochenⁱ										
keine Behandlung	72	k. A.	k. A.	3,20	0,87	k. A.	k. A.	–	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Auswertungszeitpunkt										
FOSQ – Gesamtscore										
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 1 ^f	83	k. A.	k. A.	17,13	2,42	k. A.	k. A.	0,50 ^j	[0,08; 0,92] ^j	0,018
UPS 2 ^h	83	k. A.	k. A.	17,90	1,92	k. A.	k. A.	1,31 ^j	[0,84; 1,78] ^j	< 0,001
4 Wochenⁱ										
keine Behandlung	83	k. A.	k. A.	16,62	2,55	k. A.	k. A.	–	–	–
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Drop-outs werden mit 18 % angegeben, fehlende Werte wurden in der ITT-Auswertung durch ein iteratives Maximum-Likelihood-Verfahren ersetzt.</p> <p>c: Standardfehler</p> <p>d: Anstelle des FOSQ-Gesamtscores wird in der Studienpublikation nur ein Mittelwert über die 5 Subskalen des FOSQ berichtet.</p> <p>e: Vorzeichenumkehr, da im Bericht UPS minus Placebo gerechnet wird, in der Studie jedoch Placebo minus UPS</p> <p>f: Boil-and-Bite-Schiene (SleepPro 1), nicht adjustierbar (nicht titrierbar)</p> <p>g: Vergleich zu keiner Behandlung</p> <p>h: individuell hergestellte Schiene (bMAD), 2-teilig, aber sekundär verblockt</p> <p>i: Interventionsdauer nur 4 Wochen, da ohne 2-wöchige Eingewöhnungsphase</p> <p>j: Mittelwertdifferenz [95 %-KI], p-Wert aus mixed effect model, Vergleich zu keiner Behandlung</p> <p>FOSQ: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; n. s.: nicht signifikant; SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus</p>										

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 Aktivitäten des täglichen Lebens - FOSQ Gesamtscore
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=14.69$, $df=3$, $p=0.002$, $I^2=79.6\%$

Abbildung 29: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ); Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

Tabelle 44: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Einzelfragen zu Beeinträchtigungen, Leistungsfähigkeit und Energielevel (Fragestellung 1)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Auswertungszeitpunkt										
UPS vs. keine Behandlung										
Einzelfrage zur Beeinträchtigung bei täglichen Aufgaben^b (Wertebereich 1–6, höhere Werte zeigen schlechtere Funktionalität an)										
Bloch 2000 (Cross-over)										
1 Woche										
UPS 1 ^c				2,0 ^d	[1,0; 3,5] ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,03 ^f
UPS 2 ^g	24	k. A.	k. A.	1,5 ^d	[1,0; 2,0] ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,001 ^f
keine Behandlung				3,5 ^d	[2,5; 4,0] ^e	k. A.	k. A.			
Einzelfrage zur Leistungsfähigkeit^h (Wertebereich 1–6, höhere Werte zeigen schlechtere Funktionalität an)										
Bloch 2000 (Cross-over)										
1 Woche										
UPS 1 ^c				2,0 ^d	[2,0; 3,5] ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,03 ^f
UPS 2 ^g	24	k. A.	k. A.	2,0 ^d	[1,0; 2,0] ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,001 ^f
keine Behandlung				3,0 ^d	[2,0; 4,0] ^e	k. A.	k. A.			
Einzelfrage zum Energielevelⁱ (Wertebereich 1–6, höhere Werte zeigen schlechtere Funktionalität an)										
Bloch 2000 (Cross-over)										
1 Woche										
UPS 1 ^c				2,0 ^d	[2,0; 3,0] ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,03 ^f
UPS 2 ^g	24	k. A.	k. A.	2,0 ^d	[2,0; 3,0] ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,001 ^f
keine Behandlung				3,0 ^d	[2,5; 4,0] ^e	k. A.	k. A.			
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: „Interference with daily tasks“, (1 = „no interference“; 6 = „totally“)</p> <p>c: Herbstschiene</p> <p>d: Median</p> <p>e: Interquartilsabstand</p> <p>f: im Vergleich zu keiner Behandlung</p> <p>g: Monoblock</p> <p>h: „Performance Ability“ (1 = „best: alert, concentrate well“; 6 = „worst: feel ‚foggy‘, tired“)</p> <p>i: „Energy Level“, (1 = „fresh as a daisy“; 6 = „tired to death“)</p> <p>ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus</p>										

A3.2.2.14 Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In Tabelle 45 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse dargestellt.

Tabelle 45: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Fragestellung 1)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Durán-Cantolla 2015 ^a	hoch	unklar	unklar	ja	ja	hoch
Godoy 2017 ^b	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Lam 2007 ^b	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Mehta 2001 ^b	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Petri 2008 ^b	niedrig	ja ^c / unklar ^d	ja	ja	ja	niedrig ^c / hoch ^d
TOMADO ^{a, b}	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

a: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 b: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 c: für Vergleich Unterkieferprotrusionsschiene versus Placebo
 d: für Vergleich Unterkieferprotrusionsschiene versus keine Behandlung
 ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung werden in Tabelle 46 die Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und in Tabelle 47 zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse dargestellt.

Tabelle 46: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Fragestellung 1)

Studie	Zeitpunkt	UPS			Placebo bzw. keine Behandlung			Intervention vs. Vergleich		
		N	n	(%)	N	n	(%)	Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
Vergleich UPS vs. Placebo										
Severe secondary Effects										
Durán-Cantolla 2015	12 Wochen	39	5	11,9	38	0	0	k. A.	k. A.	k. A. ^a
Cross-over										
Vergleich UPS vs. keine Behandlung										
Sick Sinus Syndrome and Atrial Flutter										
TOMADO	6 Wochen	77 ^b	0	0	78 ^b	1	1,3 ^c	k. A.	k. A.	k. A.
Cross-over										
Hypoglycaemia										
TOMADO	6 Wochen	77 ^b	0	0	78 ^b	1	1,3 ^c	k. A.	k. A.	k. A.
Cross-over										
Complete Heart Block										
TOMADO	6 Wochen	77 ^b	1	1,3 ^c	78 ^b	0	0	k. A.	k. A.	k. A.
Cross-over										
Non-Specific Chest Pain										
TOMADO	6 Wochen	77 ^b	1	1,3 ^c	78 ^b	0	0	k. A.	k. A.	k. A.
Cross-over										
a: Die Studienautorinnen und Studienautoren geben einen nicht nachvollziehbaren p-Wert an.										
b: Anzahl wurde aus Tabelle für „minor adverse events“ übernommen.										
c: eigene Berechnung										
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus										

Tabelle 47: Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Fragestellung 1)

Studie	Zeitpunkt	UPS			Placebo bzw. keine Behandlung			Intervention vs. Vergleich		
		N	n	(%)	N	n	(%)	Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
Abbruch wegen UE										
Vergleich UPS vs. Placeboschiene										
Godoy 2017 Parallel	1,5 Jahre	15	1	7 ^a	15	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mehta 2001 Cross-over	1 Woche	24	2	8,3 ^a	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Petri 2008 ^{b, c.} parallel	4 Wochen	33	4	12 ^a	29	2	7 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
Vergleich UPS vs. keine Behandlung										
Lam 2007 parallel	10 Wochen	34	4 ^d	11,8 ^a	34	0	0	k. A.	k. A.	k. A.
Petri 2008 parallel	4 Wochen	33	4	12	29	0	0	k. A.	k. A.	k. A.
TOMADO ^e Cross-over	6 Wochen	81 ^g	1	1,2 ^a	78 ^g	0	0	k. A.	k. A.	k. A.
TOMADO ^f Cross-over	6 Wochen	77 ^g	2	2,6 ^a	78 ^g	0	0	k. A.	k. A.	k. A.
a: eigene Berechnung b: Für die Gruppe „nur konservative Maßnahmen“ (Schlafhygiene) waren keine UEs angegeben. c: Placebo war inaktive Schiene. d: wegen Zahnfleischproblemen e: thermolabile (Boil-and-Bite-)Schiene („SleepPro 1“), nicht adjustierbar (nicht titrierbar) f: individuell hergestellte Schiene („bMAD“), 2-teilig, aber sekundär verblockt g: Anzahl wurde aus Tabelle für „minor adverse events“ übernommen. bMAD: bespoke mandibular advancement device; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus										

A3.2.3 Ergänzende Darstellung des AHI und des ODI

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung werden in Tabelle 48 die Ergebnisse bezüglich des AHI und in Tabelle 49 die Ergebnisse bezüglich des ODI dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist für den AHI in Abbildung 30 und für den ODI in Abbildung 31 dargestellt.

Tabelle 48: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (Fragestellung 1)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. Placebo bzw. keine Behandlung										
AHI (Ereignisse/Stunde)										
Aarab 2010 (Cross-over)^c <i>durchschnittliche Intervalldauer von 3 Wochen</i>										
UPS 75 % Protrusion				5,8	6,0	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive Schiene) ^d	17	21,6	11,1	23,0	14,4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Aarab 2011 (Parallel)										
6 Monate										
UPS	20	22,1	10,8	k. A.	k. A.	16,3 ^e	10,3			
Placebo (Gaumenplatte)	19	20,1	8,7	k. A.	k. A.	5,2	10,5	k. A.	k. A.	< 0,001
Andrén 2013 (Parallel)										
3 Monate										
UPS	36	23	16	k. A.	k. A.	15,4	k. A.			
Placebo (inaktive Schiene)	36	24	17	k. A.	k. A.	3,8	k. A.	k. A.	k. A.	0,001 ^f
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS				14,0	1,1 ^h	k. A.	k. A.			
Placebo (Tablette)	114 ^g	21,3	1,3 ^h	20,3	1,1 ^h	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,001 ⁱ
Bloch 2000 (Cross-over)										
1 Woche										
Herbstschiene				8,7	1,5 ^h	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05 ^j
Monoblock	24	26,7	3,3 ^h	7,9	1,6 ^h	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05 ^j
keine Behandlung				22,6	3,1 ^h	k. A.	k. A.			
Dal-Fabbro 2014 (Cross-over)										
1 Monat										
UPS				26,7	4,8 ^h	k. A.	k. A.			
Placebo (Unterkieferteil der Schiene)	29	42,3	4,5 ^h	48,7	5,6 ^h	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Durán-Cantolla 2015 (Cross-over)										
12 Wochen										
UPS	39			11,9	15,5	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive Schiene)	38	15,3	10,2	25,9	26,0	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,01 ^k
Gagnadoux 2017 (Parallel)										
2 Monate										
UPS	75	40 ^l	[34,0; 50,5] ^m	18,5 ^l	[11,5; 26,0] ^m	k. A.	k. A.			
Placebo (Oberkieferenteil der Schiene)	75	40 ^l	[34,0; 50,5] ^m	38,0 ^l	[23,0; 51,0] ^m	k. A.	k. A.	-16,6 ⁿ	[-22,5; -10,7]	< 0,001
Godoy 2017 (Parallel)										
1,5 Jahre										
UPS	15	1,8	3,8	4,2	13,6	k. A.	k. A.			
Placebo (inaktive, andere Schiene)	15	2,5	3,4	6,7	17,2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gotsopoulos 2002 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				12,2	12,3 ^h	k. A.	k. A.			
Placebo (Oberkieferenteil der Schiene)	73	26,9	15,4	25,4	14,5	k. A.	k. A.	1,2 ^o	k. A.	< 0,01
Johnston 2002 (Cross-over)										
4-6 Wochen										
UPS				22,86	22,84	k. A.	k. A.			
Placebo (Oberkieferenteil, andere Schiene)	20	31,93	21,18	37,68	24,86	k. A.	k. A.	14,82 ^p	[3,87; 25,77]	0,011
Lam 2007^q (Parallel)										
10 Wochen										
UPS+ konservative Maßnahmen	34	20,9	1,7 ^h	10,6	1,7 ^h	k. A.	k. A.			
keine Behandlung (konservative Maßnahmen)	33	19,3	1,9 ^h	20,5	2,5 ^h	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

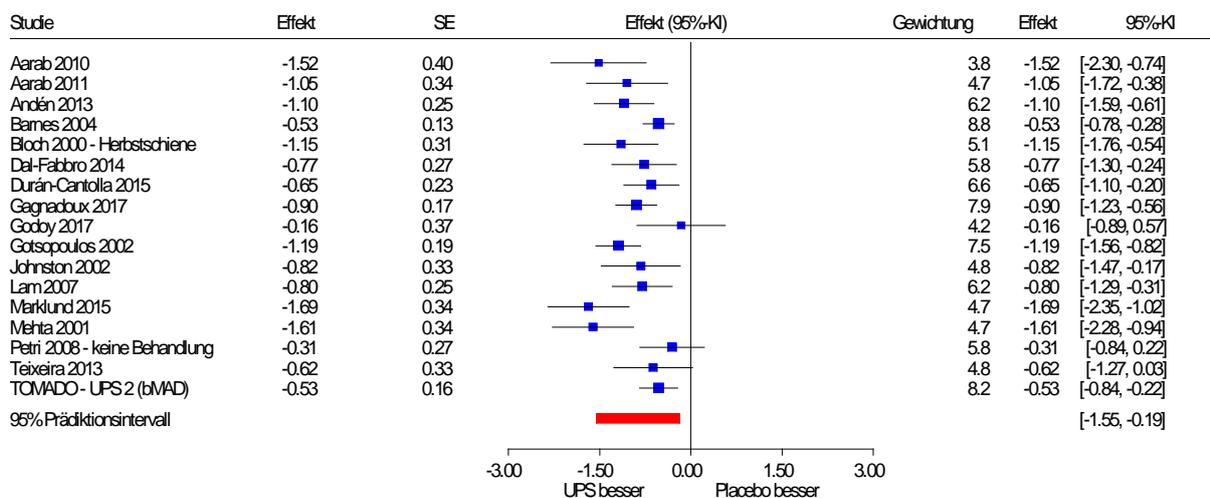
Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Marklund 2015 (Parallel)										
4 Monate										
UPS	45	15,6	9,8	6,7	4,9	-8,9 ^f	[-11,4; -6,4] ^{r, s}	-10,0 ^r	[-13,3; -6,7] ^r	< 0,001
Placebo (Gaumenplatte)	46	15,3	10,5	16,7	10,0	1,4 ^f	[-1,1; 3,8] ^{r, s}			
Mehta 2001 (Cross-over)										
1 Woche										
UPS	24	k. A.	k. A.	14	2 ^h	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,000 1
Placebo (Unterkieferteil der Schiene)	24	27	3 ^h	30	2 ^h	k. A.	k. A.			
Petri 2008 (Parallel)										
4 Wochen										
UPS	27	39,1	23,8	25,0	27,5	14,1	[7,4; 20,8] ^s	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo (inaktive, andere Schiene)	25	32,6	22,0	31,7	25,0	k. A.	k. A.			
Petri 2008 (Parallel)										
4 Wochen										
UPS	27	39,1	23,8	25,0	27,5	14,1	[7,4; 20,8] ^s	k. A.	k. A.	k. A.
keine Behandlung	29	34,3	26,3	33,3	25,3	k. A.	k. A.			
Teixeira 2013 (Cross-over)										
MW 6,5 Monate										
UPS	19	16,3	7,2	11,7	9,4	2,5 ^t	115,6	k. A.	k. A.	0,2 ^u
MW 3,8 Monate										
Placebo (Oberkieferplatte)	19	16,3	7,2	19,6	14,8	-28,9 ^t	93,5	k. A.	k. A.	k. A.
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 1 ^v	81			10,8	9,5	k. A.	k. A.	0,74 ^z	[0,62; 0,89] ^w	0,001
UPS 2 ^x	81	13,8	6,2	9,5	8,4	k. A.	k. A.			
4 Wochen^y										
keine Behandlung	81			14,6	10,5	k. A.	k. A.	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c: Es existieren ebenfalls Ergebnisse für einen Protrusionsgrad von 25 % bzw. 50 % der maximal möglichen Protrusion. Hier nur Darstellung der Ergebnisse für den Protrusionsgrad von 75 % der maximal möglichen Protrusion.</p> <p>d: inaktive Schiene mit 0 % Protrusion</p> <p>e: Ergebnis einer Kovarianzanalyse adjustiert für die AHI-Werte zu Studienbeginn und Body-Mass-Index</p> <p>f: Ergebnis einer Kovarianzanalyse adjustiert für die AHI-Werte zu Studienbeginn</p> <p>g: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Drop-outs werden mit 18 % angegeben, fehlende Werte wurden in der ITT-Auswertung durch ein iteratives Maximum-Likelihood-Verfahren ersetzt.</p> <p>h: Standardfehler</p> <p>i: geschätzt mittels Varianzanalyse für Messwiederholungen</p> <p>j: im Vergleich zu keiner Behandlung</p> <p>k: unklar, möglicherweise einfache oder multiple Regression</p> <p>l: Median</p> <p>m: Interquartilsabstand</p> <p>n: Mittelwertdifferenz aus adjustiertem Vergleich zwischen den Gruppen; Adjustierung nach Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und AHI</p> <p>o: Effektgröße als Quotient aus der absoluten Differenz zwischen Placebo und UPS und der SD der Differenz</p> <p>p: Schätzmethode unklar</p> <p>q: 3-armige Studie (UPS, CPAP, keine Behandlung). In allen 3 Gruppen fanden (zusätzlich) konservative Maßnahmen statt mit Anweisungen zur Schlafhygiene und Kursen zur Gewichtsreduktion für die übergewichtigen Patientinnen und Patienten.</p> <p>r: Vorzeichenumkehr, da im Bericht UPS minus Placebo gerechnet wird, in der Studie jedoch Placebo minus UPS.</p> <p>s: 95 %-KI</p> <p>t: Reduktion (%)</p> <p>u: Mann-Whitney test at 5 %</p> <p>v: Boil-and-Bite-Schiene (SleepPro 1), nicht adjustierbar (nicht titrierbar)</p> <p>w: Koeffizient [95 %-KI] aus Poisson Mixed-effects model für die zufälligen Effekte, Gammaverteilung, Vergleich zu keiner Behandlung.</p> <p>x: individuell hergestellte Schiene (bMAD), 2-teilig, aber sekundär verblockt</p> <p>y: Interventionsdauer nur 4 Wochen, da ohne 2-wöchige Eingewöhnungsphase.</p> <p>AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus</p>
--

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 AH
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: Q=37.84, df=16, p=0.002, I²=57.7%

Abbildung 30: AHI; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

Tabelle 49: Ergebnisse zum Endpunkt ODI (Fragestellung 1)

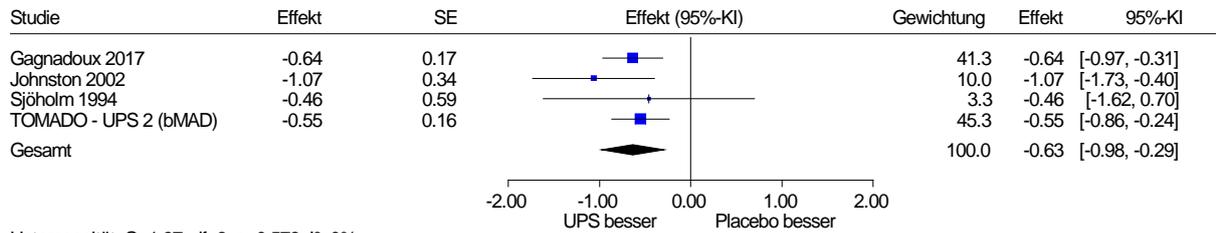
	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. Placebo bzw. keine Behandlung										
ODI										
Gagnadoux 2017 (Parallel)										
2 Monate										
UPS	75	29,2	17,6	15,6	11,4	k. A.	k. A.			
Placebo (Oberkieferenteil der Schiene)	75	29,2	17,6	27,4	17,2	k. A.	k. A.	-10,8 ^b	[-16,2; -5,4]	< 0,001
Johnston 2002 (Cross-over)										
4-6 Wochen										
UPS	20			21,08	19,82	k. A.	k. A.			
Placebo (Oberkieferenteil, andere Schiene)	20	30,69	18,82	31,21	18,22	k. A.	k. A.	10,12	[4,35; 15,89] ^c	0,002

(Fortsetzung)

Tabelle 49: Ergebnisse zum Endpunkt ODI (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Sjöholm 1994^d (Cross-over)										
2 Monate										
UPS				29,6	6,4 ^e	k. A.	k. A.			
Placebo (Oberkieferenteil, andere Schiene)	6	44,7	8,4 ^e	40,9	11,4 ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,087 ^f
TOMADO (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS 1 ^g	81	9,8	5,2	8,4	8,5	k. A.	k. A.	0,75 ^h (0,08) ⁱ	[0,60; 0,92] ^h	0,007 ^h
UPS 2 ^j	81	9,8	5,2	6,8	6,8	k. A.	k. A.	0,60 ^h (0,06) ⁱ	[0,50; 0,72] ^h	< 0,001 ^h
4 Wochen^k										
keine Behandlung	81	9,8	5,2	11,0	8,4	k. A.	k. A.	–	–	–
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Mittelwertdifferenz aus adjustiertem Vergleich zwischen den Gruppen; Adjustierung nach Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und AHI</p> <p>c: Schätzmethode unklar</p> <p>d: In dieser Studie waren nach Randomisierung die Interventionsgruppen unterschiedlich besetzt. Die eine Gruppe (Behandlungsabfolge Placebo-Schiene gefolgt von modifizierter Herbstschiene als UPS) enthielt ausschließlich Personen mit mittelgradiger Obstruktion, die andere Gruppe (Behandlungsabfolge UPS gefolgt von Placebo-Schiene) enthielt ausschließlich Personen mit leichtgradiger Obstruktion (jeweils 3 Personen pro Gruppe).</p> <p>e: Standardfehler des Mittelwerts</p> <p>f: Test unklar, vermutlich aus einer Analyse mit zweifachem Cross-over-Design mit einer Baseline-Messung als Kovariate.</p> <p>g: Boil-and-Bite-Schiene (SleepPro 1), nicht adjustierbar (nicht titrierbar)</p> <p>h: Koeffizient aus Poisson Mixed-effects model für die zufälligen Effekte; Vergleich mit keiner Behandlung</p> <p>i: keine Angabe, Annahme Standardfehler</p> <p>j: individuell hergestellte Schiene (bMAD), 2-teilig, aber sekundär verblockt</p> <p>k: Interventionsdauer betrug nur 4 Wochen, da ohne 2-wöchige Eingewöhnungsphase</p> <p>ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; ODI: Oxygen Desaturation Index (Sauerstoffsättigungsindex); SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus</p>										

UPS vs. Placebo - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 ODI Hedges' g
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)



Heterogenität: $Q=1.97$, $df=3$, $p=0.578$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-5.89$, $p=0.010$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 31: ODI; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

A3.3 Ergebnisse zur Fragestellung 2 – UPS versus PAP-Therapie**A3.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien****A3.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl (randomi- siert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Inter- ventions- dauer	Relevante Endpunkte ^a
Aarab 2011	parallel (3-armig)	64	UPS	nCPAP Placebo (Gaumen- platte)	Niederlande 10/2003– 01/2009	12 Monate	Tagesschläfrigkeit (ESS) psychische Symptome (SCL-90-R) Abbruch wegen UE ergänzend: AHI
Arya 2014	parallel	32	UPS	CPAP	Indien k. A.	4–6 Wochen	Schlafqualität (BQ)
Banhiran 2018	Cross- over	50	UPS	CPAP	Thailand 10/2014– 03/2016	je 6 Wochen	primär: Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ) sekundär: Tagesschläfrigkeit (ESS) Abbruch wegen UE ergänzend: AHI, ODI

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl (randomi- siert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Inter- ventions- dauer	Relevante Endpunkte ^a
Barnes 2004	Cross- over (3-armig)	114	UPS	nCPAP Placebo (Tabletten)	Australien k. A.	je 3 Monate	primär: Tagesschläfrigkeit (ESS) sekundär: kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (FAS-Test / COWAT, PASAT, Trail Making Test B, Zahlenspanne rückwärts) kognitive Leistungsfähigkeit – Vigilanz (PVT) psychische Symptome (POMS) depressive Symptomatik (BDI) gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ) ergänzend: AHI
Dal- Fabbro 2014	Cross- over (3-armig)	39	UPS	CPAP Placebo (Unter- kieferteil der Schiene)	Brasilien k. A.	je 1 Monat	Tagesschläfrigkeit (ESS) ergänzend: AHI
El-Solh 2017	Cross- over	42	UPS	CPAP	USA 08/2013– 04/2016 ^c	je 12 Wochen	primär: ergänzend: AHI sekundär: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) Tagesschläfrigkeit (ESS) SUE

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl (randomi- siert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Inter- ventions- dauer	Relevante Endpunkte ^a
Engle- man 2002	Cross- over	51	UPS	CPAP	Groß- britannien k. A.	je 6–8 Wochen	Tagesschläfrigkeit (ESS) gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ) depressive Symptomatik und Angstsymptomatik (HADS) kognitive Leistungsfähigkeit – Vigilanz (SteerClear) kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (PASAT, Trail Making Test B) ergänzend: AHI
Ferguson 1996	Cross- over	27	UPS	nCPAP	Kanada 11/1991– 04/1994 ^d	je 4 Monate	Abbruch wegen UE ergänzend: AHI, ODI
Ferguson 1997	Cross- over	24	UPS	nCPAP	Kanada 02/1993– 04/1994	je 4 Monate	Tagesschläfrigkeit (ESS) Abbruch wegen UE ergänzend: AHI, ODI
Gagna- doux 2009	Cross- over	59	UPS	CPAP	Frankreich k. A.	je 8 Wochen	Tagesschläfrigkeit (ESS) kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Trail Making Test B) gesundheitsbezogene Lebensqualität (NHP) ergänzend: AHI, ODI
Glos 2016	Cross- over	48	UPS	CPAP	Deutschland k. A.	je 12 Wochen	ergänzend: AHI, ODI

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl (randomi- siert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Inter- ventions- dauer	Relevante Endpunkte ^a
Hoekema 2006	parallel	103	UPS	CPAP	Niederlande 09/2002– 08/2005 ^c	2 Monate	primär: ergänzend: AHI sekundär: Tagesschläfrigkeit (ESS) gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ) depressive Symptomatik und Angstsymptomatik (HADS)
Lam 2007	parallel (3-armig)	101	UPS	CPAP keine Behandlung (konservative Maßnahmen)	China k. A.	10 Wochen	Tagesschläfrigkeit (ESS) gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) Abbruch wegen UE ergänzend: AHI
Phillips 2013	Cross- over	126	UPS	CPAP	Australien 06/2007– 12/2010	4–8 Wochen Einge- wöhnung, dann je 1 Monat	primär: Blutdruck (mittlerer arterieller Druck) sekundär: Tagesschläfrigkeit (ESS) kognitive Leistungsfähigkeit – Vigilanz (AusEd Driving Simulator) gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ) ergänzend: AHI, ODI
Rande- rath 2002	Cross- over	20	UPS	CPAP	Deutschland 01/1999– 12/1999	je 6 Wochen	ergänzend: AHI

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Studien-design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventionsdauer	Relevante Endpunkte ^a
Tan 2002	Cross-over	24	UPS	nCPAP	Großbritannien k. A.	je 2 Monate	Tagesschläfrigkeit (ESS) Abbruch wegen UE ergänzend: AHI
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten</p> <p>c: Rekrutierungszeitraum</p> <p>d: vermutlich Rekrutierungszeitraum</p> <p>AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BDI: Beck Depression Inventory; BQ: Berlin Questionnaire for Sleep Apnoea; COWAT: Controlled Oral Word Association Task; CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ESS: Epworth Sleepiness Scale; FOSQ: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; nCPAP: nasal Continuous positive Airway Pressure (nasaler kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); NHP: Nottingham Health Profile; ODI: Oxygen Desaturation Index; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Task; POMS: Profile of Mood States; PVT: Psychomotor Vigilance Test; SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene</p>							

Tabelle 51: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien	Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA
Aarab 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Personen mit OSA ▪ Alter > 18 Jahre ▪ AHI 5–45/h ▪ ESS \geq 10 oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ \geq 2 Symptome nach der American Academy of Sleep Medicine Task Force 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atemwegs- oder Schlafstörungen, die nicht durch OSA bedingt sind ▪ BMI > 40 kg/m² ▪ Medikation, die den Schlaf oder die Atmung beeinflussen könnte ▪ Periodic limb movement disorder (periodische Bewegungsstörungen der Gliedmaßen) ▪ frühere Behandlung mit CPAP oder UPS ▪ reversible morphologische Fehlbildungen der oberen Atemwege (z. B. vergrößerte Tonsillen) ▪ andere Krankheiten wie z. B. psychiatrische Störungen ▪ temporomandibuläre Störungen ▪ unbehandelte parodontale Probleme ▪ Zahnschmerzen ▪ unzureichender Halt für das Tragen einer Schiene 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI) ▪ Erhebung relevanter Symptome
Arya 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter > 21 Jahre bis < 65 Jahre ▪ leichte bis mittelgradige OSA ▪ diagnostizierte OSA ▪ adäquater nasaler Luftfluss ▪ Protrusionsfähigkeit \geq 0,7 cm 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einschränkung der nasalen Passage oder Allergie ▪ > 1 fehlender Zahn pro Quadrant (ohne Berücksichtigung des 3. Molaren) ▪ temporomandibuläre Gelenksderkrankungen ▪ eingeschränkte Mundöffnung oder Kaumuskelbeteiligung ▪ starker Kariesbefall oder parodontal geschädigtes Gebiss 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG ▪ Erhebung relevanter Symptome (Tagesschläfrigkeit, Schlafapnoe)

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien	Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA
Banhiran 2018	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter \geq 18 Jahre ▪ AHI \geq 5/h ▪ Sauerstoffsättigung von \geq 70 % gemäß PSG Level 1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ temporomandibuläre Dysfunktion ▪ schwere Parodontitis ▪ < 3 unzureichende Zähne je Quadrant ▪ instabiler medizinischer Zustand wie z. B. kardiopulmonale Erkrankungen, Krebs, Demenz 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI)
Barnes 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter > 18 Jahre^a ▪ AHI 5–30/h gemäß Übernacht-PSG^a ▪ gesundes und ausreichendes Gebiss, um die Schiene tragen zu können 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 2 Zähne jeweils im Ober- und Unterkiefer rechts und links ▪ minimale Sauerstoffsättigung < 75 % in der REM- und < 80 % in der NREM-Schlafphase ▪ klinisch relevante Begleiterkrankungen wie z. B. Diabetes, instabile ischämische Herzkrankheit^a ▪ zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schädel-Hirn-Trauma mit Bewusstseinsverlust > 15 min, psychiatrische Erkrankungen oder Substanzmissbrauch in der Vergangenheit^a ▪ Schläfrigkeit, die als gefährlich einzustufen ist und eine dringende Behandlung notwendig macht, wie z. B. Einschlafen während des Autofahrens, der Arbeit oder in sonstigen Gefahrensituationen^a 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI)
Dal-Fabbro 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter 25 bis 65 Jahre ▪ mittelgradige bis schwere OSA (klinische Kriterien erfüllt und AHI \geq 20/h) ▪ BMI < 35 kg/m² ▪ Bezahnung in gutem Zustand ▪ Unterkieferprotrusion um mindestens 7 mm möglich 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ parodontale Erkrankungen ▪ schwerwiegende temporomandibuläre Dysfunktion ▪ andere Schlafstörungen ▪ Störungen, die einer CPAP-Nutzung entgegenstehen ▪ Alkohol- oder Drogenabusus ▪ frühere Behandlung der OSA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI)

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien	Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA
El-Solh 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Veteranen zwischen 18 und 70 Jahren ▪ etablierte Diagnose eines posttraumatischen Stresssyndroms ▪ bestätigte OSA mit AHI $\geq 5/h$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zentrale Apnoe (zentrale Apnoe/Hypopnoe > 50 % aller respiratorischen Ereignisse) ▪ existierende Narkolepsie ▪ instabiler medizinischer oder psychiatrischer Zustand ▪ Bestehen einer Kiefergelenkserkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI)
Engleman 2002	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter 18 bis 70 Jahre ▪ AHI $\geq 5/h$ ▪ ≥ 2 Symptome einer OSA wie Schläfrigkeit (ESS ≥ 8 oder Schläfrigkeit während des Autofahrens) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 4 Zähne in einem Zahnbogen ▪ existierende Narkolepsie ▪ periodische Beinbewegungen > 10/h ▪ grundlegende Erkrankung ▪ Schichtarbeit 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Ferguson 1996	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leichte bis mittelgradige OSA (AHI 15–50/h) ▪ ≥ 10 Zähne je Zahnbogen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI)
Ferguson 1997	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leichte bis mittelgradige OSA (AHI 15–55/h Schlaf während der diagnostischen PSG) ▪ ≥ 10 Zähne vorhanden jeweils im Oberkiefer und im Unterkiefer 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI)
Gagnadoux 2009	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter 18 bis 70 Jahre ▪ neu diagnostizierte OSA (AHI 10–60/h) ▪ ≥ 2 Symptome einer OSA wie Schnarchen, bemerkte Apnoen, Tagesschläfrigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ frühere Behandlung der OSA ▪ BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ▪ andere begleitende Schlafstörung ▪ inadäquate Zahnstruktur oder Kiefergelenkserkrankung, die einer UPS entgegensteht ▪ instabile medizinische Erkrankung ▪ schwere Schläfrigkeit, die zu einer Eigen- oder Fremdgefährdung führen kann 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI) ▪ Erhebung relevanter Symptome

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien	Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA
Glos 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter \geq 18 Jahre ▪ AHI \geq 5/h ▪ für Patientinnen und Patienten mit schwerer behandlungsbedürftiger OSA (AHI > 30/h): keine eindeutige Indikation für CPAP (z. B. hohes Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall, Vorhofflimmern, therapieresistente Hypertonie, Herzinsuffizienz) ▪ Symptome einer OSA und Leidensdruck infolge eines nicht erholsamen Schlafes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Drogenmissbrauch ▪ potenziell den Schlaf beeinflussende Medikamente ▪ andere Schlafstörungen als OSA ▪ frühere medikamentöse Therapie der OSA ▪ frühere PAP-Therapie ▪ frühere Rachenoperation zur Therapie der OSA (UPPP, laserassistierte Uvulopalatoplastik, Radiofrequenz-Therapie) ▪ kurz vor oder während der Studie aufgetretene psychische oder neurologische Krankheiten mit potenziellem Einfluss auf die Compliance ▪ Vorhofflimmern ▪ Medikation mit potenziellem Einfluss auf die Herzrate ▪ kranio-mandibuläre Dysfunktion mit eingeschränkter Beweglichkeit des Unterkiefers (insbesondere eingeschränkte Protrusion) ▪ akute und subakute Erforderlichkeit einer zahnärztlichen Behandlung (z. B. Kariesbehandlung) ▪ < 8 stabile natürliche Zähne pro Kiefer (Periotest-Wert pro Zahn < 20) ▪ akute parodontale Erkrankungen ▪ anteriorer Kreuzbiss ▪ seit weniger als 6 Monaten in kieferorthopädischer Retentionsbehandlung und Abbruch oder Unterbrechung der Therapie für über eine Woche 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ambulantes Schlafapnoe-Monitoring und nach Einschluss PSG (AHI) ▪ auf Schlafstörungen bezogene Anamnese ▪ Erhebung relevanter Symptome (Tagesschläfrigkeit, Schlafqualität)

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien	Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilnahme an einer Arzneimittelstudie bis zu 4 Wochen vor Rekrutierung ▪ periodische Beinbewegungen im Schlaf (Periodic limb movement disorder) oder andere relevante Bewegungsstörungen 	
Hoekema 2006	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter > 20 Jahre ▪ AHI \geq 5/h in Kombination mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ übermäßige Tagesschläfrigkeit (die nicht besser durch andere Faktoren erklärt werden kann) oder ▫ \geq 2 der folgenden Symptome (die nicht besser durch andere Faktoren erklärt werden können): <ul style="list-style-type: none"> - Erstickungssymptome oder Schnappatmung während des Schlafs - häufiges Aufwachen - nicht erholsamer Schlaf - Fatigue - beeinträchtigte Konzentration 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ parodontale Erkrankungen oder Karies ▪ kranio-mandibuläre Gelenkerkrankungen einschließlich schweren Bruxismus ▪ Einschränkungen beim Öffnen des Mundes (< 25 mm) oder bei der Vorverlagerung des Unterkiefers (< 5 mm) ▪ teilweise oder vollständige Zahnlosigkeit (< 8 Zähne im Ober- oder Unterkiefer) ▪ vorherige Behandlung der OSA (CPAP, UPS, UPPP) ▪ behandlungsbedürftige morphologische Fehlbildungen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ beeinträchtigte Nasenwege ▫ vergrößerte Mandeln ▫ Neubildungen in den oberen Atemwegen oder in der Lunge ▫ Auffälligkeiten an den Weichteilen der oberen Atemwege ▫ kraniofaziale Fehlbildungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI) ▪ Erhebung relevanter Symptome (s. Einschlusskriterien der linken Spalte)

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien	Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ endokrine Störungen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hypothyreose ▫ Akromegalie ▫ Hypophysenadenom ▪ Vorgeschichte schwerer Herz- oder Lungenerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ateminsuffizienz tagsüber ▫ schwere COPD (Tiffeneau Index < 40 %) ▫ Herzinsuffizienz ▫ Koronarerkrankung ▫ schwere Herzrhythmusstörungen ▪ mittelgradige oder schwere periodische Beinbewegungen (Periodic Limb Movement Index > 25) ▪ Unfähigkeit zur Einwilligung aufgrund einer geistigen Behinderung oder psychischen Erkrankung wie z. B. Depression oder Schizophrenie 	
Lam 2007	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AHI ≥ 5–40/h ▪ ESS > 9 bei Patientinnen und Patienten mit AHI 5–20/h 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schläfrigkeit, die ein Risiko für die Patientin oder den Patienten oder andere darstellt ▪ instabile medizinische Erkrankungen ▪ zusätzlich zur OSA weitere Schlafstörungen ▪ vorherige chirurgische Eingriffe an den oberen Atemwegen (außer wegen nasaler Probleme) ▪ Schwangerschaft 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI) ▪ Erhebung des ESS

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien	Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA
Phillips 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter \geq 20 Jahre ▪ neu diagnostizierte OSA (AHI > 10/h) ▪ \geq 2 der folgenden OSA Symptome <ul style="list-style-type: none"> ▫ Schnarchen ▫ Schlafunterbrechungen ▫ bestätigte Apnoe ▫ Tagesschläfrigkeit ▪ mittelgradige bis schwere OSA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorangegangene Therapie für OSA ▪ Notwendigkeit einer sofortigen OSA Therapie aufgrund ärztlicher Empfehlung ▪ zentrale Schlafapnoe ▪ begleitende Schlafstörung ▪ regelmäßiger Schlafmittelgebrauch ▪ begleitende Lungen- oder psychiatrische Erkrankung ▪ Kontraindikationen für eine Therapie durch intraorale Geräte wie parodontale Erkrankung oder unzureichender Zahnbestand 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI) ▪ Erhebung relevanter Symptome
Randeth 2002	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AHI 5–30/h ▪ klinische Symptome einer OSA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AHI > 30/h ▪ Kiefergelenkerkrankungen ▪ Bruxismus ▪ Lücken im Zahnapparat, die eine Anpassung der Schiene ausschließen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 diagnostische PSG, um sicherzustellen, dass bei beträchtlicher Nacht-zu-Nacht-Variabilität nur Personen mit einem AHI \leq 30/h aufgenommen wurden ▪ Erhebung relevanter Symptome
Tan 2002	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter > 18 Jahre ▪ leichte bis mittelgradige OSA (AHI < 50/h) ▪ ausreichender Gebiss- und Parodontalstatus zur Schienenretention ▪ keine temporomandibuläre Gelenkdysfunktion ▪ keine medizinischen Kontraindikationen ▪ Fähigkeit, die Schlafklinik und das Schlaflabor aufzusuchen, wie es für die Studie erforderlich ist 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhebliche Herzerkrankungen wie Herzinfarkt in den letzten 3 Jahren, Angina, nicht eingestellter Bluthochdruck ▪ begleitende COPD ▪ regelmäßige Einnahme von Schlafmitteln ▪ Epilepsie ▪ unzureichender Zustand des Gebisses ▪ arterielle Sauerstoffsättigung < 60 % während der initialen Übernacht-Schlafstudie ▪ Unvermögen aufgrund von Sprachschwierigkeiten, den Zweck der Studie zu verstehen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PSG (AHI)

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

a: Die Informationen entstammen der folgenden Studie, auf die bei Barnes 2004 hinsichtlich der Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien verwiesen wird: Barnes 2002 [131]

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BMI: Body-Mass-Index; BQ: Berlin Questionnaire for Sleep Apnoea; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ESS: Epworth Sleepiness Scale; k. A.: keine Angabe; NREM: Non-rapid Eye Movement; OSA: obstruktive Schlafapnoe; PAP: Positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); PSG: Polysomnografie; REM: Rapid Eye Movement; UPPP: Uvulopalatopharyngoplastik; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene

Tabelle 52: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Schweregrad der OSA gemäß AHI MW (SD)	Studien- abbrucher n (%)
Aarab 2011					
UPS	21	50 (9)	19 ^a / 81 ^a	22,1 (10,8)	4(19 ^a)
nCPAP	22	54 (10)	32 ^a / 68 ^a	20,9 (9,8)	6 (27 ^a)
Placebo (Gaumenplatte)	21	51 (10)	29 ^a / 71 ^a	20,1 (8,7)	2 (10 ^a)
Arya 2014					
UPS	16	50 (8)	19 / 81	k. A.	0 (0)
CPAP	16	52 (7)		k. A.	0 (0)
Banhiran 2018					
Behandlungs- sequenz CPAP / UPS	25	47 (11 ^b)	48 ^a / 52 ^a	39,0 (27,7)	UPS-Gruppe: 7 (28)
Behandlungs- sequenz UPS / CPAP	25	52 (10 ^b)	44 ^a / 56 ^a	39,3 (23,4)	CPAP-Gruppe: 0 (0)
Barnes 2004					
alle Behandlungs- sequenzen	114	47 (1)	20 / 80	21,3 (1,3 ^c)	34 (30 ^a)
Dal-Fabbro 2014					
UPS CPAP Placebo (Unterkieferteil der Schiene)	39	47 (9) ^d	17 ^{a, d} / 83 ^{a, d}	42,3 (4,5 ^c) ^d	10 (26)
El-Solh 2017					
UPS	42	53 (12) ^e	14 / 86 ^e	34,7 (29,7) ^e	3 (7 ^a)
CPAP					4 (10 ^a)

(Fortsetzung)

Tabelle 52: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Schweregrad der OSA gemäß AHI MW (SD)	Studien- abbrucher n (%)
Engleman 2002					
Behandlungs- sequenz UPS / CPAP	25				UPS-Gruppe: 1 (4 ^a)
Behandlungs- sequenz CPAP / UPS	26	46 (9) ^f	25 ^{a, f} / 75 ^{a, f}	31 (26) ^f	CPAP-Gruppe: 2 (8 ^a)
Ferguson 1996					
beide Behandlungs- sequenzen (UPS / nCPAP & nCPAP / UPS)	27	46 (11)	11 ^a / 89 ^a	24,5 ^g (8,8 ^g)	2 (7 ^a)
Ferguson 1997					
UPS				25,3 (15,0)	
nCPAP	24	44 (11)	21 ^a / 79 ^a	23,5 (16,5)	4 (17 ^a)
Gagnadoux 2009					
Behandlungs- sequenz UPS / CPAP	30				2 (3 ^a)
Behandlungs- sequenz CPAP / UPS	29	50 (9)	22 / 78 ^a	34,2 (13,0)	1 (2 ^a)
Glos 2016					
beide Behandlungs- sequenzen (UPS / CPAP & CPAP / UPS)	48	50 (12) ^h	18 ^{a, h} / 83 ^{a, h}	28,5 (16,5) ^h	8 (17 ^a)
Hoekema 2006					
UPS	51	49 (10)	16 ^a / 84 ^a	39 (31)	4 (8 ^a)
CPAP	52	49 (10)	6 ^a / 94 ^a	40 (28)	5 (10 ^a)
Lam 2007					
UPS + konservative Maßnahmen	34	45 (2 ^c)	24 ^a / 76	20,9 (1,7 ^c)	4 (12 ^a)
CPAP + konservative Maßnahmen	34	45 (1 ^c)	21 ^a / 79	23,8 (1,9 ^c)	1 (3 ^a)
konservative Maßnahmen	33	47 (2 ^c)	21 ^a / 79	19,3 (1,9 ^b)	5 (15 ^a)

(Fortsetzung)

Tabelle 52: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Schweregrad der OSA gemäß AHI MW (SD)	Studien- abbrucher n (%)
Phillips 2013					
UPS CPAP	126	50 (11)	19 ^a / 81	25,6 (12,3)	14 (14)
Randerath 2002					
beide Behandlungs- sequenzen (CPAP / UPS & UPS / CPAP)	20	57 (10)	20 ^a / 80 ^a	17,5 (7,7)	0 (0)
Tan 2002					
beide Behandlungs- sequenzen (UPS / nCPAP & nCPAP / UPS)	24	60 (10)	17 ^a / 83 ^a	22,2 (9,6)	3 (13 ^a)
<p>a: eigene Berechnung b: Varianzmaß unklar c: Standardfehler d: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen (N = 29). e: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen (N = 35). f: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen (N = 48). g: Die Angaben gelten für den Zeitpunkt des Studieneinschlusses. h: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen (N = 40).</p> <p>AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; nCPAP: nasal Continuous positive Airway Pressure (nasaler kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); OSA: obstruktive Schlafapnoe; SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; w: weiblich</p>					

Tabelle 53: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

Studie	Intervention	Vergleich
Aarab 2011	<p>UPS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: Titrationsphase 10 Wochen + 12 Monate ▪ Art der Schiene: 2-teilig ▪ Schienensystem: k. A. ▪ Herstellung: individuelle Anfertigung ▪ Material: Acryl-Polymer ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: k. A. ▪ Protrusion: Die Reihenfolge der Protrusionsposition (0 %, 25 %, 50 % oder 75 % der maximalen Protrusion) wurde randomisiert zugeteilt. ▪ Erreichter Protrusionsgrad: individuelles Einstellen des jeweiligen Optimums (niedrigster AHI-Wert bei 0, 25, 50 oder 75 % der maximalen Protrusion) ▪ Protrusionsintervall: k. A. ▪ Titrationperiode: ja, innerhalb von 10 Wochen mit jeweils 3-wöchigem Abstand 4 Polysomnogrammen. 	<p>PAP-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: Titrationsphase 10 Wochen + 12 Monate ▪ Art der PAP-Therapie: nCPAP ▪ Gerät: „REMstar Pro; Respironics, Herrsching, Deutschland; ▪ Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie: k. A. ▪ Titrationperiode: ja <ul style="list-style-type: none"> ▫ während einer Nacht im Schlaflabor zur PSG ▫ inkrementeller Anstieg um 1 cm H₂O / h, bis keine Atemprobleme mehr bestanden, Störungen der Atmung bei ≤ 5 lagen und das Schnarchen vermindert war ▫ Der mittlere Druck lag bei 7,3 (1,9) cm H₂O. <p>Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: simulierte Titrationsphase (Dauer 10 Wochen), Scheinbehandlung: 6 Monate ▪ Art der Schiene: 1-teilig, dünne partielle Gaumenplatte (< 1 mm) ▪ Schienensystem: k. A. ▪ Herstellung: k. A. ▪ Material: Acryl-Resin ▪ Begleitende Maßnahmen: k. A. ▪ Titrationperiode: simulierte Titration, Methodik wie bei UPS beschrieben
Arya 2014	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: 4–6 Wochen ▪ Art der Schiene: ▪ einteilig (da als Aktivator benannt) ▪ Schienensystem: ▪ Hinweis in zitierter Referenz als Karwetzky Aktivator ▪ Herstellung: individuell ▪ Protrusion: Anpassung durch Steigerung der Protrusion, bis Verbesserung des ESS oder BQ eintrat, Verminderung der Protrusion bei Eintreten unerwünschter Effekte ▪ Erreichter Protrusionsgrad: fixe mandibuläre Protrusion mit 75 % der maximalen Protrusion bzw. 7 mm <p>Protrusionsintervall: k. A.</p>	<p>PAP-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: 4–6 Wochen ▪ Art der PAP-Therapie: CPAP ▪ Gerät: „Resmed CPAP; Resmed India Private Ltd. ▪ Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie: k. A. ▪ Titrationperiode: k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Banhiran 2018	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 Wochen Wash-in ohne Behandlung ▪ 6 Wochen Behandlung ▪ 2 Wochen Wash-out zwischen den Interventionen ▪ Art der Schiene: ▪ 2-teilig ▪ Verbindung des oberen und unteren Blocks mittels einer verstellbaren Schraube ▪ Schienensystem: ▪ SomnoGuard AP, Tomed, Bensheim, Deutschland ▪ volle okklusale Abdeckung der Zähne ▪ Herstellung: Anpassung der Boil-and-Bite-Schiene durch eine HNO-Ärztin oder einen HNO-Arzt ▪ Material: Thermoplast ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: k. A. ▪ Protrusion: k. A. ▪ Erreichter Protrusionsgrad: k. A. ▪ Protrusionsintervall: k. A. ▪ Titrationperiode: ja (k. A.) 	<p>PAP-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 Wochen Wash-in ohne Behandlung ▪ 6 Wochen Behandlung ▪ 2 Wochen Wash-out zwischen den Interventionen ▪ Art der PAP-Therapie: CPAP ▪ Gerät: Transcend AUTO ▪ Hersteller: Somnetics International, New Brighton, Minnesota, USA ▪ Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie: Unterweisung vor der Behandlung ▪ Titration: k. A. ▪ Titrationperiode: k. A. ▪ einstellbares Druckniveau: k. A. ▪ eingestelltes Druckniveau: 5–15 cm H₂O ▪ Maskentypus: k. A.
Barnes 2004	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1–4 Wochen Wash-in ▪ 3 Monate Behandlung ▪ 2 Wochen Wash-out zwischen den Interventionen ▪ Art der Schiene: 2-teilig ▪ Schienensystem: ▪ individuell gefertigt, Medical Dental Sleep Appliance, RJ & VK Bird P/L, Melbourne, Australien ▪ komplett adjustierbar ▪ Beide Blöcke waren mittels eines am oberen Block angebrachten Hakens und einer Leiste am unteren Block miteinander verbunden. ▪ Mit einer Schraube wurde der Vorschub des unteren Blocks eingestellt. ▪ maximal mögliche Protrusion von 12 mm, einstellbar in Schritten von 0,25 mm (48 mögliche Einstellungen) ▪ Herstellung: individuelle Anfertigung 	<p>PAP-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Monate Behandlung ▪ 2 Wochen Wash-out zwischen den Interventionen ▪ Art der PAP-Therapie: nCPAP ▪ Gerät: ▪ Sullivan Elite ▪ eingebauter Zähler zur Messung der „Zeit unter Druck“ ▪ Hersteller: ResMed Limited, Sydney, Australien ▪ Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie: Unterweisung vor der Behandlung ▪ Titration: k. A. ▪ Titrationperiode: ▪ Während Übernacht-Schlafstudie ▪ beginnend mit 4 cm H₂O nach Schlafeintritt ▪ inkrementeller Anstieg um 1 cm H₂O, bis alle respiratorischen Ereignisse eliminiert waren

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Material: 3 mm starkes, doppelt beschichtetes (hart/weich) Material für Funktionsschienen ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: Unterweisung ▪ Protrusion: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bissnahme mittels George-Messlehre in habitueller Okklusion und maximal möglicher Protrusion durch Studienärztin oder Studienarzt ▪ Titration: inkrementell zunehmende Protrusion des Unterkiefers in wöchentlichen Intervallen durch die Studienärztin oder den Studienarzt bis zum maximalen Protrusionsgrad, der von den Patientinnen und Patienten noch toleriert wurde ▪ Sobald die maximal komfortable Protrusion erreicht war, wurde die Schraube versiegelt, der Grad der Protrusion gemessen und die Behandlung begonnen. ▪ Erreichter Protrusionsgrad: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10,3 (0,3) mm (MW [Standardfehler]), Spannweite: 1–13 mm ▪ 77 % der Patientinnen und Patienten erreichten mindestens 70 % der maximalen Protrusion. ▪ Protrusionsintervall: k. A. ▪ Titrationsperiode: ja (1 - 4 Wochen) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einstellbares Druckniveau: k. A. ▪ Eingestelltes Druckniveau: k. A. ▪ Maskentypus: k. A. <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Monate Behandlung ▪ 2 Wochen Wash-out zwischen den Interventionen ▪ Art der Therapie: Laktose-Tablette
Dal-Fabbro 2014	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zahnuntersuchung und Eingewöhnung 2–3 Monate. ▪ Wash-out zwischen den Interventionen ▪ Art der Schiene: 2-teilig, Verbindung mittels 2 verstellbarer Expander, leichte Lateralbewegungen und Mundöffnung möglich ▪ Schienensystem: Brasilianische Dentialschiene (BRD) ▪ Herstellung: individuell gefertigt ▪ Material: Acryl ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: k. A. ▪ Protrusion: k. A. ▪ Erreichter Protrusionsgrad: k. A. 	<p>PAP-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 Monat Behandlung ▪ Wash-out zwischen den Interventionen ▪ Art der PAP-Therapie: CPAP ▪ Gerät: REMstar Plus, (Respironics Inc., Murrysville, USA) erlaubt eine Druckvarianz ▪ zwischen 4 und 20 cm H₂O ▪ Hersteller: ResMed Limited, Sydney, Australien ▪ Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie: k. A. ▪ Titration: k. A. ▪ Titrationsperiode: Gerät erhöht nach 20 Minuten graduell den Druck bis zum Erreichen des idealen Drucks.

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Protrusionsintervall: k. A. ▪ Titrationsperiode: ja, 2–3 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einstellbares Druckniveau: k. A. ▪ Eingestelltes Druckniveau: k. A. ▪ Maskentypus: k. A. <p>Inaktive Schiene:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zahnuntersuchung und Eingewöhnung 2-3 Monate. ▪ Wash-out zwischen den Interventionen ▪ Art der Schiene: Nur Unterkieferteil der UPS
El-Solh 2017	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 Wochen Akklimatisierung für beide Interventionen ▪ 2 Wochen Wash-out vor 1. Intervention ▪ 1 Woche Wash-out zwischen den Interventionen ▪ Art der Schiene ▪ k. A., aber Titration lässt auf 2-teilige Schiene schließen; außerdem keine Erwähnung einer sekundären Verblockung ▪ Schienensystem: ▪ individuell hergestellt nach Alginat-Abdruck ▪ volle Abdeckung der OK- und UK-Zahnkränze ▪ Material: ▪ k. A. ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: ▪ Broschüre zur UPS-Therapie ▪ Protrusion: ▪ Start der mandibulären Protrusion mit 75 % der maximalen Protrusion (entsprechend einer Protrusion von MW (SD) 10 (0,4) mm) ▪ dann schrittweiser Vorschub bis zur maximalen komfortablen Protrusion bzw. bis zu einem maximalen subjektiven Effekt bezüglich Schnarchen, Schläfrigkeit und morgendlichen Kopfschmerzes (durch zahnärztliches Personal) ▪ Verringerung der Protrusion bei einsetzenden Zahn- oder Kiefermuskelschmerzen oder ähnlichen Beschwerden ▪ finale Adjustierung mithilfe PSG-Evaluation 	<p>PAP-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 Wochen Akklimatisierung für beide Interventionen ▪ 2 Wochen Wash-out vor 1. Intervention ▪ 1 Woche Wash-out zwischen den Interventionen ▪ Übernacht-PSG zu Beginn der PAP-Therapie zur Bestimmung des optimalen Atemwegsdrucks zur kompletten Ausschaltung der OSA ▪ Art der PAP-Therapie: CPAP ▪ Gerät: k. A. ▪ Maskenwechsel möglich ▪ Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie: ▪ Unterweisung durch Atemtherapeut ▪ Broschüre zur CPAP-Therapie ▪ initiale Auswahl der Maske durch Atemtherapeut ▪ Titrationsperiode ▪ während 1 Nacht im Schlaflabor ▪ beginnend mit 4 cm H₂O ▪ inkrementeller Anstieg um 1 cm H₂O alle 20 Minuten, bis Apnoe, Hypopnoe, Schnarchen und wiederkehrende Sauerstoffhämoglobin-sättigungen eliminiert waren, nicht aber Arousals ▪ Einstellung des optimalen Drucks unter PSG, definierte Aufhebung der OSA bei AHI < 5/h

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erreichter Protrusionsgrad: ▪ k. A. ▪ Titrationperiode ▪ 4 Wochen 	
Engleman 2002	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 8 Wochen Behandlung ▪ Art der Schiene: randomisierte Zuteilung zu Schiene A (2-teilig, sekundär verblockt) oder Schiene B (1-teilig) ▪ Schienenensystem: ▪ vertikale Bisshebung von 2–4 mm ▪ Schiene A bestand aus 2 Aufbissschienen mit voller okklusaler Abdeckung, wobei diese bei mandibulärer Protrusion miteinander verbunden und fixiert wurden. (Kombiplast hart/weich, Dreve, Frankfurt, Deutschland) ▪ Retention durch Unterschnitte ▪ Schiene B war entsprechend den inneren Umrissen des vorderen Gaumenbogens und der Frontalzähne sowie unter Vorschub des Unterkiefers geformt (1MEDL). ▪ Retention durch Adamsklammern ▪ Herstellung: individuelle Anfertigung ▪ Material: ▪ Schiene A: Kombiplast hart/weich (Dreve, Frankfurt, Deutschland), bestehend aus Ethylenmethylacrylat/Polystyren ▪ Schiene B: zweilagiges, weniger flexibles 1MEDL-Laminat ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: k. A. ▪ Protrusion: mandibuläre Protrusion mit 80 % der maximalen Protrusion ▪ Erreichter Protrusionsgrad: k. A. ▪ Protrusionsintervall: k. A. ▪ Titrationperiode: während der gesamten Behandlungsdauer von 8 Wochen 	<p>PAP-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übernacht-Titration zu Baseline ▪ 8 Wochen Behandlung ▪ Art der PAP-Therapie: CPAP ▪ Geräte & Hersteller: k. A. ▪ Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie: k. A. ▪ Titration: k. A. ▪ Titrationperiode: ▪ Übernacht-Titration zu Baseline ▪ während der gesamten Behandlungsdauer von 8 Wochen ▪ Einstellbares Druckniveau: k. A. ▪ Eingestelltes Druckniveau: k. A. ▪ Maskentypus: k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Ferguson 1996	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2-wöchige Wash-in Phase mit Homemonitoring ▪ Art der Schiene: 1-teilig ▪ Schienensystem: ▪ Snore-Guard (Hays Meade INC; Albuquerque; NM), Boil-and-Bite Schiene ▪ Material: k. A. ▪ Protrusion: mandibuläre Protrusion 3 mm weniger als maximal akzeptierte Protrusion ▪ 7 mm vertikale Bisshebung ▪ punktuelle Entlastung des Drucks auf Zähne und Zahnfleisch zur Steigerung des Tragekomforts ▪ in einigen Fällen Anfügen von Material an Schiene, um genügende Retention zu gewährleisten ▪ erreichter Protrusionsgrad: k. A. ▪ Titrationperiode: k. A. 	<p>PAP-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2-wöchige Wash-in Phase mit Homemonitoring ▪ Art der PAP-Therapie: nCPAP ▪ Gerät: „REMstar Choice“ Gerät oder „Tranquility Plus“ Gerät; ▪ Atemwegszugangsgeräte (Masken?) nach eigener Patientenpräferenz; ▪ Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie ▪ kalter Luftbefeuchter, empfohlen, aber optional ▪ Verwendung von intranasalen Kortikoiden und / oder anticholinergen Medikamenten, um nasale Symptome, die durch die nCPAP-Therapie ausgelöst wurden, zu lindern ▪ Titrationperiode ▪ Übernacht-PSG zu Beginn der PAP-Therapie zur Bestimmung des optimalen Atemwegsdrucks zur kompletten Ausschaltung der OSA
Ferguson 1997	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2-wöchige Wash-in Phase ▪ Baseline Monitoring zu Hause ▪ Art der Schiene: 2-teilig ▪ Schienensystem: ▪ individuell hergestellt mit jeweils voller okklusaler Abdeckung der Zähne ▪ Titanscharnier mit 5 Löchern, das eine kleine Lateralbewegung erlaubte ▪ Freiraum zwischen den Zähnen zur besseren Atmung ▪ Material: ▪ Methylmethacrylat ▪ Protrusion: ▪ Start der mandibulären Protrusion mit 70 % der maximalen Protrusion ▪ dann schrittweise Verstärkung der Protrusion, bis Schnarchen stoppt und die Symptomatik sich verbesserte (11 Patientinnen und Patienten) oder bis eine weitere Protrusion von der Patientin oder vom Patienten nicht mehr toleriert wurde (9 Patientinnen und Patienten) 	<p>PAP-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2-wöchige Wash-in Phase ▪ Übernacht-PSG zu Beginn der PAP-Therapie zur Bestimmung des optimalen Atemwegsdrucks zur kompletten Ausschaltung der OSA ▪ Art der PAP-Therapie: nCPAP ▪ Gerät: „REMstar Choice“ Gerät oder „Tranquility Plus“ Gerät; ▪ Atemwegszugangsgeräte (Masken?) nach eigener Patientenpräferenz ▪ Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie ▪ kalter Luftbefeuchter, empfohlen, aber optional ▪ Verwendung von intranasalen Kortikoiden und / oder anticholinergen Medikamenten, um nasale Symptome, die durch die nCPAP-Therapie ausgelöst wurden, zu lindern ▪ Titrationperiode ▪ Übernacht-PSG zu Beginn der PAP-Therapie zur Bestimmung des optimalen Atemwegsdrucks zur kompletten Ausschaltung der OSA

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erreichter Protrusionsgrad: ▪ zusätzlich zu den initialen 70 % MW (SD): 1,8 (1,2) mm ▪ Titrationperiode ▪ innerhalb der nächsten 3 Monate 	
Gagnadoux 2009	<p>UPS: 2 Monate UPS, dann 1 Woche Wash-out.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: 2 Monate ▪ Art der Schiene: 2-teilig, adjustierbar durch laterale Attachments in verschiedenen Größen ▪ Schienensystem: AMC (Artech Medical, Pantin, Frankreich) ▪ Herstellung: individuell gefertigt ▪ Material: Acryl ▪ Protrusionsintervall: k. A. ▪ Erreichter Protrusionsgrad: k. A. ▪ Titrationperiode: zunächst Ermitteln der maximal möglichen Protrusion. 1 Woche Akklimatisierung bei 50 % der maximalen Protrusion. Die Titration wurde während der PSG durchgeführt, mit inkrementeller Steigerung der Protrusion in 1-mm-Stufen, bis eine signifikante Reduktion der OSA-Ereignisse standfand oder bis die maximale Protrusionsposition erreicht wurde (d. h. 150 % der maximalen Protrusion) oder bis die Protrusion Missempfinden oder Schmerzen auslöste und somit die Patientin oder den Patienten weckte. Dann wurde die Länge der lateralen Attachments entsprechend eingestellt, um die Protrusion zu ändern. 	<p>PAP-Therapie: 2 Monate CPAP, dann 1 Woche Wash-out</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: 2 Monate ▪ Art der PAP-Therapie: CPAP ▪ Gerät: Sulivan S6 Elite (Resmed, Bella Vista, NSW, Australien) ▪ Titration: k. A. <p>Titrationperiode: während der PSG, Druckerhöhung um 1 cm H₂O, bis keine Symptome mehr auftraten</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Glos 2016	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Art der Schiene: k. A. ▪ Schienensystem: SomnoDent, Somnomed Europe AG, Zürich, Schweiz ▪ Herstellung: individuelle Anfertigung ▪ Material: k. A. ▪ Protrusionsintervall: k. A. ▪ Erreichter Protrusionsgrad: Zunächst Protrusion des Unterkiefers auf 70 % der maximal möglichen Unterkieferprotrusion; wenn nach erster Titrationsnacht der AHI ≥ 10/Stunde betrug, erfolgte eine weitere Vorverlagerung um 10 % der maximal möglichen Unterkieferprotrusion. <p>Titrationperiode: ja (während der ersten zwei Studiennächte)</p>	<p>PAP-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hersteller: REMstar Pro, Philips Respironics, Murrysville, Pennsylvania, USA ▪ Titration: manuelle Titration während der ersten zwei Studiennächte mit dem Ziel, Apnoen, Hypopnoen, Sauerstoffentsättigung und atmungsbedingte Weckreaktionen zu beseitigen ▪ Einstellbares Druckniveau: k. A. ▪ Eingestelltes Druckniveau: k. A. ▪ Maskentypus: k. A.
Hoekema 2006	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 Jahre Behandlung ▪ Art der Schiene: 2-teilig ▪ Schienensystem: ▪ Thornton Adjustable Positioner type-1, Airway Management, Inc., Dallas, Texas, USA ▪ nach unten gerichtete Protrusion des Unterkiefers ▪ Konstantes vertikales Maß der Schiene ▪ Eine an der Schiene vorne angebrachte Einstellschraube ermöglichte es, den mandibulären Vorschub in Stufen von 0,2 mm einzustellen. ▪ Herstellung: k. A. ▪ Material: k. A. ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: ▪ Vor Beginn der Therapie wurden die Patientinnen und Patienten gebeten, auf Sedativa (Alkohol, Beruhigungsmittel etc.) zu verzichten, mindestens 7–8 Stunden pro Nacht zu schlafen, und, falls zutreffend, dazu ermutigt, das Rauchen aufzugeben oder abzunehmen. ▪ Die Patientinnen und Patienten wurden angewiesen, bei jeglichen Problemen die Klinik zu kontaktieren. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PAP-Therapie: ▪ 2 Jahre Behandlung ▪ Art der PAP-Therapie: CPAP ▪ Geräte & Hersteller: ▪ Breas PV10, Mölnlycke, Schweden ▪ Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie: ▪ Unterweisung vor der Behandlung durch eine erfahrene Pflegefachkraft ▪ Vor Beginn der Therapie wurden die Patientinnen und Patienten gebeten, auf Sedativa (Alkohol, Beruhigungsmittel etc.) zu verzichten, mindestens 7–8 Stunden pro Nacht zu schlafen, und, falls zutreffend, dazu ermutigt, das Rauchen aufzugeben oder abzunehmen. ▪ Die Patientinnen und Patienten wurden angewiesen, bei jeglichen Problemen die Klinik zu kontaktieren. ▪ Titration: ▪ initiale Titration zur Beseitigung aller Symptome während eines Mittagsschlafs ▪ Betrug der AHI nach den ersten 8 Wochen ≥ 5, wurde das Druckniveau von einer Ärztin oder einem Arzt um 1 oder 2 cm H₂O erhöht, bis der AHI < 5 betrug oder eine weitere Titration der Patientin oder dem Patienten Unannehmlichkeiten verursachte.

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Protrusion: ▪ Vor Beginn der Therapie wurde mit einer George-Messlehre (H Orthodontics, Michigan City, Indiana, USA) die maximale Protrusion bestimmt. ▪ Die Protrusion und die Bisshebung wurden mit einer digitalen Messlehre, eingeteilt in Abständen von 0,01 mm, gemessen. ▪ Innerhalb der ersten 2 Wochen wurde die mandibuläre Vorverlagerung mit 50 % der maximalen Protrusion eingestellt. ▪ Die Patientinnen und Patienten wurden gebeten, in den darauffolgenden 6 Wochen die Protrusion so lange zu erhöhen, bis die Symptome (Schnarchen, Apnoen, Hypopnoen, exzessive Schläfrigkeit) nachließen. ▪ Betrag der AHI nach den ersten 8 Wochen ≥ 5, wurde die Protrusion von einer Ärztin oder einem Arzt weiter erhöht, bis der maximale, von der Patientin oder vom Patienten tolerierbare Vorschub des Unterkiefers erreicht war. ▪ Erreichter Protrusionsgrad: k. A. ▪ Protrusionsintervall: pro Nacht 0,2–0,4 mm (während der 6-wöchigen Titration durch die Patientinnen und Patienten) ▪ Titrationsperiode: 8–12 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Titrationsperiode: 8–12 Wochen ▪ einstellbares Druckniveau: k. A. ▪ eingestelltes Druckniveau: k. A. ▪ Maskentypus: ▪ Die Patientinnen und Patienten erhielten für die Phase der Titration eine passende Maske. ▪ Nach der Titration wurden die Patientinnen und Patienten mit einem ähnlichen CPAP-Gerät ausgestattet.
Lam 2007	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 Wochen Behandlung ▪ Art der Schiene: 1-teilig (funktioneller Aktivator) ▪ Schienensystem: ▪ modifizierte Harvold-Schiene ▪ Freiraum zwischen den Zähnen zwecks angenehmeren Tragekomforts bei maximaler Vorverlagerung ▪ Herstellung: individuelle Anfertigung durch einen Kieferorthopäden ▪ Material: Acryl ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: konservative Maßnahmen (siehe 3. Behandlungsarm) ▪ Protrusion: Adjustierung der Protrusion nicht möglich ▪ Erreichter Protrusionsgrad: k. A. ▪ Protrusionsintervall: nicht zutreffend ▪ Titrationsperiode: nicht zutreffend 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PAP-Therapie: ▪ 10 Wochen Behandlung ▪ Art der PAP-Therapie: CPAP ▪ Gerät: ARIA LX ▪ Hersteller: Respironics, Atlanta, Georgia, USA ▪ Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie: konservative Maßnahmen (siehe 3. Behandlungsarm) ▪ Titration: nicht zutreffend (voreingestelltes Druckniveau) ▪ Titrationsperiode: nicht zutreffend (voreingestelltes Druckniveau) ▪ einstellbares Druckniveau: k. A. ▪ eingestelltes Druckniveau: k. A. ▪ Maskentypus: k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ konservative Maßnahmen wie in Gruppe 3 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ konservative Maßnahmen wie in Gruppe 3 ▪ konservative Maßnahmen: ▪ 10 Wochen Behandlung ▪ Unterweisung in Maßnahmen zur Gewichtskontrolle und zur allgemeinen Schlafhygiene ▪ Teilnahme der übergewichtigen Patientinnen und Patienten an einem Programm zur Gewichtsreduktion
Phillips 2013	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eingewöhnungsphase 4–6 Wochen in beide Geräte ▪ Art der Schiene: 2-teilig, titrierbar ▪ Schienensystem: Somnodent (SomnoMed Ltd., Sydney, Australia) ▪ Herstellung: individuelle Anfertigung nach Abdrucknahme und Bissnahme bei einer Protrusion um 60 % der maximal möglichen Protrusion ▪ während Akklimatisationsphase stufenweise zunehmende Protrusionseinstellung des Unterkiefers durch die Patientin oder den Patienten bis zur maximalen noch komfortablen Protrusion ▪ Face-to-face und Telefonsupport während der Akklimisationsperiode. ▪ Material: k. A. ▪ Protrusion: initial 60 % der maximalen Protrusion ▪ Erreichter Protrusionsgrad: k. A., die Patienten stellen die Schiene selbst ein ▪ Titrationperiode: 4–6 Wochen 	<p>PAP-Therapie:</p> <p>Eingewöhnungsphase 4 – 6 Wochen in beide Geräte</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hersteller: ResMed Autoset S8 (ResMed, Bella Vista, Australien) ▪ Instruktionen über den Gebrauch des CPAP-Gerätes durch geschulten Therapeuten ▪ Titration: Ursprünglich eingestellt im Auto-CPAP-Modus für das Tragen zu Hause. Manuelle Titration nach 1 Woche. Der Druck wurde auf die 95. Perzentile desjenigen Drucks eingestellt, der die meisten OSA-Ereignisse kontrolliert, da dieses Vorgehen ähnliche Ergebnisse produziere wie eine Titration im Schlaflabor. Nachjustierung um 1–2 cm H₂O, falls OSA weiterhin auftraten. ▪ Face-to-face- und Telefonsupport während der Akklimatisationsperiode. ▪ einstellbares Druckniveau: k. A. ▪ eingestelltes Druckniveau: k. A. ▪ Maskentypus: k. A. ▪ Titrationperiode: 4–6 Wochen

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Randerath 2002	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Schiene wurde während einer Übernacht-PSG getragen. ▪ anschließend 6 Wochen Behandlung ▪ Art der Schiene: 2-teilig ▪ Schienensystem: ▪ Intraoral Sleep Apnea Device (ISAD) (IST, Hinz, Herne, Deutschland) ▪ Die Schiene bestand aus zwei, jeweils für Ober- und Unterkiefer, dünnen thermoplastischen Teilen, die mittels zweier justierbarer vestibulär angebrachter Führungsstangen (Scheu-Dental, Iserlohn, Deutschland) miteinander verbunden waren. ▪ Die Führungsstangen bewirkten eine Vorverlagerung des Unterkiefers mit geringer vertikaler Bisshebung. ▪ Herstellung: ▪ individuelle Anfertigung ▪ Nachdem Abdrücke vom Ober- und Unterkiefer genommen wurden, wurden anhand der mittels George-Gauge-Messlehre erhaltenen Bissnahme der mandibuläre Vorschub und die vertikale Bisshebung bestimmt. ▪ Bei der Montage der Gipsmodelle in den Artikulator wurde die Protrusion auf ca. 2/3 der gemessenen maximalen Protrusion eingestellt. ▪ Material: Acryl ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: k. A. ▪ Protrusion: Beibehaltung der initialen Protrusion von 66 % der maximalen Protrusion während der gesamten Behandlung ▪ erreichter Protrusionsgrad: 66 % der maximalen Protrusion ▪ Protrusionsintervall: nicht zutreffend <p>Titration: nicht zutreffend</p>	<p>PAP-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Schiene wurde während einer Übernacht-PSG getragen. ▪ anschließend 6 Wochen Behandlung ▪ Art der PAP-Therapie: nCPAP ▪ Geräte & Hersteller: ▪ Max II, MAP, Martinsried, Deutschland ▪ Somnotron, Weinmann, Hamburg, Deutschland ▪ Vector, Hoffrichter, Schwerin, Deutschland ▪ Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie: k. A. ▪ Titration: ▪ manuelle Titration ▪ Der Druck wurde schrittweise um 1 cm H₂O/h erhöht, bis respiratorische Störungen minimiert und respiratorisch bedingte Arousals auf ≤ 5/h reduziert waren. ▪ Titrationperiode: k. A. ▪ einstellbares Druckniveau: k. A. ▪ eingestelltes Druckniveau: 7,4 (0,9) cm H₂O (MW [SD]) <p>Maskentypus: k. A.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
Tan 2002	<p>UPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 Monate Behandlung ▪ 2 Wochen Wash-out zwischen den Interventionen <p>Art der Schiene:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die ersten 10 Patientinnen und Patienten wurden mit einer 1-teiligen weichen Schiene behandelt. ▪ Da 2 Patientinnen oder Patienten über unzureichende Mundatmung in der Nacht klagten und die Schiene nicht vertrugen, wurden die restlichen 14 Patientinnen und Patienten mit einer 2-teiligen Schiene behandelt. <p>Schienensystem (1-teilige Schiene):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ maximal komfortable Protrusion ohne seitliche Abweichung und mit minimaler vertikaler Bisshebung beidseitig bukkal eingelassene Röhrchen zur Atmung ▪ zwischen den oberen und unteren Schneidezähnen beidseitige Öffnungen zur nächtlichen Mundatmung ▪ Eine Vorverlagerung des Unterkiefers war durch die Herstellung eines neuen Kieferabdrucks und eine Abänderung der Schiene möglich. <p>Schienensystem (2-teilige Schiene):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Silensor, Erkodent GmbH, Tuttlingen, Deutschland ▪ Der obere und der untere Block waren über bukkal angebrachte Plastik-Riemen verbunden, die im Bereich der oberen Eckzähne und im Bereich der unteren Molare befestigt waren und ein leichtes Öffnen des Mundes während des Schlafs ermöglichten. ▪ Die Ausrichtung der Riemen bewirkte beim Öffnen des Mundes einen weiteren Vorschub des Unterkiefers, wodurch eine Beeinträchtigung des Atemwegs unterbunden wurde. ▪ Der Grad der Protrusion ließ sich einfach mittels Austauschs der Riemen durch kürzere einstellen. Insgesamt lagen die Riemen in 4 unterschiedlichen Längen vor. 	<p>PAP-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übernacht-PSG zu Beginn der PAP-Therapie zur Bestimmung des optimalen Atemwegsdrucks zur kompletten Ausschaltung der OSA ▪ 2 Monate Behandlung ▪ 2 Wochen Wash-out zwischen den Interventionen <p>Art der PAP-Therapie: nCPAP</p> <p>Geräte & Hersteller:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ REM Star Choice, Respironics Inc., Medic-Aid, West Sussex, Großbritannien ▪ Sullivan Elite, Resmed UK Ltd., Abingdon, Großbritannien <p>Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unterweisung vor der Behandlung ▪ Die Patientinnen und Patienten wurden angewiesen, bei Problemen das Schlaflabor zu kontaktieren. ▪ Routine-Termine im Schlaflabor nach 2 und 6 Wochen ▪ Ein Kortikoid-haltiges Nasenspray wurde verschrieben, welches die Patientinnen und Patienten bei verstopfter Nase anwenden sollten. <p>Titration: individuelle Titration</p> <p>Titrationsperiode: während Übernacht-Schlafstudie</p> <p>einstellbares Druckniveau: k. A.</p> <p>eingestelltes Druckniveau: k. A.</p> <p>Maskentypus: Nasal-Maske</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Herstellung: Es wurden Abdrücke und ein laterales Röntgenbild vom Schädel angefertigt. ▪ Material (1-teilige Schiene): eine aus weichem Material bestehende, vakuumgeformte, einfach und günstig zu produzierende Schiene, auf der 4 mm dicke Ethyl-Vinyl-Acetat-Zuschnitte angebracht wurden ▪ Material (2-teilige Schiene): halbstarres Material ▪ Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Patientinnen und Patienten wurden angewiesen, bei unvorhersehbaren Problemen oder bei einer gebrochenen Schiene die Klinikärztin oder den Klinikarzt zu kontaktieren. ▪ Klinik-Besuche nach 2 und 6 Wochen nach Behandlungsbeginn ▪ Protrusion (1-teilige Schiene): initiale mandibuläre Protrusion mit 75 % der maximalen Protrusion ▪ Protrusion (2-teilige Schiene): k. A. ▪ Erreichter Protrusionsgrad: k. A. ▪ Protrusionsintervall: k. A. ▪ Titrationperiode: Jegliche Anpassungen der Schiene wurden 2 Wochen nach Behandlungsbeginn vorgenommen. 	

A3.3.1.2 Angaben zur Operationalisierung extrahierter Endpunkte

In der folgenden Tabelle 54 werden die Operationalisierungen aller Endpunkte dargestellt, die in Fragestellung 2 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind und extrahiert wurden.

Tabelle 54: Operationalisierung von in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkten (Fragestellung 2)

Studie	Endpunkte											
	Mortalität	Morbidität									LQ	
	Gesamtmortalität/ Gesamtüberleben	Schlafqualität	Tagesschläfrigkeit	kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz)	kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)	depressive Symptomatik	Angstsymptomatik	psychische Symptome	somatische Symptome	kardiovaskuläre Morbidität	gesundheitsbezogene Lebensqualität (Instrument)	Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ)
Aarab 2011	-	-	ESS	-	-	-	-	SCL-90-R	-	-	-	-
Arya 2014	-	BQ	BQ	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Banhiran 2018	-	-	ESS	-	-	-	-	-	-	-	-	FOSQ
Barnes 2004	-	-	ESS	PVT	Trail Making Test B	BDI	-	POMS	-	-	SF-36	FOSQ
					Zahlen- spanne rückwärts							
					FAS-Test / COWAT							
					PASAT 1,2							
					PASAT 2,4							

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Operationalisierung von in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkten (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Endpunkte											
	Mortalität		Morbidität								LQ	
	Gesamtmortalität/ Gesamtüberleben	Schlafqualität	Tagesschläfrigkeit	kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz)	kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)	depressive Symptomatik	Angstsymptomatik	psychische Symptome	somatische Symptome	kardiovaskuläre Morbidität	gesundheitsbezogene Lebensqualität (Instrument)	Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ)
Dal-Fabbro 2014	-	-	ESS	-	-	-	-	-	-	-	-	-
El-Solh 2017	-	PSQI	ESS	-	-	-	-	-	-	-	SF-36	-
Engleman 2002	-	-	ESS	SteerClear (Fahr- simulator)	Trail Making Test B	HADS	HADS	-	-	-	SF-36	FOSQ
					PASAT 2							
Ferguson 1996	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ferguson 1997	-	-	ESS	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gagnadoux 2009	-	-	ESS	-	Trail Making Test B	-	-	-	-	-	NHP	-
Glos 2016	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hoekema 2006	-	-	ESS	-	-	HADS	HADS	-	-	-	SF-36	FOSQ
Lam 2007	-	-	ESS	-	-	-	-	-	-	-	SF-36	-

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Operationalisierung von in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkten (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Endpunkte											
	Mortalität		Morbidität								LQ	
	Gesamtmortalität/ Gesamtüberleben	Schlafqualität	Tagesschläfrigkeit	kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz)	kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)	depressive Symptomatik	Angstsymptomatik	psychische Symptome	somatische Symptome	kardiovaskuläre Morbidität	gesundheitsbezogene Lebensqualität (Instrument)	Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ)
Phillips 2013	-	-	ESS	AusEd (Fahr- simulator)	-	-	-	-	-	-	SF-36	FOSQ
Randerath 2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tan 2002	-	-	ESS	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-: keine Daten extrahiert												
BDI: Beck Depression Inventory; BQ: Berlin Questionnaire for Sleep Apnea; COWAT: controlled oral word association task; ESS: Epworth Sleepiness Scale; FOSQ: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; NHP: Nottingham Health Profile; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Task; POMS: Profile of Mood States; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index (Pittsburgh Schlafqualitätsindex); PVT: Psychomotor Vigilance Test; SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey												

A3.3.1.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 55 dargestellt.

Tabelle 55: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
Aarab 2011	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Arya 2014	ja	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Banhiran 2018	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Barnes 2004	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Dal-Fabbro 2014	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
El-Solh 2017	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Engleman 2002	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Ferguson 1996	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Ferguson 1997	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Gagnadoux 2009	unklar	ja	nein	nein	unklar	ja	hoch
Hoekema 2006	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Lam 2007	ja	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Phillips 2013	ja	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Tan 2002	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
n. b.: nicht bewertet							

A3.3.2 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.2.1 Endpunkt Gesamtmortalität bzw. Gesamtüberleben

Für die Gesamtmortalität bzw. das Gesamtüberleben lagen keine verwertbaren Ergebnisse vor.

A3.3.2.2 Endpunkt Tagesschläfrigkeit

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Tagesschläfrigkeit

In der folgenden Tabelle 56 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Tagesschläfrigkeit dargestellt.

Tabelle 56: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Tagesschläfrigkeit (Fragestellung 2)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Aarab 2011 ^a	niedrig	nein	ja / nein ^b	ja	ja	hoch
Arya 2014 ^c	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Banhiran 2018 ^a	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
Barnes 2004 ^a	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Dal-Fabbro 2014 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
El-Solh 2017 ^a	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
Engleman 2002 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Ferguson 1997 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Gagnadoux 2009 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Hoekema 2006 ^a	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Lam 2007 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Phillips 2013 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Tan 2002 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
a: Epworth Sleepiness Scale (ESS) b: ja für 6-Monats-Daten, nein für 12-Monats-Daten cb: Berlin Questionnaire for Sleep Apnea – Einzelfrage zur Tagesmüdigkeit ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet						

Ergebnisse zu Tagesschläfrigkeit

Tagesschläfrigkeit – ESS

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie werden in Tabelle 57 die Ergebnisse für die ESS der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist in der Abbildung 32 dargestellt.

Tabelle 57: Ergebnisse zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 2)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. PAP-Therapie										
ESS (Wertebereich 0–24, höhere Werte zeigen höhere Tagesschläfrigkeit an)										
Aarab 2011 (Parallel)										
6 Monate										
UPS	20	12	5,7	k. A.	k. A.	1,6	4,2	–0,9 ^c	[–2,8; 1,0] ^c	0,367 ^c
nCPAP	18	11,0	4,3	k. A.	k. A.	1,2	4,9			
12 Monate										
UPS	17	12	5,7	k. A.	k. A.	4,8	5,1	–0,9 ^c	[–2,8; 1,0] ^c	0,367 ^c
nCPAP	16	11,0	4,3	k. A.	k. A.	3,6	5,0			
Banhiran 2018 (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS	43	k. A. ^d	k. A. ^e	8,49	0,70 ^f	k. A.	k. A.	1,26 ^{g, h}	[0,05; 2,47] ^h	0,41
CPAP	43	k. A. ⁱ	k. A. ^j	7,23	0,63 ^f	k. A.	k. A.			
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^k	10,7	0,4 ^l	9,2	0,4 ^l	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP				9,2	0,4 ^l	k. A.	k. A.			
Dal-Fabbro 2014 (Cross-over)										
1 Monat										
UPS	29	11,3	1,0	10,1	0,9 ^l	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP				9,7	0,8 ^l	k. A.	k. A.			
El-Solh 2017 (Cross-over)										
Nach 12 Wochen										
UPS	35 ^m	11,8	5,6	k. A.	k. A.	2,3	[1,11; 3,45] ⁿ	k. A.	k. A.	k. A.
CPAP	35 ^m			k. A.	k. A.	1,6	[0,59; 2,68] ⁿ			
Engleman 2002 (Cross-over)										
6–8 Wochen^o										
UPS	48	14	4	12	5	k. A.	k. A.	0,57 ^p	k. A.	< 0,001
CPAP				8	5	k. A.	k. A.			
Ferguson 1997 (Cross-over)										
4 Monate										
UPS	20 ^q	10,3	3,1	4,7	2,6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
nCPAP	20 ^q	11,0	3,8	5,1	3,3	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Ergebnisse zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 2)
(Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Gagnadoux 2009 (Cross-over)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	56	10,6	4,5	7,7	4,0	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP				8,2	3,9	k. A.	k. A.			
Hoekema 2006 (Parallel)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	51	13	6	7 ^r	[2; 10] ^s	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,53
CPAP	52	14	6	6 ^r	[4; 12,0] ^s	k. A.	k. A.			
Lam 2007 (Parallel)^t										
<i>10 Wochen</i>										
UPS	34	12	1 ^l	9	1 ^l	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05
CPAP	34	12	1 ^l	7	1 ^l	k. A.	k. A.			
Phillips 2013 (Cross-over)										
<i>4 Wochen</i>										
UPS	108 ^u	9,1	4,2	7,2	0,4 ^l	1,9	[1,4; 2,5] ⁿ	-0,31 ^g	[-0,9; 0,2] ^g	n. s.
CPAP				7,5	0,4 ^l	1,6	[1,0; 2,2] ⁿ			
Tan 2002 (Cross-over)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	24	13,4	4,6	9,0	5,1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
nCPAP				8,1	4,1	k. A.	k. A.			

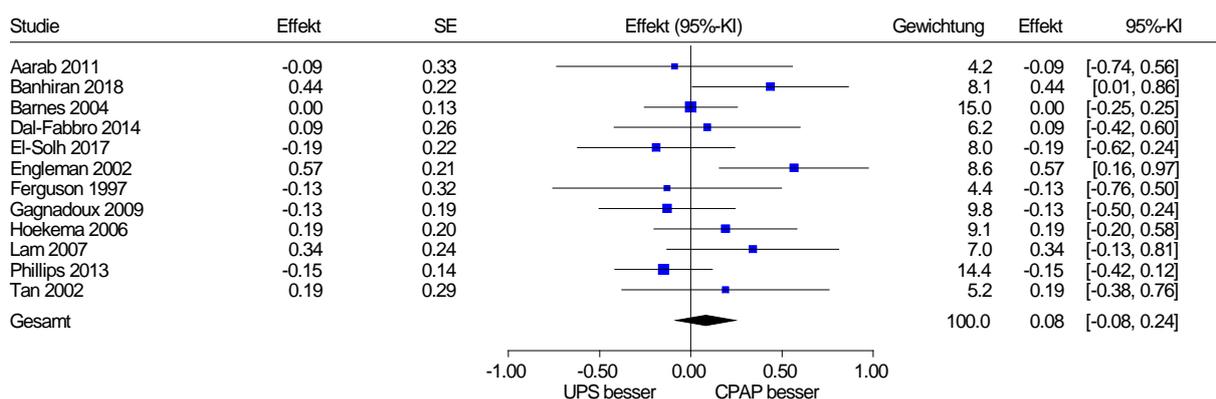
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung
c: Geschätzt mittels GEE-Modells über alle Beobachtungszeitpunkte hinweg (6, 12 und 18 Monate), adjustiert für Baselinewert und Body-Mass-Index.
d: 9,9 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge UPS – CPAP
e: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 4,8 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge UPS – CPAP
f: Varianzmaß unklar, Annahme Standardfehler
g: Vorzeichenumkehr, da im Bericht UPS minus CPAP gerechnet wird, in der Studie jedoch CPAP minus UPS
h: geschätzt mittels Varianzanalyse für Messwiederholungen
i: 12,4 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge CPAP – UPS

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Ergebnisse zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 2)
(Fortsetzung)

j: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 5,0 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge CPAP – UPS
 k: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Drop-outs werden mit 18 % angegeben, fehlende Werte wurden in der ITT-Auswertung durch ein iteratives Maximum-Likelihood-Verfahren ersetzt.
 l: Standardfehler
 m: Observed cases, randomisiert waren 42 Personen.
 n: 95 %-KI
 o: Bei 4 Patientinnen und Patienten wurden schon nach 1 Monat die Ergebnisse zum jeweiligen Therapieende erhoben. Dies geschah bei 3 Personen in Bezug auf die UPS-Therapie und bei 1 Person in Bezug auf die CPAP-Therapie.
 p: standardisierte Differenz (Score Differenz/SD der Score Differenz)
 q: observed cases
 r: Median
 s: Interquartilsabstand
 t: 3-armige Studie (UPS, CPAP, keine Behandlung). In allen 3 Gruppen fanden (zusätzlich) konservative Maßnahmen statt mit Anweisungen zur Schlafhygiene und Kursen zur Gewichtsreduktion für die übergewichtigen Patientinnen und Patienten.
 u: Erfasst wurden nur die 108 Personen, die bis zum Ende an der Studie teilgenommen hatten („Completers“). Randomisiert waren 126 Personen.
 CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ESS: Epworth Sleepiness Scale; GEE: generalized estimation equations; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; nCPAP: nasal Continuous positive Airway Pressure (nasaler kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); n. s.: nicht signifikant; PAP: Positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 ESS
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)



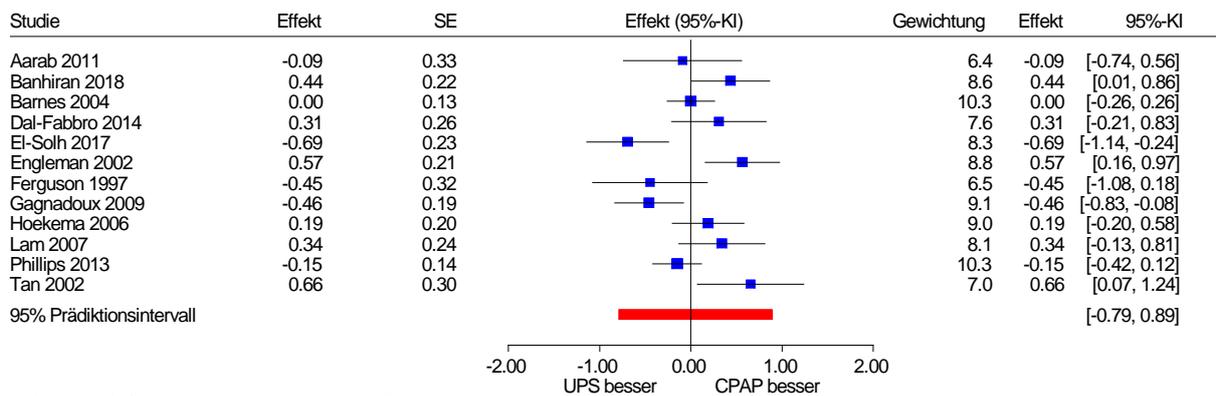
Heterogenität: $Q=16.28$, $df=11$, $p=0.131$, $I^2=32.4\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.12, $p=0.288$, Tau(Paule-Mandel)=0.137

Abbildung 32: ESS Gesamtanalyse; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

Prüfung auf Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie bezüglich ESS

Die metaanalytischen Zusammenfassungen der beiden Sensitivitätsanalysen der Ergebnisse zu ESS bezüglich der Prüfung auf Nichtunterlegenheit sind in Abbildung 33 und Abbildung 34 dargestellt.

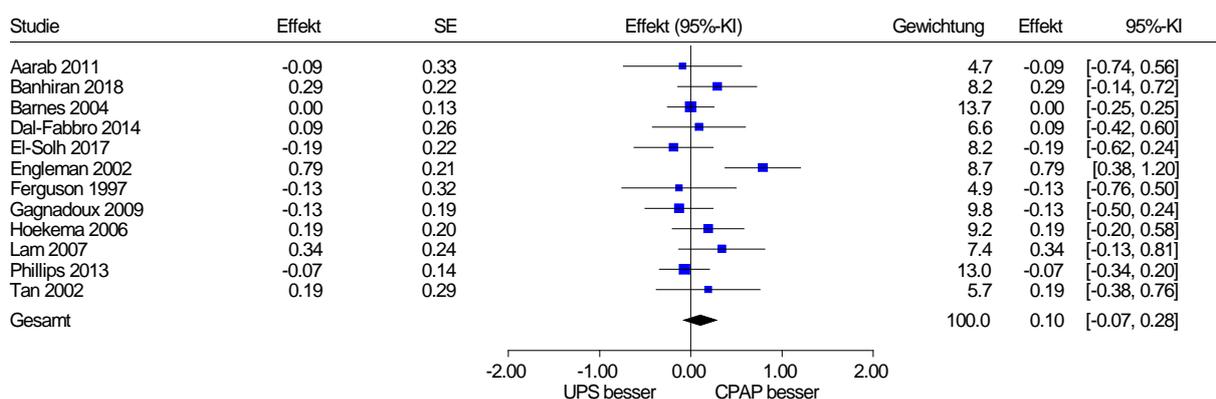
UPS vs. CPAP - Cross-over Studien mit Berücksichtigung der Abhängigkeit, angenommene Korrelation 0,85
 ESS, angenommene Korrelation 0,85
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.) (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: Q=38.51, df=11, p<0.001, I²=71.4%

Abbildung 33: ESS Gesamtanalyse – Sensitivitätsanalyse. Cross-over-Studien mit Berücksichtigung der Abhängigkeit, wo vorhanden. Bei Cross-over-Studien ohne Berücksichtigung der Abhängigkeit wurde eine Korrelation von 0,85 angenommen. Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ohne Berücksichtigung der Abhängigkeit
 ESS
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: Q=18.90, df=11, p=0.063, I²=41.8%
 Gesamteffekt: Z Score=1.29, p=0.223, Tau(Paule-Mandel)=0.174

Abbildung 34: ESS Gesamtanalyse – Sensitivitätsanalyse. Cross-over-Studien ohne Berücksichtigung der Abhängigkeit selbst bei Studien, bei denen dies ursprünglich von den Studienautoren durchgeführt worden war oder möglich war. Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)

Subgruppenanalysen bezüglich des Schientyps

Die metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenanalyse ist in Abbildung 35 dargestellt.

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 ESS - Subgruppenanalyse Schientyp
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

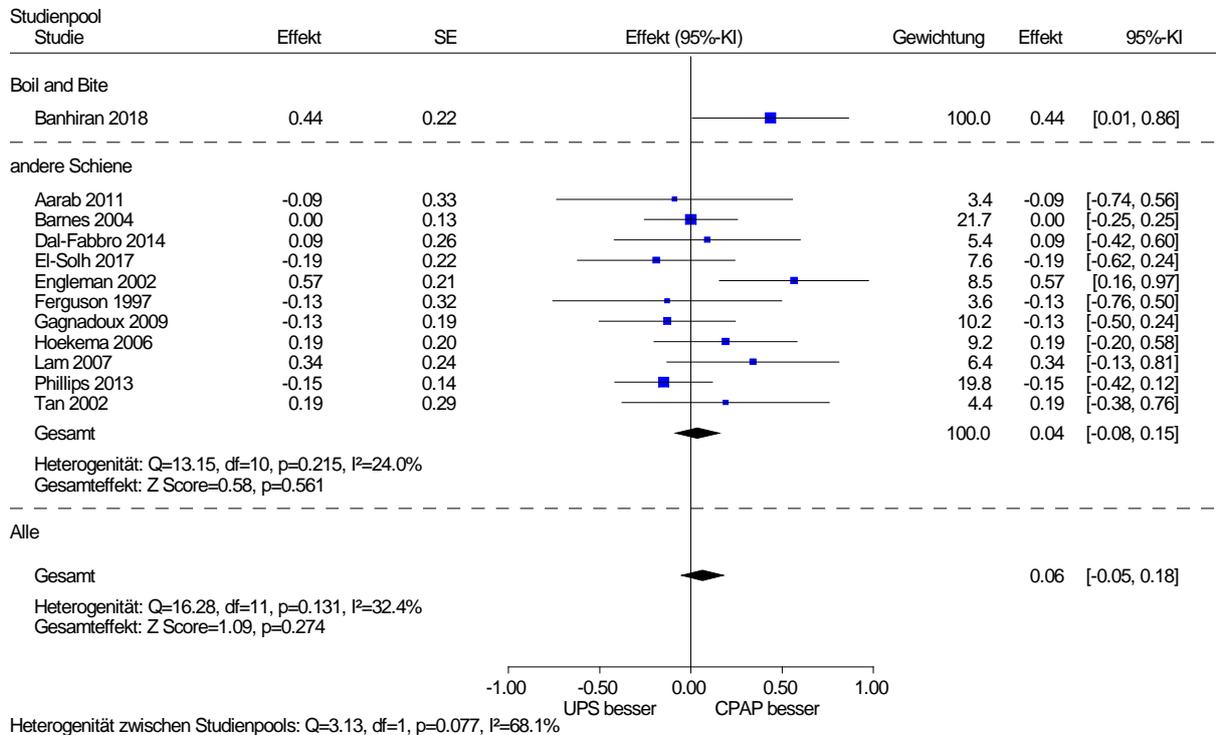


Abbildung 35: ESS – Subgruppenanalyse bezüglich des Schientyps (Fragestellung 2)

Subgruppenanalyse bezüglich des Schweregrads der OSA

Die metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenanalyse ist in Abbildung 36 dargestellt.

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 ESS - Subgruppenanalyse Schweregrad
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

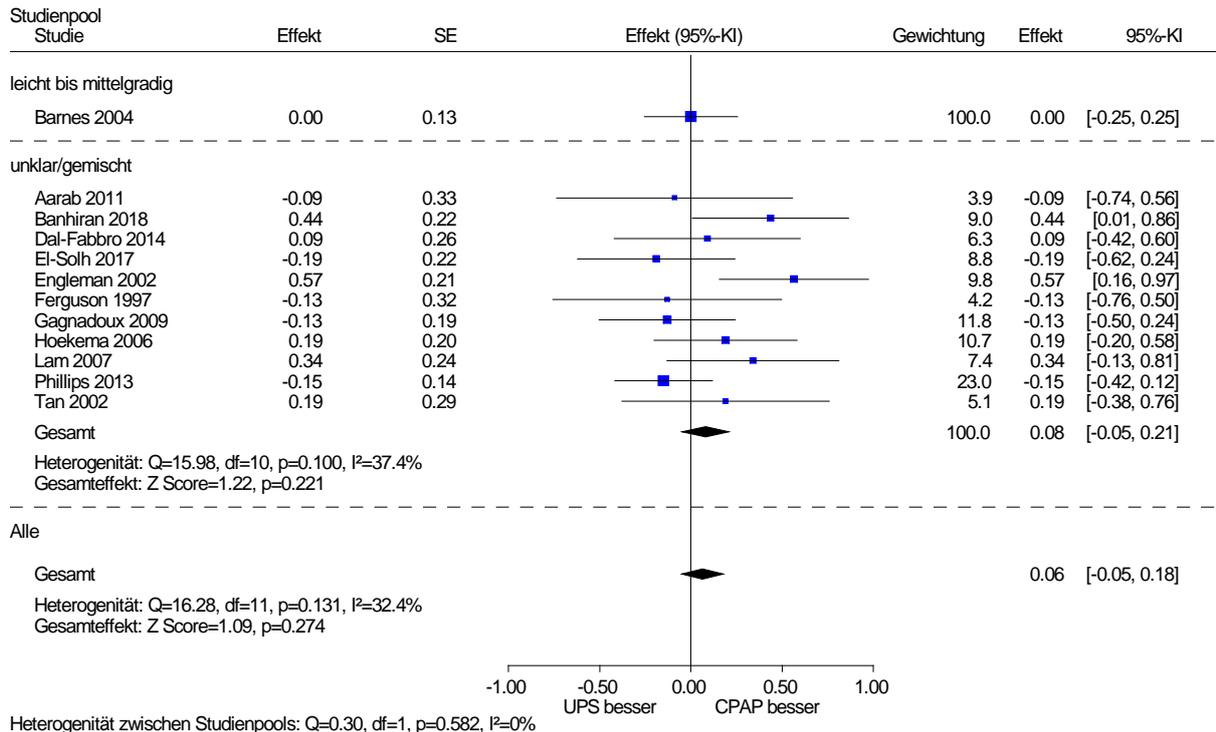


Abbildung 36: ESS – Subgruppenanalyse bezüglich des Schweregrads der OSA (Fragestellung 2)

Tagesschläfrigkeit – Berlin Questionnaire for Sleep Apnea: Einzelfrage zur Tagesmüdigkeit

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie werden in Tabelle 58 die Ergebnisse bezüglich der Tagesschläfrigkeit – BQ der Studie mit verwertbaren Daten dargestellt.

Tabelle 58: Ergebnisse zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – Berlin Questionnaire for Sleep Apnea; Frage Tagesmüdigkeit (Fragestellung 2)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. PAP-Therapie										
Berlin Questionnaire for Sleep Apnea – Tagesmüdigkeit (Wertebereich 1–4, höhere Werte zeigen eine stärker ausgeprägte Symptomatik an)^c										
Arya 2014 (Parallel)										
4–6 Wochen										
UPS	16	3,13	0,64	1,25	0,46	1,88	0,35	-0,5	[-0,82; -0,18]	0,003 ^c
CPAP	16	3,63	0,52	1,25	0,46	2,38	0,52			
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c: In der Studienpublikation wurde angegeben, dass eine Antwortskala von 1–4 verwendet wurde. Im BQ sind für die entsprechende Frage jedoch 5 Antwortoptionen vorhanden. Da die Frage hier als Einzelfrage ausgewertet wird, wird dies nicht als problematisch angesehen.</p> <p>d: eigene Berechnung (Effekt, KI und p-Wert) aus Angaben zu Änderungen im Studienverlauf</p> <p>CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PAP: positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus</p>										

A3.3.2.3 Endpunkt Schlafqualität

In Tabelle 59 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Schlafqualität dargestellt.

Tabelle 59: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Schlafqualität (Fragestellung 2)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Arya 2014 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
El-Solh 2017 ^a	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

a: Berlin Questionnaire for Sleep Apnea – Einzelfrage Müdigkeit bei Erwachen
b: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) – Komponente 1 (subjektive Schlafqualität) und Komponente 5 (Schlafstörungen)
ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zur Schlafqualität

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie werden in Tabelle 61 die Ergebnisse bezüglich der Schlafqualität der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt.

Tabelle 60: Ergebnisse Endpunkt Schlafqualität – Berlin Questionnaire for Sleep Apnea, Einzelfrage Müdigkeit bei Erwachsenen (Fragestellung 2)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. PAP-Therapie										
Berlin Questionnaire for Sleep Apnea – Müdigkeit bei Erwachsenen (Wertebereich 1–4, höhere Werte zeigen eine stärker ausgeprägte Symptomatik an)^c										
Arya 2014 (Parallel)										
4–6 Wochen										
UPS	16	3,25	0,71	1,5	0,53	1,75	0,71	-0,25	[-0,61; 0,11]	0,169 ^c
CPAP	16	3,38	0,52	1,38	0,52	2,0	0,00			
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c: in der Studienpublikation wurde angegeben, dass eine Antwortskala von 1–4 verwendet wurde. Im BQ sind für die entsprechende Frage jedoch 5 Antwortoptionen vorhanden. Da die Frage hier als Einzelfrage ausgewertet wird, wird dies nicht als problematisch angesehen.</p> <p>d: eigene Berechnung (Effekt, KI und p-Wert) aus Angaben zu Änderungen im Studienverlauf.</p> <p>CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PAP: positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus</p>										

Tabelle 61: Ergebnisse Endpunkt Schlafqualität – Pittsburgh Sleep Quality Index, Komponenten subjektive Schlafqualität und Schlafstörungen (Fragestellung 2)

Vergleich Instrument Studie	N ^a	Werte Studien- beginn		Werte Studien- ende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz ^b	[95 %-KI]	p-Wert
Vergleich UPS vs. PAP-Therapie										
PSQI – subjektive Schlafqualität (Komponente 1)										
El-Solh 2017 (Cross-over)										
<i>Nach 12 Wochen</i>										
UPS	35 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-0,13	[-0,61; 0,34]	0,56
CPAP	35 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
PSQI – Schlafstörungen (Komponente 5)										
El-Solh 2017 (Cross-over)										
<i>Nach 12 Wochen</i>										
UPS	35 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-0,13	[-0,51; 0,26]	0,49
CPAP	35 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Negative Werte favorisieren die UPS gegenüber CPAP. c: observed Cases, randomisiert waren 42 Personen. ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung										

A3.3.2.4 Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz)

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Leistungsfähigkeit (Vigilanz)

In Tabelle 62 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz) dargestellt.

Tabelle 62: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) (Fragestellung 2)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Barnes 2004 ^a	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Engleman 2002 ^b	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Phillips 2013 ^c	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
a: Psychomotor Vigilance Test (PVT) b: SteerClear c: AusEd Driving ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet						

Ergebnisse zu kognitiver Leistungsfähigkeit (Vigilanz)

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie werden in Tabelle 63, Tabelle 64 und Tabelle 65 die Ergebnisse für die kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytischen Zusammenfassungen sind in Abbildung 37 und Abbildung 38 dargestellt.

Tabelle 63: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – Psychomotor Vigilance Test (Fragestellung 2)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SE	MW	SE	MW	SE	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<i>Auswertungszeitpunkt</i>										
UPS vs. PAP-Therapie										
PVT – Auslassungsfehler^b (durchschnittliche Anzahl, höhere Werte zeigen eine schlechtere Vigilanz an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^c	2,5	0,3	2,2	0,2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP				2,1	0,2	k. A.	k. A.			
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: In der Studienpublikation bezeichnet als „lapses“ und definiert als Anzahl der Reaktionen mit einer Reaktionszeit > 500 ms.</p> <p>c: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Drop-outs werden mit 18 % angegeben, fehlende Werte wurden in der ITT-Auswertung durch ein iteratives Maximum-Likelihood-Verfahren ersetzt.</p> <p>CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; n. s.: nicht signifikant; PAP: positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); PVT: Psychomotor Vigilance Test; SE: Standardfehler; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus</p>										

Tabelle 64: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – SteerClear (Fragestellung 2)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<i>Auswertungszeitpunkt</i>										
UPS vs. PAP-Therapie										
SteerClear – Auslassungsfehler^b (durchschnittliche Anzahl, höhere Werte zeigen eine schlechtere Vigilanz an)										
Engleman 2002 (Cross-over)										
6–8 Wochen^c										
UPS	48 ^d	k. A.	k. A.	50	44	k. A.	k. A.	0,03 ^e	k. A.	0,266
CPAP				49	60	k. A.	k. A.			
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: In der Studienpublikation bezeichnet als „cows hit“.</p> <p>c: 4 Personen wurden schon nach ca. 1 Monat untersucht.</p> <p>d: Auswertung laut Studie gemäß ITT-Prinzip; von 51 randomisierten Personen waren 3 Personen Lost to Follow-up.</p> <p>e: standardisierte Differenz (Score Differenz/SD der Score Differenz).</p> <p>CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PAP: positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus</p>										

Tabelle 65: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – AusEd Driving (Fragestellung 2)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SE	MW	SE	MW	[95 %-KI]	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. PAP-Therapie										
AusEd Driving – Auslassungsfehler 1^c (durchschnittliche Anzahl, durchschnittliche Anzahl, höhere Werte zeigen eine schlechtere Vigilanz an)										
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				0,26	0,12	-0,11	[-0,34; 0,13]			
CPAP	108 ^d	0,16	0,06	0,32	0,15	-0,16	[-0,47; 0,15]	-0,06 ^e	[-1,8; 0,06]	n. s.
AusEd Driving – Auslassungsfehler 2^f (durchschnittliche Anzahl, höhere Werte zeigen eine schlechtere Vigilanz an)										
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				0,14	0,04	0,12	[-0,04; 0,27]			
CPAP	108 ^d	0,25	0,09	0,22	0,06	0,03	[-0,13; 0,19]	-0,1 ^e	[-0,24; 0,04]	n. s.
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c: In der Studienpublikation bezeichnet als „Lapses“ (keine genaue Zuordnung zu den Variablen des AusEd-Tests möglich, es ist jedoch anzunehmen, dass es sich um eine der Auslassungsfehlerarten handelt).</p> <p>d: Erfasst sind hier nur die Personen, die die Studie beendet hatten („Completers“). Randomisiert waren 126 Personen.</p> <p>e: Vorzeichenumkehr, da im Bericht UPS minus CPAP gerechnet wird, in der Studie jedoch CPAP minus UPS</p> <p>f: In der Studienpublikation bezeichnet als „Crashes“ (keine genaue Zuordnung zu den Variablen des AusEd-Tests möglich, es ist jedoch anzunehmen, dass es sich um eine der Auslassungsfehlerarten handelt).</p> <p>CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; n. s.: nicht signifikant; PAP: positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); SE: Standardfehler; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus</p>										

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 AusED/PVT/SteerClear - Auslassungsfehler 1

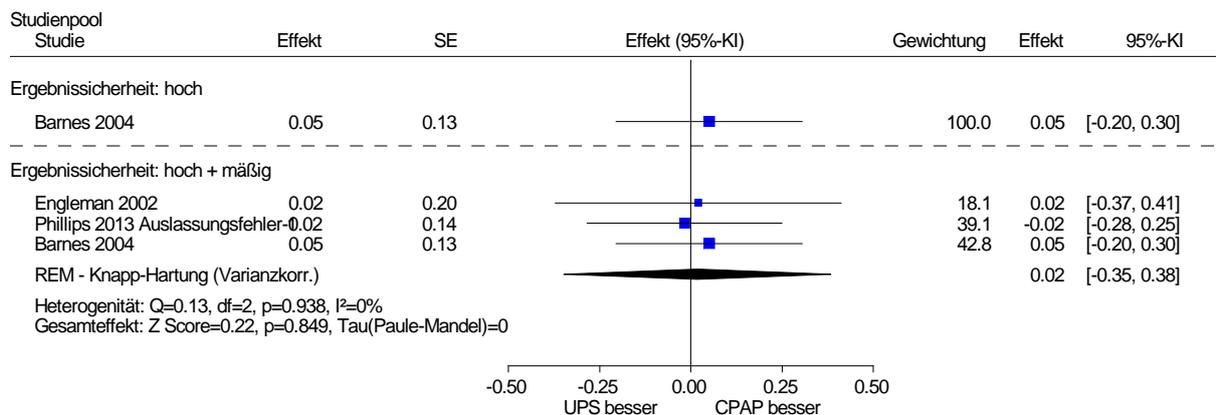


Abbildung 37: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) mit Phillips 2013 „Lapses“; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 AusED/PVT/SteerClear - Auslassungsfehler 2
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

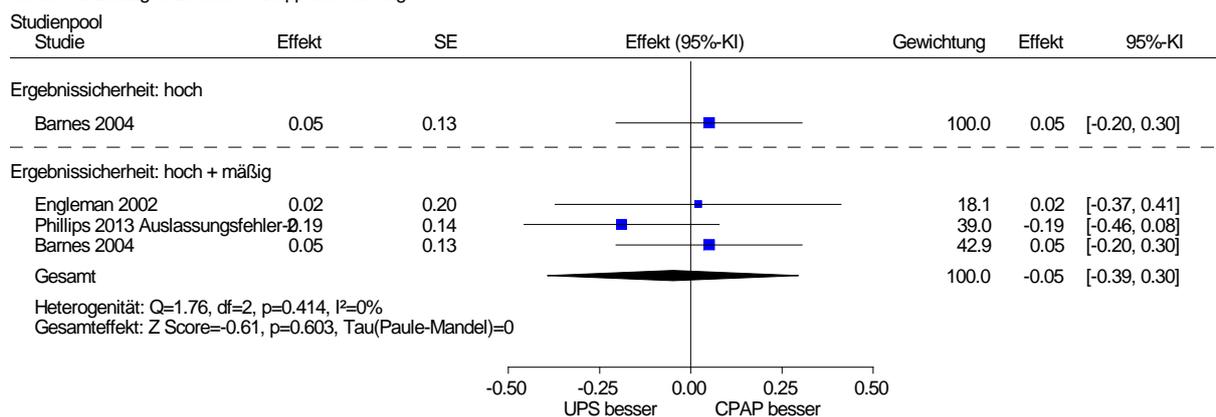


Abbildung 38: Kognitive Leistungsfähigkeit – Vigilanz mit Phillips 2013 „Crashes“; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)

A3.3.2.5 Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu kognitiver Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)

In Tabelle 66 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) dargestellt.

Tabelle 66: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 2)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Barnes 2004 ^a	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Engleman 2002 ^b	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Gagnadoux 2009 ^c	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a: Trail Making Test B, FAS-Test / COWAT, PASAT 1.2, PASAT 2.4, Zahlenspanne rückwärts
b: Trail Making Test B, PASAT 2s correct Summe korrekter Antworten
c: Trail Making Test B
COWAT: Controlled Oral Word Association Test; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Task; s: Sekunden

Ergebnisse zu kognitiver Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie werden in Tabelle 67 die Ergebnisse für die kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytischen Zusammenfassungen sind in Abbildung 39 und Abbildung 40 dargestellt.

Tabelle 67: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 2)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. PAP-Therapie										
Trail Making Test B (Zeit in Sekunden bis zur Lösung der Aufgabe, höhere Werte zeigen eine schlechtere Leistung an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^b	85,9	4,4 ^c	76,0	3,7 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP				73,3	3,3 ^c	k. A.	k. A.			
Engleman 2002 (Cross-over)										
6–8 Wochen										
UPS	48 ^d	k. A.	k. A.	64	28	k. A.	k. A.	0,27 ^e	k. A.	0,106
CPAP				59	21	k. A.	k. A.			
Gagnadoux 2009 (Cross-over)										
2 Monate										
UPS	56	79,3	26,2	73,4	33,0	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
CPAP				68,5	22,2	k. A.	k. A.			
Zahlenspanne rückwärts (keine explizite Angabe der Auswertungsart, vermutlich Zahlenspannenlänge, höhere Werte zeigen eine bessere Leistung an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^b	4,4	0,1 ^c	4,6	0,1 ^c	k. A.	k. A.	0	[-0,28; 0,28;]	> 0,999 ^f
CPAP				4,6	0,1 ^c	k. A.	k. A.			
FAS-Test / COWAT (Anzahl produzierter Wörter mit vorgegebenem Anfangsbuchstaben, höhere Werte zeigen eine bessere Leistung an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^b	43,2	1,1 ^c	46,3	1,1 ^c	k. A.	k. A.	-0,2	[-3,41; 3,01]	0,902 ^f
CPAP				46,5	1,2 ^c	k. A.	k. A.			
PASAT										
PASAT 1.2 Zeit pro Antwort in Sekunden^g (höhere Werte zeigen eine schlechtere Leistung an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^b	3,4	0,2 ^c	2,6	0,03 ^c	k. A.	k. A.	-0,3	[-0,51; -0,09]	0,004 ^f
CPAP				2,9	0,1 ^c	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 67: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
PASAT 2.4 Zeit pro Antwort in Sekunden^h (höhere Werte zeigen eine schlechtere Leistung an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^b	4,2	0,2 ^c	3,7	0,1 ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP				3,8	0,2 ^c	k. A.	k. A.			
PASAT 2s Summe korrekter Antwortenⁱ (Wertebereich 0–60, höhere Werte zeigen eine bessere Leistung an)										
Engleman 2002 (Cross-over)										
6–8 Wochen										
UPS				39	10	k. A.	k. A.			
CPAP	48 ^d	k. A.	k. A.	40	11	k. A.	k. A.	0,25 ^e	k. A.	0,064
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Drop-outs werden mit 18 % angegeben, fehlende Werte wurden in der ITT-Auswertung durch ein iteratives Maximum-Likelihood-Verfahren ersetzt.</p> <p>c: Standardfehler</p> <p>d: Auswertung laut Studie gemäß ITT-Prinzip; von 51 randomisierten Personen waren 3 Personen Lost to Follow-up.</p> <p>e: standardisierte Differenz (Score Differenz/SD der Score Differenz).</p> <p>f: Effekt, KI und p-Wert: eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>g: „PASAT“ mit einem Interstimulusintervall von 1,2 s; es bleibt unklar, welche Version des PASAT verwendet wurde.</p> <p>h: „PASAT mit einem Interstimulusintervall von 2,4 s; es bleibt unklar, welche Version des PASAT verwendet wurde.</p> <p>i: „PASAT mit einem Interstimulusintervall von 2,0 s; in der Studienpublikation wird die Variable bezeichnet als „PASAT 2s correct“; es wurde eine 61-Item-Version des PASAT verwendet.</p> <p>COWAT: controlled oral word association task; CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PAP: positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); PASAT: Paced Auditory Serial Addition Task; s: Sekunden; SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus</p>										

Tabelle 68: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: depressive Symptomatik (Fragestellung 2)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Barnes 2004 ^a	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Engleman 2002 ^b	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Hoekema 2006 ^b	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

a: BDI: Beck Depression Inventory (BDI)
 b: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
 ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zur depressiven Symptomatik

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie werden in Tabelle 69 und Tabelle 70 die Ergebnisse für die depressive Symptomatik der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist in Abbildung 41 dargestellt.

Tabelle 69: Ergebnisse zum Endpunkt depressive Symptomatik – Beck Depression Inventory (Fragestellung 2)

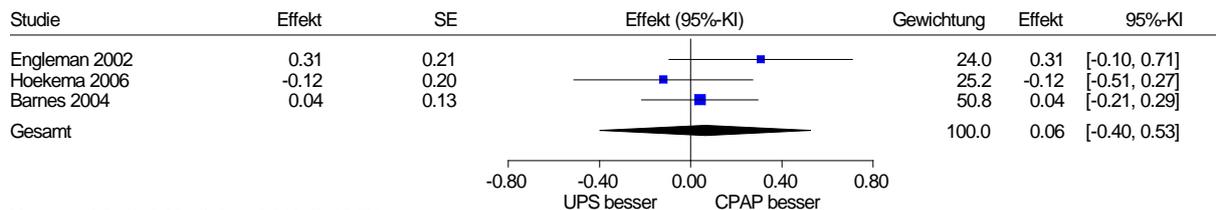
Vergleich Instrument Studie (Design)	N	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SE	MW	SE	MW	SE	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Auswertungszeitpunkt										
UPS vs. PAP-Therapie										
BDI Gesamtscore (Wertebereich 0–63, höhere Werte zeigen eine stärker ausgeprägte Symptomatik an)										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^a	9,2	0,5	6,9	0,5	k. A.	k. A.	0,2 ^b	[-1,19; 1,59] ^b	0,778 ^b
CPAP				6,7	0,5	k. A.	k. A.			

a: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Drop-outs werden mit 18 % angegeben, fehlende Werte wurden in der ITT-Auswertung durch ein iteratives Maximum-Likelihood-Verfahren ersetzt.
 b: Effekt, KI und p-Wert: eigene Berechnung (t-Test)
 BDI: Beck Depression Inventory; CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PAP: Positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); SE: Standardfehler; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus

Tabelle 70: Ergebnisse zu den Endpunkten depressive Symptomatik und Angstsymptomatik – Hospital Anxiety and Depression Scale (Fragestellung 2)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Auswertungszeitpunkt										
UPS vs. PAP-Therapie										
HADS (Wertebereich Subskalen 0–21, höhere Werte zeigen eine stärker ausgeprägte Symptomatik an)										
Engleman 2002 (Cross-over)										
HADS Subskala Angst										
6–8 Wochen										
UPS	48 ^b	k. A.	k. A.	6	4	k. A.	k. A.	0,05 ^c	k. A.	0,160
CPAP				6	6	k. A.	k. A.			
HADS Subskala Depression										
6–8 Wochen										
UPS	48 ^b	k. A.	k. A.	5	5	k. A.	k. A.	0,31 ^c	k. A.	0,064
CPAP				4	3	k. A.	k. A.			
Hoekema 2006 (Parallel)										
HADS – Subskala Angst										
2 Monate										
UPS	49 ^d	5,6	3,8	4,5	3,5	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,81
CPAP	50 ^d	5,4	3,6	4,3	3,4	k. A.	k. A.			
HADS – Subskala Depression										
2 Monate										
UPS	49 ^d	5,8	3,8	3,8	3,7	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,25
CPAP	50 ^d	7,1	4,3	4,8	4,5	k. A.	k. A.			
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Auswertung laut Studie gemäß ITT-Prinzip; von 51 randomisierten Personen waren 3 Personen Lost to Follow-up.</p> <p>c: standardisierte Differenz (Score-Differenz/SD der Score-Differenz).</p> <p>d: Anzahl der Patientinnen und Patienten zum angegebenen Auswertungszeitpunkt. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn betrug 51 in der UPS-Gruppe und 52 in der CPAP-Gruppe.</p> <p>CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; PAP: Positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus</p>										

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
BDI/HADS
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=2.29$, $df=2$, $p=0.319$, $I^2=12.5\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.60$, $p=0.612$, $Tau(\text{Paule-Mandel})=0.076$

Abbildung 41: Depressive Symptomatik – Beck Depression Inventory (BDI) und Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)

A3.3.2.7 Endpunkt Angstsymptomatik

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Angstsymptomatik

In Tabelle 71 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Angstsymptomatik dargestellt.

Tabelle 71: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Angstsymptomatik (Fragestellung 2)

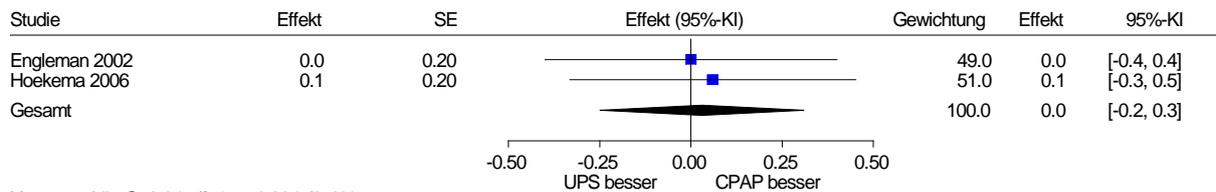
Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Engleman 2002 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Hoekema 2006 ^a	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

a: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zur Angstsymptomatik

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie werden in Tabelle 70 die Ergebnisse für die Angstsymptomatik der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist in Abbildung 42 dargestellt.

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
HADS
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $I^2=0.04$, $df=1$, $p=0.834$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.21, $p=0.830$

Abbildung 42: Angstsymptomatik – Beck Anxiety Inventory (BAI) und Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)

A3.3.2.8 Endpunkt psychische Symptome

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu psychischen Symptomen

In Tabelle 72 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu psychischen Symptomen dargestellt.

Tabelle 72: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: psychische Symptome (Fragestellung 2)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Aarab 2011 ^a	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
Barnes 2004 ^b	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

a: Symptom-Checklist-90 Revised (SCL-90-R)
b: Profile of Mood States (POMS)
ITT: Intention to treat

Ergebnisse zu psychischen Symptomen

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie werden in Tabelle 73 und Tabelle 74 die Ergebnisse für die Angstsymptomatik der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt.

Tabelle 73: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Symptom Checklist-90-Revised (Fragestellung 2)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. PAP-Therapie										
SCL-90-R^b Durchschnittliche psychische Belastung (Wertebereich 0–332, höhere Werte zeigen eine höhere psychische Belastung an)										
Aarab 2011 (Parallel)										
6 Monate										
UPS	20	149,3 ^c	60,3 ^c	132,9 ^c	38,2 ^c	k. A.	k. A.	-4,8	[-39,91; 30,31]	0,783 ^d
nCPAP	18	144,9 ^c	68,1 ^c	137,7 ^c	66,2 ^c	k. A.	k. A.			
SCL-90-R Skala Somatisierung (Wertebereich 0–48, höhere Werte zeigen eine höhere psychische Belastung an)										
Aarab 2011 (Parallel)										
6 Monate										
UPS	20	22,0 ^c	10,3 ^c	17,7 ^c	5,5 ^c	k. A.	k. A.	-3,6	[-9,43; 2,23]	0,219 ^d
nCPAP	18	24,6 ^c	11,9 ^c	21,3 ^c	11,5 ^c	k. A.	k. A.			
SCL-90-R Skala Unsicherheit im Sozialkontakt (Wertebereich 0–36, höhere Werte zeigen eine höhere psychische Belastung an)										
Aarab 2011 (Parallel)										
6 Monate										
UPS	20	27,6 ^c	10,4 ^c	25,3 ^c	8,4 ^c	k. A.	k. A.	-2	[-9,82; 5,82]	0,607 ^d
nCPAP	18	26,9 ^c	14,5 ^c	27,3 ^c	14,8 ^c	k. A.	k. A.			
SCL-90-R Skala Depressivität (Wertebereich 0–52, höhere Werte zeigen eine höhere psychische Belastung an)										
Aarab 2011 (Parallel)										
6 Monate										
UPS	20	26,3 ^c	11,8 ^c	24,0 ^c	7,1 ^c	k. A.	k. A.	-1,40	[-9,57; 6,77]	0,730
nCPAP	18	28,5 ^c	15,3 ^c	25,4 ^c	16,4 ^c	k. A.	k. A.			
SCL-90-R Skala Ängstlichkeit (Wertebereich 0–40, höhere Werte zeigen eine höhere psychische Belastung an)										
Aarab 2011 (Parallel)										
6 Monate										
UPS	20	14,9 ^c	6,5 ^c	12,9 ^c	4,2 ^c	k. A.	k. A.	-2,30	[-6,88; 2,28]	0,316
nCPAP	18	16,9 ^c	9,6 ^c	15,2 ^c	9,1 ^c	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Symptom Checklist-90-Revised (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Auswertungszeitpunkt										
SCL-90-R Skala Aggressivität/Feindseligkeit (Wertebereich 0–24, höhere Werte zeigen eine höhere psychische Belastung an)										
Aarab 2011 (Parallel)										
6 Monate										
UPS	20	8,8 ^c	3,7 ^c	8,7 ^c	3,3 ^c	k. A.	k. A.	-0,2	[-2,54; 2,14]	0,863 ^d
nCPAP	18	9,2 ^c	3,8 ^c	8,9 ^c	3,8 ^c	k. A.	k. A.			
SCL-90-R Skala Phobische Angst^e (Wertebereich 0–28, höhere Werte zeigen eine höhere psychische Belastung an)										
Aarab 2011 (Parallel)										
6 Monate										
UPS	20	8,7 ^c	3,0 ^c	7,7 ^c	1,1 ^c	k. A.	k. A.	-0,1	[-1,11; 0,91]	0,842 ^d
nCPAP	18	9,3 ^c	5,1 ^c	7,8 ^c	1,9 ^c	k. A.	k. A.			
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Die Größenordnung der berichteten Werte für die Subskalen lässt vermuten, dass die Skalen-Summenwerte berichtet wurden. Die Größenordnung der berichteten Werte für die durchschnittliche psychische Belastung lässt vermuten, dass die Ergebnisse für die Summe der Skalen-Summenwerte berichtet wurden (Berechnung der durchschnittlichen psychischen Belastung in Form des Global severity index durch Division der Summe der Skalen-Summenwerte durch die Anzahl aller Items). Wertebereich 0–332 für die durchschnittliche psychische Belastung bei Berücksichtigung aller SCL-90-R-Subskalen. Für die SCL-90-R-Skalen Paranoides Denken, Psychotizismus und Zwanghaftigkeit werden keine Ergebnisse berichtet.</p> <p>c: geschätzt mithilfe eines linearen gemischten Modells mit erklärender Variable „Befragungszeitpunkt“</p> <p>d: Effekt, KI und p-Wert: eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>e: „Agoraphobia“; keine eindeutige Zuordnung zu einer der SCL-90-R-Skalen möglich; vermutlich handelt es sich um die SCL-90-R-Skala Phobische Angst.</p> <p>ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; nCPAP: nasal Continuous positive Airway Pressure (nasaler kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); PAP: positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised; SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus</p>										

Tabelle 74: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Profile of Mood States (Fragestellung 2)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SE	MW	SE	MW	SE	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<i>Auswertungszeitpunkt</i>										
UPS vs. PAP-Therapie										
Barnes 2004 (Cross-over)										
POMS – Gesamtscore psychische Belastung (Wertebereich 0–200, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
3 Monate										
UPS	114	15,5	2,0	9,7	2,1	k. A.	k. A.	3,4	[-1,92; 8,72]	0,21 ^b
CPAP				6,3	1,7	k. A.	k. A.			
POMS – Anspannung/Angst (Wertebereich 0–36, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
3 Monate										
UPS	114	5,7	0,4	4,2	0,3	k. A.	k. A.	0,3	[-0,54; 1,14]	0,48 ^b
CPAP				3,9	0,3	k. A.	k. A.			
POMS – Niedergeschlagenheit (Wertebereich 0–60, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
3 Monate										
UPS	114	3,6	0,5	2,9	0,5	k. A.	k. A.	0,8	[-0,35; 1,95]	0,171 ^b
CPAP				2,1	0,3	k. A.	k. A.			
POMS – Reizbarkeit (Wertebereich 0–48, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
3 Monate										
UPS	114	2,3	0,3	2,3	0,4	k. A.	k. A.	0,4	[-0,48; 1,28]	0,372 ^b
CPAP				1,9	0,2	k. A.	k. A.			
POMS – Tatkraft (Wertebereich 0–32, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
3 Monate										
UPS	114	12,1	0,8	13,2	0,6	k. A.	k. A.	-0,9	[-2,57; 0,77]	0,29 ^b
CPAP				14,1	0,6	k. A.	k. A.			
POMS – Müdigkeit (Wertebereich 0–28, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
3 Monate										
UPS	114	8,8	0,5	7,5	0,5	k. A.	k. A.	0,7	[-0,69; 2,09]	0,323 ^b
CPAP				6,8	0,5	k. A.	k. A.			
POMS – Verwirrung (Wertebereich 0–28, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)										
3 Monate										
UPS	114	7,5	0,3	6,0	0,3	k. A.	k. A.	0,1	[-0,74; 0,94]	0,814 ^b
CPAP				5,9	0,3	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Profile of Mood States (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Drop-outs werden mit 18 % angegeben, fehlende Werte wurden in der ITT-Auswertung durch ein iteratives Maximum-Likelihood-Verfahren ersetzt.</p> <p>b: Effekt, KI und p-Wert: eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; MW: Mittelwert; PAP: Positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); POMS: Profile of Mood States; SE: Standardfehler; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus</p>

A3.3.2.9 Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität

Für die kardiovaskuläre Morbidität lagen keine Ergebnisse vor.

A3.3.2.10 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

In Tabelle 75 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität dargestellt.

Tabelle 75: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragestellung 2)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Barnes 2004 ^a	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
El-Solh 2017 ^a	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Engleman 2002 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Gagnadoux 2009 ^b	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Hoekema 2006 ^a	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Lam 2007 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Phillips 2013 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a: Short Form-36 Health Survey (SF-36)
 b: Nottingham Health Profile (NHP)
 ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie werden in Tabelle 76 und Tabelle 77 die Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studien mit verwertbaren Daten

dargestellt. Die metaanalytischen Zusammenfassungen sind in Abbildung 43, Abbildung 44, Abbildung 45, Abbildung 46, Abbildung 47, Abbildung 48, Abbildung 49, Abbildung 50, Abbildung 51, Abbildung 52 und Abbildung 53 dargestellt.

Tabelle 76: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36) (Fragestellung 2)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. PAP-Therapie										
SF-36 (Wertebereich Subskalen 0–100, höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an)										
SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung^c										
Barnes 2004 (Cross-over)										
<i>3 Monate</i>										
UPS	114 ^d	65,9	1,7 ^e	71,7	1,6 ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP				71,0	1,4 ^e	k. A.	k. A.			
SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit										
El-Solh 2017 (Cross-over)										
<i>Nach 12 Wochen</i>										
UPS	35 ^f	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-1,62	[-6,44; 9,68]	0,68
CPAP				k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
SF-36 – körperliche Rollenfunktion										
El-Solh 2017 (Cross-over)										
<i>Nach 12 Wochen</i>										
UPS	35 ^f	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,13	[-17,79 ; 18,05]	0,98
CPAP				k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
SF-36 – körperliche Schmerzen										
El-Solh 2017 (Cross-over)										
<i>Nach 12 Wochen</i>										
UPS	35 ^f	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-0,38	[-8,58; 7,82]	0,92
CPAP				k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung										
El-Solh 2017 (Cross-over)										
<i>Nach 12 Wochen</i>										
UPS	35 ^f	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,59	[-8,50; 11,68]	0,74
CPAP				k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 76: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
SF-36 – Vitalität										
El-Solh 2017 (Cross-over)										
<i>Nach 12 Wochen</i>										
UPS	35 ^f	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-3,32	[-14,61 ; 7,96]	0,54
CPAP		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
SF-36 – soziale Funktionsfähigkeit										
El-Solh 2017 (Cross-over)										
<i>Nach 12 Wochen</i>										
UPS	35 ^f	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	6,33	[-5,44; 18,11]	0,27
CPAP		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
SF-36 – emotionale Rollenfunktion										
El-Solh 2017 (Cross-over)										
<i>Nach 12 Wochen</i>										
UPS	35 ^f	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	7,73	[-13,53 ; 28,99]	0,46
CPAP		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
SF-36 – psychisches Wohlbefinden										
El-Solh 2017 (Cross-over)										
<i>Nach 12 Wochen</i>										
UPS	35 ^f	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-0,28	[-9,01; 8,44]	0,94
CPAP		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
SF-36 – Veränderung des Gesundheitszustands										
Engleman 2002 (Cross-over)										
<i>6–8 Wochen</i>										
UPS	48 ^g	k. A.	k. A.	2,9	0,8	k. A.	k. A.	0,52 ^h	k. A.	0,001
CPAP		k. A.	k. A.	2,4	0,8	k. A.	k. A.			
SF-36 PCS										
Engleman 2002 (Cross-over)										
<i>6–8 Wochen</i>										
UPS	48 ^g	k. A.	k. A.	45	10	k. A.	k. A.	0,35 ^h	k. A.	0,023
CPAP		k. A.	k. A.	47	10	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 76: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
SF-36 MCS										
Engleman 2002 (Cross-over)										
<i>6–8 Wochen</i>										
UPS	48 ^g	k. A.	k. A.	48	11	k. A.	k. A.	0,34 ^h	k. A.	0,008
CPAP				52	10	k. A.	k. A.			
SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung										
Hoekema 2006 (Parallel)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	49 ⁱ	58	21	65	21	k. A.	k. A.	0,21 ^j	[-0,19; 0,60]	k. A.
CPAP	50 ⁱ	55	23	61	23	k. A.	k. A.			
SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit										
Hoekema 2006 (Parallel)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	49 ⁱ	71	23	79	22	k. A.	k. A.	-0,09 ^j	[-0,48; 0,31]	k. A.
CPAP	50 ⁱ	67	24	81	19	k. A.	k. A.			
SF-36 – körperliche Rollenfunktion										
Hoekema 2006 (Parallel)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	49 ⁱ	25 ^k	[0; 75] ^l	100 ^k	[25; 100] ^l	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,60
CPAP	50 ⁱ	25 ^k	[0; 100] ^l	100 ^k	[44; 100] ^l	k. A.	k. A.			
SF-36 – körperliche Schmerzen										
Hoekema 2006 (Parallel)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	49 ⁱ	75	27	80	27	k. A.	k. A.	-0,10 ^j	[-0,49; 0,30]	k. A.
CPAP	50 ⁱ	78	26	82	24	k. A.	k. A.			
SF-36 – emotionale Rollenfunktion										
Hoekema 2006 (Parallel)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	49 ⁱ	100 ^k	[33; 100] ^l	100 ^k	[67; 100] ^l	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,86
CPAP	50 ⁱ	100 ^k	[33; 100] ^l	100 ^k	[59; 100] ^l	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 76: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
SF-36 – psychisches Wohlbefinden										
Hoekema 2006 (Parallel)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	49 ⁱ	71	18	77	17	k. A.	k. A.	0,15 ^j	[-0,24; 0,55]	k. A.
CPAP	50 ⁱ	68	18	75	16	k. A.	k. A.			
SF-36 – soziale Funktionsfähigkeit										
Hoekema 2006 (Parallel)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	49 ⁱ	66	23	80	21	k. A.	k. A.	0,05 ^j	[-0,34; 0,45]	k. A.
CPAP	50 ⁱ	69	24	79	21	k. A.	k. A.			
SF-36 – Vitalität										
Hoekema 2006 (Parallel)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	49 ⁱ	39	19	64	21	k. A.	k. A.	0,1 ^{mj}	[-0,27; 0,52]	k. A.
CPAP	50 ⁱ	39	22	61	20	k. A.	k. A.			
SF-36 – Veränderung des Gesundheitszustands										
Hoekema 2006 (Parallel)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	49 ⁱ	39,7	24,6	74,0	27,5	k. A.	k. A.	0,02	[-0,38; 0,41]	k. A.
CPAP	50 ⁱ	38,2	25,2	73,5	26,4	k. A.	k. A.			
SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit										
Lam 2007 (Parallel)										
<i>10 Wochen</i>										
UPS	34	84,7	1,7 ^e	86,5	2,0 ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP	34	84,7	2,2 ^e	88,2	1,7 ^e	k. A.	k. A.			
SF-36 – körperliche Rollenfunktion										
Lam 2007 (Parallel)										
<i>10 Wochen</i>										
UPS	34	66,9	6,5 ^e	72,7	6,0 ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP	34	68,4	6,9 ^e	82,4	5,1 ^e	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 76: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
SF-36 – körperliche Schmerzen										
Lam 2007 (Parallel)										
<i>10 Wochen</i>										
UPS	34	72,2	3,6 ^{pe}	69,0	4,2 ^{pe}	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05
CPAP	34	68,0	4,0 ^{pe}	80,5	2,9 ^{pe}	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05
SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung										
Lam 2007 (Parallel)										
<i>10 Wochen</i>										
UPS	34	50,8	3,9 ^e	58,1	3,7 ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP	34	48,3	3,1 ^e	58,9	3,3 ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
SF-36 – Vitalität										
Lam 2007 (Parallel)										
<i>10 Wochen</i>										
UPS	34	48,7	2,9 ^e	56,7	3,4 ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP	34	52,6	2,8 ^e	62,6	2,9 ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
SF-36 – soziale Funktionsfähigkeit										
Lam 2007 (Parallel)										
<i>10 Wochen</i>										
UPS	34	80,5	3,7 ^e	84,8	3,5 ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP	34	79,4	2,9 ^e	82,4	3,5 ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
SF-36 – emotionale Rollenfunktion										
Lam 2007 (Parallel)										
<i>10 Wochen</i>										
UPS	34	57,8	7,1 ^e	74,7	7,1 ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP	34	56,9	7,2 ^e	78,4	5,6 ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
SF-36 – psychisches Wohlbefinden										
Lam 2007 (Parallel)										
<i>10 Wochen</i>										
UPS	34	65,8	2,9 ^e	69,8	3,1 ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP	34	66,8	2,5 ^e	71,8	2,8 ^p	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.

(Fortsetzung)

Tabelle 76: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit										
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				84,7	1,9 ^e	-2,4	[-5,7; 0,9] ^m			
CPAP	108 ⁿ	82,3	1,8 ^e	83,7	1,9 ^e	-1,4	[-4,5; 1,7] ^m	1,3	[-1,0; 3,7] ^o	n. s.
SF-36 – körperliche Rollenfunktion										
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				79,9	2,9 ^e	-9,5	[-15,2; -3,7] ^m			
CPAP	108 ⁿ	70,4	3,4 ^e	81,7	3,2 ^e	-11,3	[-17,6; -5,1] ^m	-1,9	[-8,3; 4,6] ^o	n. s.
SF-36 – körperliche Schmerzen										
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				81,0	1,9 ^e	-4,5	[-8,4; -0,5] ^m			
CPAP	108 ⁿ	76,5	2,2 ^e	76,2	2,1 ^e	0,3	[-4,2; 4,8] ^m	4,8	[0,9; 8,7] ^o	< 0,05
SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung										
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				67,4	2,0 ^e	-4,3	[-7,0; -1,6] ^m			
CPAP	108 ⁿ	63,1	2,0 ^e	65,7	1,9 ^e	-2,6	[-5,5; 0,3] ^m	1,7	[-0,7; 4,1] ^o	n. s.
SF-36 – Vitalität										
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				60,1	2,0 ^e	-11,2	[-14,8; -7,6] ^m			
CPAP	108 ⁿ	48,9	2,1 ^e	56,3	2,2 ^e	-7,4	[-10,8; -3,9] ^m	3,8	[0,02; 7,7] ^t	< 0,05

(Fortsetzung)

Tabelle 76: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
SF-36 – soziale Funktionsfähigkeit										
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				84,8	1,8 ^e	-7,2	[-10,9; -3,5] ^m			
CPAP	108 ⁿ	77,6	2,3 ^e	79,7	2,2 ^e	-2,1	[-6,1; 1,9] ^m	5,1	[1,3; 8,9] ^o	< 0,01
SF-36 – emotionale Rollenfunktion										
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				81,6	2,9 ^e	-16,5	[-23,5; -9,5] ^m			
CPAP	108 ⁿ	65,1	4,0 ^e	78,8	3,3 ^e	-13,7	[-21,7; -5,7] ^m	2,8	[-2,8; 8,4] ^o	n. s.
SF-36 – psychisches Wohlbefinden										
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				75,3	1,5 ^e	-3,6	[-5,9; -1,3] ^m			
CPAP	108 ⁿ	71,7	1,5 ^e	72,6	1,6 ^e	-1,0	[-3,5; 1,6] ^m	2,6	[0,2; 5,1] ^o	< 0,05
SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS)										
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				74,4	1,6 ^e	-6,3	[-8,9; -3,7] ^m			
CPAP	108 ⁿ	68,1	1,8 ^e	72,6	1,7 ^e	-4,4	[-7,0; -1,9] ^m	2,0	[-0,6; 4,5] ^o	n. s.
SF-36 – psychischer Summenscore (MCS)										
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				80,6	1,8 ^e	-9,1	[-12,4; -5,7] ^m			
CPAP	108 ⁿ	71,5	2,2 ^e	77,1	2,0 ^e	-5,6	[-9,4; -1,7] ^m	3,5	[0,3; 6,7] ^o	< 0,05

(Fortsetzung)

Tabelle 76: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c: Bei Barnes 2004 als „Overall Health“ bezeichnet. Obwohl die Skala in der englischsprachigen Version des SF-36 „general health perceptions“ heißt, wird davon ausgegangen, dass es sich um die Skala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ handelt, da die anderen 3 bei Barnes 2004 berichteten Werte zum SF-36 die übrigen 7 Subskalen des SF-36 abdecken.</p> <p>d: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Drop-outs werden mit 18 % angegeben, fehlende Werte wurden in der ITT-Auswertung durch ein iteratives Maximum-Likelihood-Verfahren ersetzt.</p> <p>e: Standardfehler</p> <p>f: Observed cases, randomisiert waren 42 Personen.</p> <p>g: Auswertung laut Studie gemäß ITT-Prinzip; von 51 randomisierten Personen waren 3 Personen Lost to Follow-up.</p> <p>h: standardisierte Differenz (Score-Differenz/SD der Score-Differenz).</p> <p>i: Anzahl der Personen zum angegebenen Auswertungszeitpunkt. Die Anzahl der Personen zu Studienbeginn betrug 51 in der UPS-Gruppe und 52 in der CPAP-Gruppe.</p> <p>j: Effektstärke</p> <p>k: Median</p> <p>l: Interquartilsabstand</p> <p>m: 95 %-KI</p> <p>n: Erfasst sind hier nur die Personen, die die Studie beendet hatten („Completers“).</p> <p>o: Vorzeichenumkehr, da im Bericht UPS minus CPAP gerechnet wird, in der Studie jedoch CPAP minus UPS</p> <p>CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCS: psychischer Summenscore (Mental Component Summary); MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; n. s.: nicht signifikant; PAP: positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); PCS: körperlicher Summenscore (Physical Component Summary); SD: Standardabweichung; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus</p>
--

Tabelle 77: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Nottingham Health Profile (Fragestellung 2)

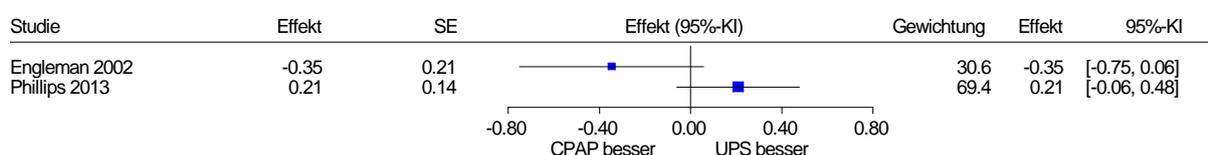
Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. PAP-Therapie										
NHP (Wertebereich für Subskalen 0–100, höhere Werte zeigen schlechtere Lebensqualität an)										
NHP – körperliche Mobilität										
Gagnadoux 2009 (Cross-over)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	56	10,0	2,1 ^b	5,3	2,0 ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
CPAP				7,8	1,3 ^b	k. A.	k. A.			
NHP – soziale Isolation										
Gagnadoux 2009 (Cross-over)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	56	7,7	1,6 ^b	4,5	1,8 ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
CPAP				6,0	1,7 ^b	k. A.	k. A.			
NHP – Schmerz										
Gagnadoux 2009 (Cross-over)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	56	16,5	3,1 ^b	8,4	3,5 ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
CPAP				12,1	2,8 ^b	k. A.	k. A.			
NHP – emotionale Reaktionen										
Gagnadoux 2009 (Cross-over)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	56	16,7	2,1 ^b	8,0	2,5 ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
CPAP				11,6	2,2 ^b	k. A.	k. A.			
NHP – Energieverlust										
Gagnadoux 2009 (Cross-over)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	56	30,0	4,1 ^b	18,7	4,5 ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
CPAP				17,5	4,4 ^b	k. A.	k. A.			
NHP – Schlaf										
Gagnadoux 2009 (Cross-over)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	56	28,9	4,1 ^b	16,1	3,8 ^b	k. A.	k. A.	-10,30 ^c	[-19,65; -0,95] ^c	0,031 ^c
CPAP				26,4	2,8 ^b	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 77: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Nottingham Health Profile (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
 b: Standardfehler
 c: eigene Berechnung (t-Test)
 CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; NHP: Nottingham Health Profile; PAP: positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus

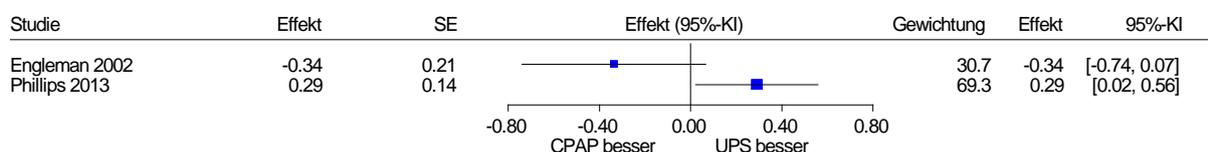
UPS vs. CPAP - Cross-over Studien mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 SF-36 - körperlicher Summenscore (PCS)
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=5.07$, $df=1$, $p=0.024$, $I^2=80.3\%$

Abbildung 43: SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS); Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

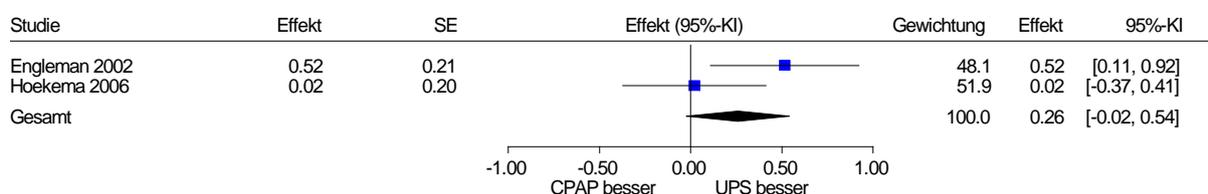
UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 SF-36 - psychischer Summenscore (MCS)
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=6.47$, $df=1$, $p=0.011$, $I^2=84.5\%$

Abbildung 44: SF-36 – psychischer Summenscore (MCS); Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

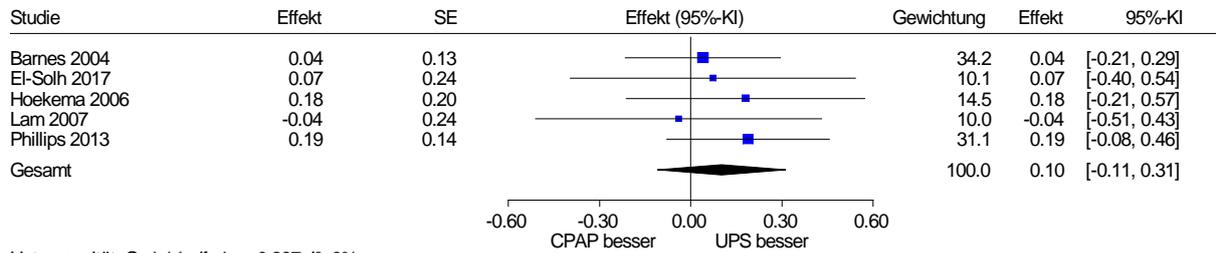
UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 SF-36 - Veränderung des Gesundheitszustandes
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=2.96$, $df=1$, $p=0.085$, $I^2=66.2\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.80, $p=0.073$

Abbildung 45: SF-36 – Veränderung des Gesundheitszustandes; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

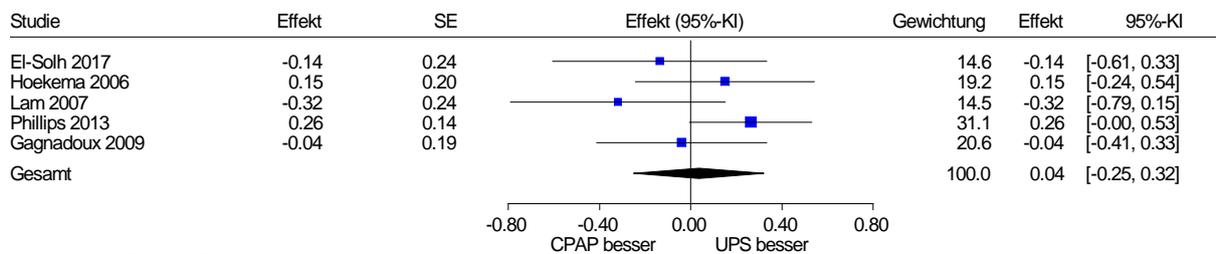
UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 SF-36 - allgemeine Gesundheitswahrnehmung
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)



Heterogenität: $Q=1.14$, $df=4$, $p=0.887$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=1.34$, $p=0.252$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 46: SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)

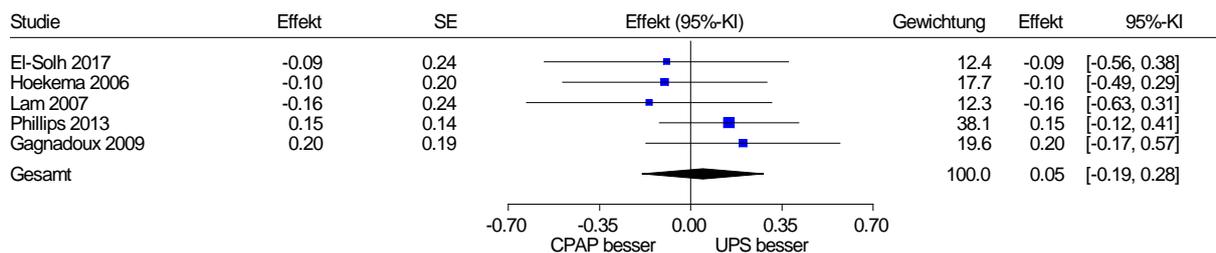
UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 SF-36 - Vitalität/NHP - Energieverlust
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)



Heterogenität: $Q=5.86$, $df=4$, $p=0.210$, $I^2=31.8\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.35$, $p=0.745$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0.124$

Abbildung 47: SF-36 – Vitalität und Nottingham Health Profile (NHP): Energieverlust; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 SF-36 - körperliche Funktionsfähigkeit/NHP - körperliche Mobilität
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)



Heterogenität: $Q=2.81$, $df=4$, $p=0.589$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.55$, $p=0.611$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 48: SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit und Nottingham Health Profile (NHP): körperliche Mobilität; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 SF-36 - körperliche Schmerzen/NHP - Schmerz
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.) (zur Darstellung der Gewichte)

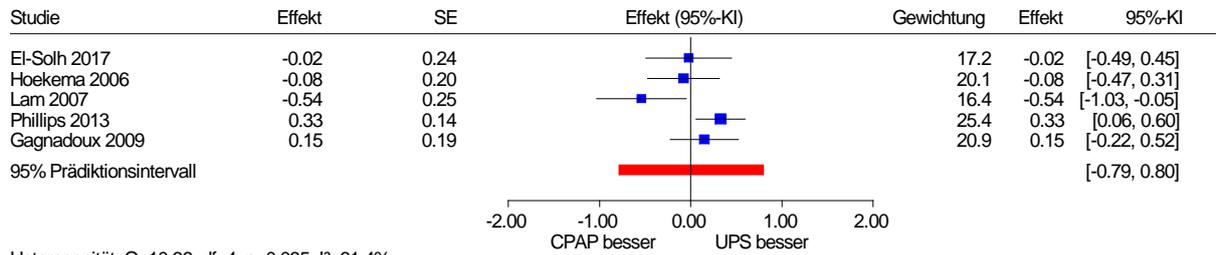


Abbildung 49: SF-36 – körperliche Schmerzen und Nottingham Health Profile (NHP): Schmerz; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 SF-36 - soziale Funktionsfähigkeit/NHP - soziale Isolation
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)

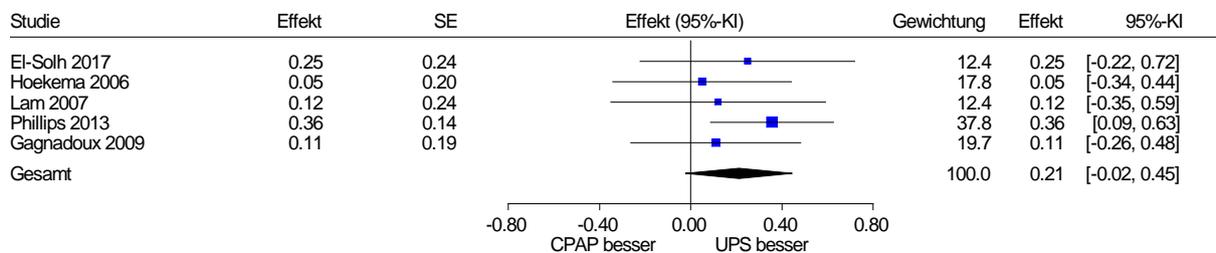


Abbildung 50: SF-36 – soziale Funktionsfähigkeit und Nottingham Health Profile (NHP): soziale Isolation; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 SF-36 - psychisches Wohlbefinden/NHP - emotionale Reaktionen
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)

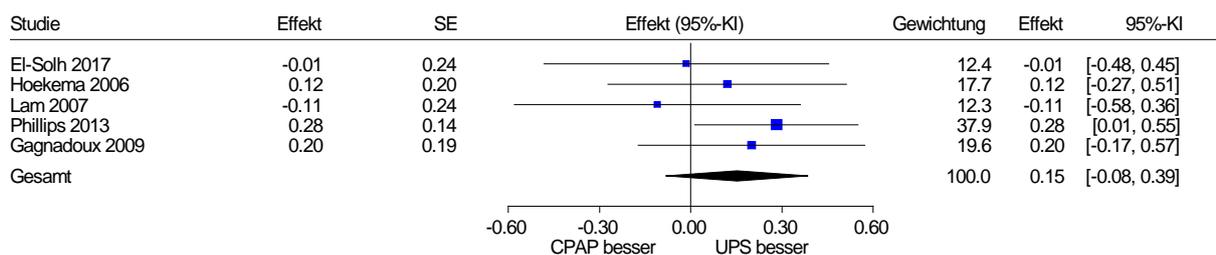
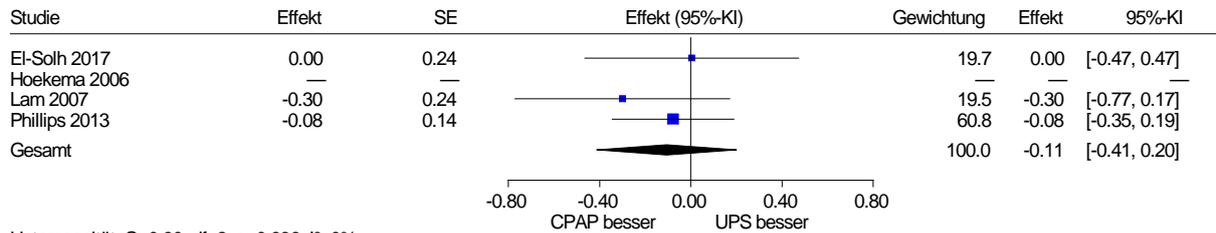


Abbildung 51: SF-36 – psychisches Wohlbefinden und Nottingham Health Profile (NHP): emotionale Reaktionen; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)

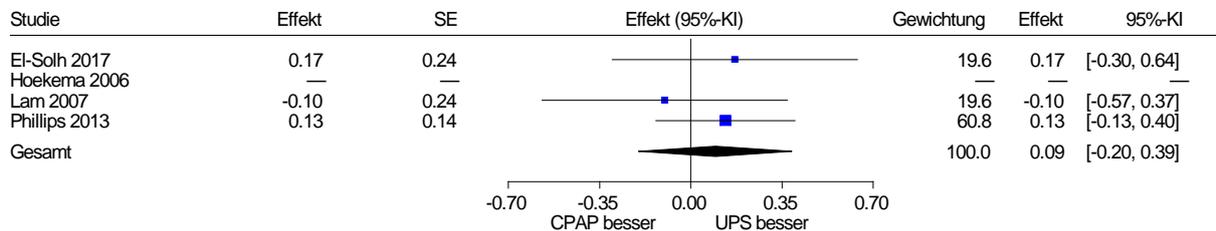
UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 SF-36 - körperliche Rollenfunktion
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=0.90$, $df=2$, $p=0.636$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-1.48, $p=0.277$, Tau(Paule-Mandel)=0

Abbildung 52: SF-36 – körperliche Rollenfunktion; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 SF-36 - emotionale Rollenfunktion
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=0.83$, $df=2$, $p=0.660$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.38, $p=0.303$, Tau(Paule-Mandel)=0

Abbildung 53: SF-36 – emotionale Rollenfunktion; Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)

A3.3.2.11 Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben

In Tabelle 78 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben dargestellt.

Tabelle 78: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (Fragestellung 2)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Banhiran 2018 ^a	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
Barnes 2004 ^a	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Engleman 2002 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Hoekema 2006 ^a	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Phillips 2013 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)
ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie werden in Tabelle 79 die Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist in Abbildung 54 dargestellt.

Tabelle 79: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 2)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Auswertungszeitpunkt										
UPS vs. PAP-Therapie										
FOSQ (Wertebereich Subskalen 1–4, Gesamtscore 5–20, höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an)										
FOSQ – Gesamtscore										
Banhiran 2018 (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS	43	k. A. ^c	k. A. ^d	15,57	0,54 ^e	k. A.	k. A.	-0,57 ^f	[-1,29;	0,12
CPAP	43	k. A. ^h	k. A. ⁱ	16,14	0,44 ^e	k. A.	k. A.	^g	0,15] ^{f, g}	

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
FOSQ – allgemeine Leistungsfähigkeit										
Banhiran 2018 (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS	43	k. A. ^j	k. A. ^k	3,41	0,13 ^e	k. A.	k. A.	-0,08 ^{f, g}	[-0,30; 0,14] ^{f, g}	0,48
CPAP	43	k. A. ^l	k. A. ^m	3,49	0,10 ^e	k. A.	k. A.			
FOSQ – soziale Lebensqualität										
Banhiran 2018 (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS	43	k. A. ⁿ	k. A. ^k	3,72	0,12 ^e	k. A.	k. A.	-0,07 ^{f, g}	-0,24; 0,10 ^{f, g}	0,43
CPAP	43	k. A. ^o	k. A. ^p	3,79	0,08 ^e	k. A.	k. A.			
FOSQ – Aktivität										
Banhiran 2018 (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS	43	k. A. ^j	k. A. ^k	3,32	0,07 ^e	k. A.	k. A.	-0,13 ^{f, g}	-0,29; 0,03 ^{f, g}	0,10
CPAP	43	k. A. ^q	k. A. ^r	3,45	0,06 ^e	k. A.	k. A.			
FOSQ – Vigilanz										
Banhiran 2018 (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS	43	k. A. ^s	k. A. ^t	2,74	0,15 ^e	k. A.	k. A.	-0,11 ^{f, g}	-0,29; 0,07 ^{f, g}	0,21
CPAP	43	k. A. ^u	k. A. ^v	2,86	0,13 ^e	k. A.	k. A.			
FOSQ – Intimität										
Banhiran 2018 (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS	43	k. A. ^w	k. A. ^x	2,38	0,24 ^e	k. A.	k. A.	-0,18 ^{f, g}	-0,46; 0,10 ^{f, g}	0,20
CPAP	43	k. A. ^y	k. A. ^z	2,56	0,24 ^e	k. A.	k. A.			
UPS vs. PAP-Therapie										
FOSQ – allgemeine Leistungsfähigkeit										
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^{aa}	3,2	0,1 ^{bb}	3,4	0,1 ^{bb}	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP				3,4	0,1 ^{bb}	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
FOSQ – soziale Lebensqualität										
Barnes 2004 (Cross-over)										
<i>3 Monate</i>										
UPS	114 ^{aa}	3,3	0,1 ^{bb}	3,7	0,1 ^{bb}	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP				3,6	0,1 ^{bb}	k. A.	k. A.			
FOSQ – Aktivität										
Barnes 2004 (Cross-over)										
<i>3 Monate</i>										
UPS	114 ^{aa}	3,0	0,1 ^{bb}	3,2	0,1 ^{bb}	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP				3,3	0,1 ^{bb}	k. A.	k. A.			
FOSQ – Vigilanz										
Barnes 2004 (Cross-over)										
<i>3 Monate</i>										
UPS	114 ^{aa}	3,0	0,1 ^{bb}	3,1	0,1 ^{bb}	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP				3,2	0,1 ^{bb}	k. A.	k. A.			
FOSQ – Intimität										
Barnes 2004 (Cross-over)										
<i>3 Monate</i>										
UPS	114 ^{aa}	2,9	0,1 ^{bb}	3,0	0,1 ^{bb}	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP				3,0	0,1 ^{bb}	k. A.	k. A.			
FOSQ – Mittelwert^{cc}										
Barnes 2004 (Cross-over)										
<i>3 Monate</i>										
UPS	114 ^{aa}	3,1	0,1 ^{bb}	3,3	0,1 ^{bb}	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP				3,3	0,1 ^{bb}	k. A.	k. A.			
FOSQ – Gesamtscore^{dd}										
Engleman 2002 (Cross-over)										
<i>6–8 Wochen</i>										
UPS	48 ^{ee}	k. A.	k. A.	13	3	k. A.	k. A.	0,51 ^{ff}	k. A.	0,001
CPAP				14	2	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Auswertungszeitpunkt										
FOSQ – Gesamtscore										
Hoekema 2006 (Parallel)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	49 ^{sg}	13,7	3,1	16,6	2,8	k. A.	k. A.	-0,05 ^{hh}	[-0,44; 0,34]	k. A.
CPAP	50 ^{sg}	13,9	3,7	16,7	3,1	k. A.	k. A.			
FOSQ – Aktivität										
Hoekema 2006 (Parallel)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	49 ^{sg}	2,6	0,8	3,3	0,6	k. A.	k. A.	-0,12 ^{hh}	[-0,52; 0,27]	k. A.
CPAP	50 ^{sg}	2,7	0,8	3,3	0,7	k. A.	k. A.			
FOSQ – Vigilanz										
Hoekema 2006 (Parallel)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	49 ^{sg}	2,6	0,8	3,2	0,8	k. A.	k. A.	-0,08 ^{hh}	[-0,47; 0,32]	k. A.
CPAP	50 ^{sg}	2,4	0,9	3,3	0,8	k. A.	k. A.			
FOSQ – Intimität										
Hoekema 2006 (Parallel)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	49 ^{sg}	2,6	1,0	2,9	1,1	k. A.	k. A.	-0,21 ^{hh}	[-0,61; 0,20]	k. A.
CPAP	50 ^{sg}	2,9	1,0	3,1	1,1	k. A.	k. A.			
FOSQ – soziale Lebensqualität										
Hoekema 2006 (Parallel)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	49 ^{sg}	2,9	0,9	3,6	0,7	k. A.	k. A.	0,01 ^{hh}	[-0,38; 0,41]	k. A.
CPAP	50 ^{sg}	3,0	1,0	3,6	0,7	k. A.	k. A.			
FOSQ – allgemeine Leistungsfähigkeit										
Hoekema 2006 (Parallel)										
<i>2 Monate</i>										
UPS	49 ^{sg}	3,0	0,7	3,5	0,6	k. A.	k. A.	0,10 ^{hh}	[-0,30; 0,49]	k. A.
CPAP	50 ^{sg}	3,0	0,8	3,5	0,7	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
FOSQ – Aktivität										
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				3,3	0,05 ^{bb}	-0,24	[-0,34; -0,15] ^{jj}	0,03	[-0,3; 0,4] ^f	n. s.
CPAP	108 ⁱⁱ	3,08	0,06 ^{bb}	3,3	0,05 ^{bb}	-0,21	[-0,31; -0,12] ^{jj}			
FOSQ – Vigilanz										
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				3,33	0,06 ^{bb}	-0,23	[-0,33; -0,13] ^k	0,02	[-0,06; 0,1] ^f	n. s.
CPAP	108 ⁱⁱ	3,10	0,06 ^{bb}	3,32	0,05 ^{bb}	-0,21	[-0,30; -0,13] ^{jj}			
FOSQ – Intimität										
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				3,34	0,08 ^{bb}	-0,19	[-0,35; -0,03] ^{jj}	0,00	[-0,2; 0,1] ^f	n. s.
CPAP	108 ⁱⁱ	3,15	0,08 ^{bb}	3,35	0,08 ^{bb}	-0,20	[-0,35; -0,05] ^{jj}			
FOSQ – allgemeine Leistungsfähigkeit										
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				3,6	0,04 ^{bb}	-0,19	[-0,27; -0,11] ^{jj}	0,02	[-0,06; 0,09] ^f	n. s.
CPAP	108 ⁱⁱ	3,43	0,04 ^{bb}	3,6	0,04 ^{bb}	-0,17	[-0,26; -0,09] ^{jj}			

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design)	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
FOSQ – soziale Lebensqualität										
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				3,73	0,05 ^{bb}	-0,15	[-0,26; -0,05] ^{jj}			
CPAP	108 ⁱⁱ	3,57	0,05 ^{bb}	3,76	0,05 ^{bb}	-0,18	[-0,28; -0,08] ^{jj}	-0,03	[-0,13; 0,07] ^f	n. s.
FOSQ – Gesamtscore										
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				17,3	0,2 ^{bb}	-1,0	[-1,4; -0,6] ^{jj}			
CPAP	108 ⁱⁱ	16,03	0,2 ^{bb}	17,3	0,2 ^{bb}	-1,0	[-1,4; -0,6] ^{jj}	0,03	[-0,3; 0,4] ^f	n. s.

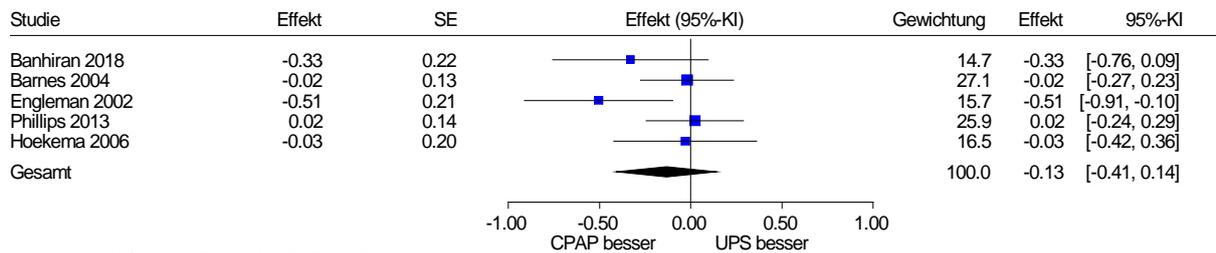
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
 b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung
 c: 5,8 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge UPS – CPAP
 d: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 3,0 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge UPS – CPAP
 e: Varianzmaß unklar, Annahme Standardfehler
 f: Vorzeichenumkehr, da im Bericht UPS minus CPAP gerechnet wird, in der Studie jedoch CPAP minus UPS
 g: geschätzt mittels Varianzanalyse für Messwiederholungen
 h: 15,0 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge CPAP – UPS
 i: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 2,9 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge CPAP – UPS
 j: 3,2 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge UPS – CPAP
 k: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 0,7 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge UPS – CPAP
 l: 3,3 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge CPAP – UPS
 m: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 0,6 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge CPAP – UPS
 n: 3,7 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge UPS – CPAP
 o: 3,6 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge CPAP – UPS
 p: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 0,7 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge CPAP – UPS
 q: 3,0 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge CPAP – UPS
 r: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 0,5 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge CPAP – UPS

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

<p>s: 2,9 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge UPS – CPAP t: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 0,8 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge UPS – CPAP u: 2,5 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge CPAP – UPS v: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 0,8 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge CPAP – UPS w: 2,8 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge UPS – CPAP x: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 1,5 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge UPS – CPAP y: 2,6 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge CPAP – UPS z: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 1,3 für die Gruppe mit der Therapierihenfolge CPAP – UPS aa: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Drop-outs werden mit 18 % angegeben, fehlende Werte wurden in der ITT-Auswertung durch ein iteratives Maximum-Likelihood-Verfahren ersetzt. bb: Standardfehler cc: Anstelle des FOSQ-Gesamtscores wird in der Studienpublikation nur ein Mittelwert über die 5 Subskalen des FOSQ berichtet. dd: Es wurde eine gegenüber der Originalversion des FOSQ kürzere Version mit nur 26 Items (Range 4–16) verwendet. Angegeben ist der Summenscore über vermutlich nur 4 Subskalen. ee: Auswertung laut Studie gemäß ITT-Prinzip; von 51 randomisierten Personen waren 3 Personen Lost to Follow-up. ff: standardisierte Differenz (Score-Differenz/SD der Score-Differenz) gg: Anzahl der Patientinnen und Patienten zum angegebenen Auswertungszeitpunkt. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn betrug 51 in der UPS-Gruppe und 52 in der CPAP-Gruppe. hh: Effektstärke ii: Erfasst wurden nur die 108 Personen, die bis zum Ende an der Studie teilgenommen hatten („Completers“). Randomisiert waren 126 Personen. jj: 95 %-KI CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); FOSQ: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; n. s.: nicht signifikant; PAP: Positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus</p>
--

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 Aktivitäten des täglichen Lebens - FOSQ Gesamtscore
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=6.27$, $df=4$, $p=0.180$, $I^2=36.2\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-1.34, $p=0.251$, Tau(Paule-Mandel)=0.139

Abbildung 54: Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), Effekt: Hedges’ g (Fragestellung 2)

A3.3.2.12 Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In Tabelle 80 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse dargestellt.

Tabelle 80: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 2)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Aarab 2011 ^a	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Banhiran 2018 ^a	niedrig	nein	unklar	ja	ja	hoch
El-Solh 2017 ^b	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Ferguson 1996 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Ferguson 1997 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Lam 2007 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Tan 2002 ^a	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 b: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet; UE: unerwünschtes Ereignis

Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie werden in Tabelle 81 die Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und in Tabelle 82 zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse dargestellt. In Abbildung 55 werden die Ergebnisse zu den Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse in einem Forest Plot dargestellt.

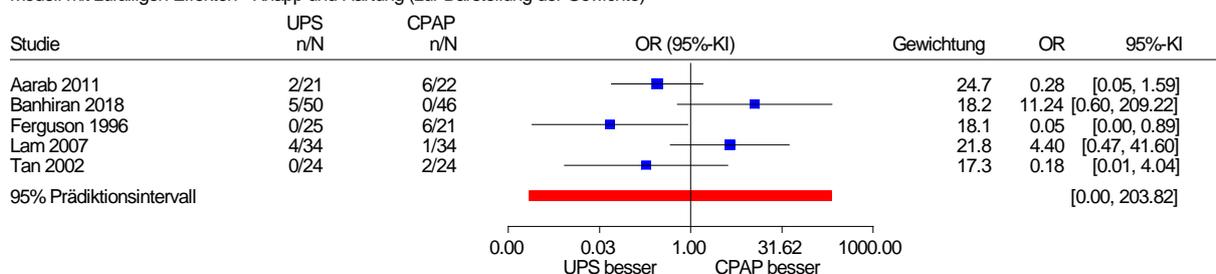
Tabelle 81: Ergebnisse Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 2)

Studie	Zeitpunkt	UPS			CPAP			Intervention vs. Vergleich		
		N	n	(%)	N	n	(%)	Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
Vergleich UPS vs. PAP-Therapie										
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse										
El-Solh 2017 cross-over	12 Wochen	35	0	0	35	0	0	k. A.	k. A.	k. A.
CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; PAP: positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); UPS: Unterkieferprotrusionsschiene										

Tabelle 82: Ergebnisse zum Endpunkt Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Fragestellung 2)

Studie	Zeitpunkt	UPS			CPAP			Intervention vs. Vergleich		
		N	n	(%)	N	n	(%)	Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
Vergleich UPS vs. PAP-Therapie										
Abbruch wegen UE										
Aarab 2011	12 Monate	21	2	9,5 ^a	22	6	27,3 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
Banhiran 2018	6 Wochen	50	5	10	46	0	0	k. A.	k. A.	k. A.
Cross-over										
Ferguson 1996	4 Monate	25	0 ^b	0	21	6 ^c	28,6 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
Cross-over										
Ferguson 1997 ^d	4 Monate	24	k. A.	k. A.	24	1	4,2 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
Cross-over										
Lam 2007	10 parallel Wochen	34	4 ^e	11,8 ^a	34	1 ^f	2,9 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
Tan 2002	2 Monate	24 ^g	0	0	24	2 ^h	4,2			
cross-over										
<p>a: eigene Berechnung b: Diese Patientinnen und Patienten konnten die UPS auch nach den Anpassungen nicht tragen („unable to wear“). c: u. a. wegen persistierender nasaler Symptome und Erstickungsgefühl d: Abbruch wegen schwerer nasaler Symptome e: wegen Zahnfleischproblemen f: „intolerance of the device“; nähere Angaben hierzu nicht gegeben, genaue Ursache unklar g: ITT-Auswertung, alle randomisierten Patientinnen und Patienten ausgewertet h: Konnte nCPAP nicht tolerieren und brach die Behandlung ab.</p> <p>CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; PAP: positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); UE: unerwünschtes Ereignis; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene</p>										

UPS vs. CPAP
 Abbruch wegen UE
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: Q=11.08, df=4, p=0.026, I²=63.9%

Abbildung 55: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

A3.3.3 Ergänzende Darstellung des AHI und des ODI

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung sind in Tabelle 83 die Ergebnisse bezüglich des AHI und in Tabelle 84 die Ergebnisse bezüglich des ODI dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist für den AHI in Abbildung 56 und für den ODI in Abbildung 57 dargestellt.

Tabelle 83: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (Fragestellung 2)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. PAP-Therapie										
AHI (Ereignisse/Stunde)										
Aarab 2011 (Parallel)										
6 Monate										
UPS	20	22,1	10,8	k. A.	k. A.	16,3	10,3	k. A. ^c	k. A. ^c	k. A. ^c
nCPAP	18	20,9	9,8	k. A.	k. A.	19,5	8,7			
12 Monate										
UPS	17	22,1	10,8	k. A.	k. A.	15,6	10,1	k. A. ^c	k. A. ^c	k. A. ^c
nCPAP	16	20,9	9,8	k. A.	k. A.	19,6	10,7			
Banhiran 2018 (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS	43 ^d	k. A. ^e	k. A. ^f	12,92	2,05 ^g	k. A.	k. A.		[6,39;	
CPAP	43 ^d	k. A. ^j	k. A. ^k	2,56	0,49 ^g	k. A.	k. A.	10,36 ^{h,i}	14,33] ^{h,i}	< 0,001
Barnes 2004 (Cross-over)										
3 Monate										
UPS	114 ^l	21,3	1,3 ^m	14,0	1,1 ^m	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05 ⁱ
CPAP				4,8	0,5 ^m	k. A.	k. A.			
Dal-Fabbro 2014 (Cross-over)										
1 Monat										
UPS	29	42,3	4,5	26,7	4,8 ^m	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05 ⁿ
CPAP				3,2	0,4 ^m	k. A.	k. A.			
El-Solh 2017 (Cross-over)										
Nach 4 Wochen Eingewöhnungsphase										
UPS	35 ^o	34,7	29,7	26,3	25,6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,001
CPAP				3,9	4,8	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Engleman 2002 (Cross-over)										
6–8 Wochen^p										
UPS	48 ^q	31	26	15	16	k. A.	k. A.	0,45	k. A.	0,001
CPAP				8	6	k. A.	k. A.			
Ferguson 1996 (Cross-over)										
4 Monate										
UPS	19	19,7 ^r	13,8 ^r	9,7	7,3	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05
n-CPAP	20	17,6 ^r	13,2 ^r	3,6	1,7	k. A.	k. A.			
Ferguson 1997 (Cross-over)										
4 Monate										
UPS	20 ^s	25,3	15,0	14,2	14,7	k. A.	k. A.	10,2	[2,9; 17,5]	< 0,01
nCPAP	20 ^s	23,5	16,5	4,0	2,2	k. A.	k. A.			
Gagnadoux 2009 (Cross-over)										
2 Monate										
UPS	56	34,2	13,0	6 ^t	[3; 14] ^u	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,001
CPAP				2 ^t	[1; 8] ^u	k. A.	k. A.			
Glos 2016 (Cross-over)										
12 Wochen										
UPS	40 ^v	28,5	16,5	13,7	12,0	14,8	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,000 1
CPAP				3,5	5,2	25,0	k. A.			
Hoekema 2006 (Parallel)										
2 Monate										
UPS	51	39	31	2 ^t	[0; 10] ^u	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
CPAP	52	40	28	0 ^t	[0; 3] ^u	k. A.	k. A.			
Hoekema 2006 (Parallel)										
1 Jahr										
UPS	51	39	31	2 ^t	[0; 5] ^u	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
CPAP	52	40	28	0 ^t	[0; 1] ^u	k. A.	k. A.			
Hoekema 2006 (Parallel)										
2 Jahre										
UPS	51	39	31	2 ^t	[1; 8] ^u	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
CPAP	52	40	28	0 ^t	[0; 1] ^u	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Lam 2007 (Parallel)										
10 Wochen										
UPS ^w	34	20,9	1,7 ^m	10,6	1,7 ^m	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05
CPAP	34	23,8	1,9 ^m	2,8	1,1 ^m	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,05
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS	122 ^x	25,6	12,3	11,1	12,1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,000 1
CPAP				4,5	6,6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Randerath 2002 (Cross-over)										
Nacht 1										
UPS				10,5	7,5	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP	20	17,5	7,7	3,5	2,9	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
6 Wochen										
UPS				13,8	11,1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,01
CPAP	20	17,5	7,7	3,2	2,9	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,01
Tan 2002 (Cross-over)										
2 Monate										
UPS				8,0	10,9	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.
CPAP	24 ^y	22,2	9,6	3,1	2,8	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung
c: Mittelwertdifferenz [95 %-KI], p-Wert = -4,1 [-5,7; -2,5], 0,002. Geschätzt mittels Generalized-Estimating-Equation-Modell über alle Beobachtungszeitpunkte hinweg (6, 12 und 18 Monate), adjustiert für Baselinewert und Body-Mass-Index.
d: Observed cases
e: 39,3 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge UPS – CPAP
f: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 23,4 für die Gruppe mit der Interventionsreihenfolge UPS – CPAP
g: Varianzmaß unklar, Annahme Standardfehler
h: Vorzeichenumkehr, da im Bericht UPS minus CPAP gerechnet wird, in der Studie jedoch CPAP minus UPS
i: geschätzt mittels Varianzanalyse für Messwiederholungen
j: 39,0 für die Gruppe mit der Interventionsreihenfolge CPAP – UPS
k: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 27,7 für die Gruppe mit der Interventionsreihenfolge CPAP – UPS
l: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Drop-outs werden mit 18 % angegeben, fehlende Werte wurden in der ITT-Auswertung durch ein iteratives Maximum-Likelihood-Verfahren ersetzt.

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

m: Standardfehler
 n: Repeated Measures with Duncan's Post Hoc Test
 o: Observed Cases. Randomisiert waren 42 Personen.
 p: Bei 4 Patientinnen und Patienten wurden schon nach 1 Monat die Ergebnisse zum jeweiligen Therapieende erhoben. Dies geschah bei 3 Personen in Bezug auf die UPS-Therapie und bei 1 Person in Bezug auf die CPAP-Therapie.
 q: Auswertung laut Studie gemäß ITT-Prinzip; von 51 randomisierten Personen waren 3 Personen Lost to Follow-up.
 r: Werte beziehen sich auf den Zeitpunkt kurz vor der Intervention. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betragen die AHI-Werte für MW (SD) 24,5 (8,8).
 s: Observed Cases. Randomisiert waren 24 Personen.
 t: Median
 u: Interquartilsabstand
 v: Observed Cases. Randomisiert waren 48 Personen.
 w: 3-armige Studie (UPS, CPAP, keine Behandlung). In allen 3 Gruppen fanden (zusätzlich) konservative Maßnahmen statt mit Anweisungen zur Schlafhygiene und Kursen zur Gewichtsreduktion für die übergewichtigen Patientinnen und Patienten.
 x: Erfasst wurden nur die 108 Personen, die die Studien bis zum Ende durchgeführt hatten („Completers“). Randomisiert wurden 126 Patientinnen und Patienten.
 y: Auswertung entsprechend ITT-Prinzip, alle randomisierten Personen wurden ausgewertet
 AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; n. s.: nicht signifikant; PAP: positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 AHI
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.) (zur Darstellung der Gewichte)

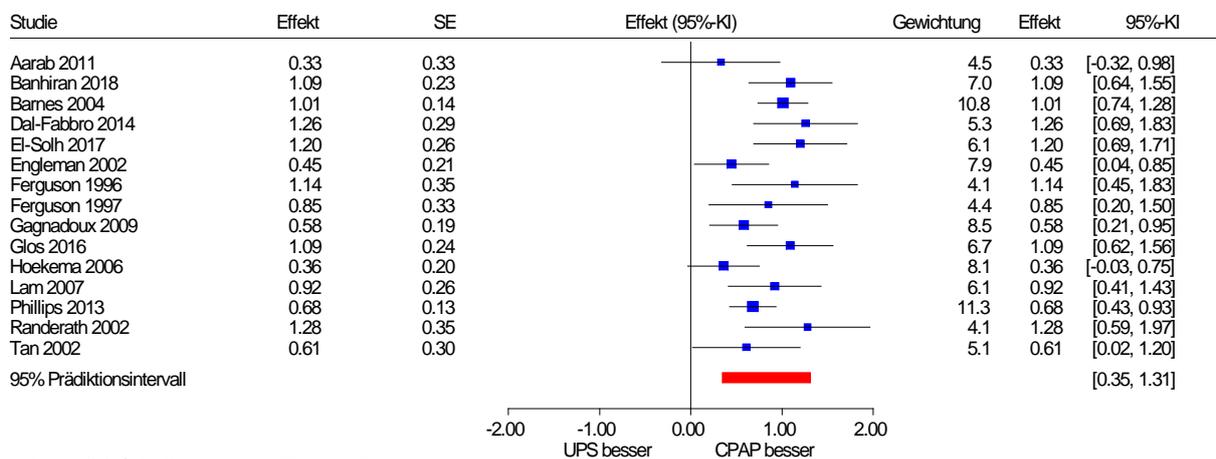


Abbildung 56: AHI Gesamtanalyse; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

Tabelle 84: Ergebnisse zum Endpunkt ODI (Fragestellung 2)

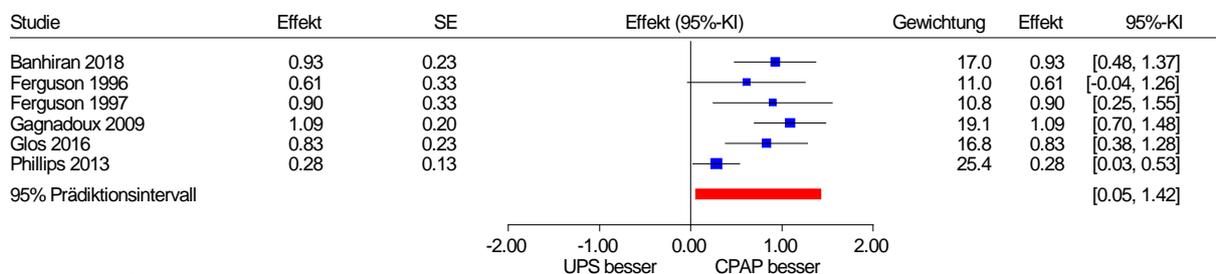
Vergleich Instrument Studie (Design) Auswertungs- zeitpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
UPS vs. PAP-Therapie										
ODI (Ereignisse/Std.)										
Banhiran 2018 (Cross-over)										
6 Wochen										
UPS	43	k. A. ^b	k. A. ^c	8,32	1,63 ^d	k. A.	k. A.	7,23 ^{e, f}	[3,97; 10,51] _{e, f}	< 0,001
CPAP	43	k. A. ^g	k. A. ^h	1,08	0,24 ^d	k. A.	k. A.			
Ferguson 1996 (Cross-over)										
4 Monate										
UPS	19	56,2	75,6	35,6	73,8	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nCPAP	20	53,5	76,4	3,5	6,4	k. A.	k. A.			
Ferguson 1997 (Cross-over)ⁱ										
4 Monate										
UPS	20 ^j	13,7	11,7	12,1	16,9	k. A.	k. A.	11,1	[3,6; 18,6]	< 0,05
nCPAP	20 ^j	19,4	21,8	0,4	0,6	k. A.	k. A.			
Gagnadoux 2009 (Cross-over)										
2 Monate										
UPS				6,3 ^k	[3,0; 9,7] ^l	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,001
CPAP	56	k. A.	k. A.	1,7 ^k	[0,7; 5,1] ^l	k. A.	k. A.			
Glos 2016 (Cross-over)										
12 Wochen										
UPS				11,8	11,4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	< 0,001
CPAP	40	21,5	14,8	4,0	6,5	k. A.	k. A.			
Phillips 2013 (Cross-over)										
4 Wochen										
UPS				9,0	11,6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,0001
CPAP	108 ^m	20,8	12,5	6,0	9,7	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 84: Ergebnisse zum Endpunkt ODI (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
 b: 27,5 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge UPS – CPAP
 c: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 25,3 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge UPS – CPAP
 d: Varianzmaß unklar, Annahme Standardfehler
 e: Vorzeichenumkehr, da im Bericht UPS minus CPAP gerechnet wird, in der Studie jedoch CPAP minus UPS
 f: geschätzt mittels Varianzanalyse für Messwiederholungen
 g: 28,9 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge CPAP – UPS
 h: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 27,6 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge CPAP – UPS
 i: Ereignisse/Stunde in dieser Studie bei Sauerstoffsättigungen von > 10 %
 j: Observed cases, 24 Personen waren randomisiert worden
 k: Median
 l: Interquartilsabstand
 m: Erfasst wurden nur die 108 Personen, die bis zum Ende an der Studie teilgenommen hatten („Completers“). Randomisiert waren 126 Personen.
 CPAP: Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; nCPAP: nasal Continuous positive Airway Pressure (nasaler kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); ODI: Oxygen Desaturation Index (Sauerstoffsättigungsindex); PAP: Positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); SD: Standardabweichung; UPS: Unterkieferprotrusionsschiene; vs.: versus

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. mit Berücksichtigung der Abhängigkeit
 ODI
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.) (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: Q=15.60, df=5, p=0.008, I²=67.9%

Abbildung 57: ODI Gesamtanalyse; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

A4 Kommentare

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend, werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. In Abschnitt A1.2 werden alle wesentlichen Aspekte gewürdigt, die in den Abschnitten A4.2 und A4.3 noch nicht adressiert wurden.

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Innerhalb der 10 gesichteten systematischen Übersichten gibt es 1 Übersicht zu Fragestellung 1 (UPS versus keine Behandlung bzw. Placebo) [134], 4 Übersichten zu Fragestellung 2 (UPS versus CPAP) [135-138] und 5 Übersichten zu beiden Fragestellungen (bei allen Übersichten UPS versus CPAP; zudem 2 Übersichten zum Vergleich UPS versus keine Behandlung [3,139], 2 Übersichten zum Vergleich UPS versus Placebo [140,141] und 1 Übersicht zum Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebo [142]).

Hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit zeigen sich zwischen der vorliegenden Nutzenbewertung und aktuellen systematischen Übersichten zur Untersuchung der Wirksamkeit der UPS sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede. So weisen im Vergleich UPS versus keine Behandlung die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung bezüglich der Tagesschläfrigkeit (Anhaltspunkt für einen Nutzen der UPS) in eine ähnliche Richtung wie die Ergebnisse einer aktuellen systematischen Übersicht (statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der UPS) [139]. Im Vergleich UPS versus PAP-Therapie zeigte sich hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit in einer aktuellen systematischen Übersicht [139] – ebenso wie in der vorliegenden Nutzenbewertung – kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch hinsichtlich anderer patientenrelevanter Endpunkte zeigen sich Übereinstimmungen (zum Beispiel kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen UPS und PAP-Therapie hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [137,138] oder hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit [137]).

Neben Übereinstimmungen existieren auch Unterschiede zu aktuellen systematischen Übersichten, die sich jedoch zumeist auf methodische Unterschiede zurückführen lassen.

Ein wesentlicher Unterschied betrifft die Untersuchung der Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit: Während in der vorliegenden Nutzenbewertung bezüglich der Tagesschläfrigkeit ein Anhaltspunkt für eine Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet wurde, ist keine systematische Übersicht bekannt, in der eine Nichtunterlegenheit der UPS gegenüber einer PAP-Therapie untersucht wurde.

Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse für die Tagesschläfrigkeit, die sich zum Teil zwischen der vorliegenden Nutzenbewertung und aktuellen systematischen Übersichten zeigen, sind häufig auf methodische Unterschiede zurückzuführen: So zeigen sich in einer aktuellen systematischen Übersicht [138] hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit im Gegensatz zur vorliegenden Nutzenbewertung statistisch signifikante Effekte zugunsten der CPAP. Diese

Diskrepanzen können zum Beispiel über unterschiedliche Studienpools oder Unterschiede hinsichtlich der Betrachtung von End- oder Veränderungswerten [138] erklärt werden.

A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens

A4.2.1 Vorgehen hinsichtlich der Endpunkte AHI und ODI

Der folgende Abschnitt geht u. a. auch inhaltlich auf Stellungnahmen ein, die sich bezüglich des Stellenwerts des AHI und ODI aus dem Anhörungsverfahren zum Berichtsplan ergeben hatten.

Da der AHI und der ODI keine patientenrelevanten Endpunkte darstellen, wurde geprüft, ob der AHI als Surrogatendpunkt für beispielsweise kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität dienen könnte, zu denen keine Daten vorlagen. Als Surrogatendpunkt für patientenrelevante Endpunkte sind zur Nutzenbewertung nur solche Endpunkte geeignet, die sich als valide erwiesen haben [60]. Da der AHI als krankheitsdefinierender Parameter verstanden wird und bei fast allen eingeschlossenen Studien erhoben wurde, wurde für ihn eine orientierende Literaturrecherche hinsichtlich Validierungsstudien durchgeführt. Es ergaben sich 175 Treffer, die gescreent wurden. Es konnten jedoch keine Validierungsstudien zum AHI identifiziert werden. Auch die Studie Kendzerska 2014 [143] war nicht geeignet die Validität des AHI als Surrogat zu zeigen.

Auf eine eigene Validierungsstudie hinsichtlich des AHI als Surrogatendpunkt für kardiovaskuläre Ereignisse oder Erkrankungen wurde verzichtet, weil auf Basis der eingeschlossenen Studien keine Surrogatvalidierung des AHI möglich war, sodass es separater Recherchen nach (fraglich vorhandenen) Studien zur langfristigen UPS-Anwendung bedurft hätte, um eine Surrogatvalidität prüfen zu können. Außerdem existieren zur Identifikation eines AHI-Ereignisses unterschiedliche Definitionen [6,144]. Dies macht eine allgemeingültige Aussage zur Assoziation zwischen AHI und kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignissen schwierig [145]. Gerade bezüglich der neuesten, aktuellen Definition des AHI, die neben den Hypopnoen alternativ auch die Arousals als Ereignis definiert, scheint es Anzeichen für einen geringeren Zusammenhang zwischen AHI und kardiovaskulären Ereignissen zu geben als bei den früheren AHI-Definitionen [145]. Intraindividuelle Schwankungen des AHI während der Nacht und zwischen den Nächten sowie unterschiedliche Messungen durch unterschiedliche Messsysteme machen es unwahrscheinlich, dass eine Validität des Endpunktes gezeigt werden kann. Die Studie Kendzerska 2014 [143] gibt beispielsweise einen Hinweis darauf, welche Schwierigkeiten bei der Validierung des AHI bestehen: Die Autorinnen und Autoren stellten eine große Variationsbreite bezüglich der polysomnografischen Systeme („PSG recording systems“) sowie der gemessenen Parameter und ihrer Grenzwerte fest.

Zum ODI wurden in den eingeschlossenen Studien nur vereinzelt Ergebnisse berichtet, sodass man auf eine geringere Relevanz des Endpunkts schließen könnte, was die Wahrscheinlichkeit für Validierungsstudien zum ODI noch geringer erscheinen ließ als für den AHI. Auch in den

eingeschlossenen Studien dieser Nutzenbewertung lagen weitaus weniger Daten zum ODI vor als zum AHI. Auf eine Suche nach Validierungsstudien des ODI wurde deswegen verzichtet.

A4.2.2 Untersuchung der Nichtunterlegenheit

Der folgende Abschnitt geht u. a. auch inhaltlich auf Stellungnahmen ein, die sich bezüglich der Untersuchung der Nichtunterlegenheit aus der Anhörung zum Berichtsplan ergeben hatten.

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie erfolgte eine Prüfung auf Nichtunterlegenheit für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit. Die Tagesschläfrigkeit wurde deswegen für die Betrachtung der Nichtunterlegenheit gewählt, weil sie als ein Leitsymptom der OSA betrachtet wird [1,2]. In einer Stellungnahme wurde die Frage aufgeworfen, wie – im Falle einer Nichtunterlegenheit bezüglich Tagesschläfrigkeit – ein relevanter Nachteil hinsichtlich anderer patientenrelevanter Endpunkte festzustellen sei. Dies erfolgte so wie bei allen Überlegenheitsfragestellungen in Nutzenbewertungen des Instituts: Lässt sich kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten der Prüfintervention in einem patientenrelevanten Endpunkt zeigen, wird kein relevanter Nachteil gesehen.

In den meisten eingeschlossenen Studien in Fragestellung 2 wurde die Tagesschläfrigkeit mit der ESS erfasst. Es erfolgte eine orientierende Recherche nach Literatur, der sich Angaben zu Nichtunterlegenheitsgrenzen für die ESS entnehmen lässt. Es wurden 5 Publikationen identifiziert, die Angaben zu einer Nichtunterlegenheitsgrenze für die ESS enthielten. In allen Publikationen wurde dabei als Nichtunterlegenheitsgrenze für die ESS eine Scoredifferenz von 2 Punkten festgelegt.

Eine Publikation enthielt keine Begründung der verwendeten Nichtunterlegenheitsgrenze von 2 Punkten [84]. In 2 Publikationen [82,83] wurde zur Begründung der verwendeten Nichtunterlegenheitsgrenze von 2 Punkten auf die Publikationen Chai-Coetzer 2013 [81] und Antic 2009 [80] verwiesen. In Chai-Coetzer 2013 [81] wurde zur Begründung der verwendeten Nichtunterlegenheitsgrenze von 2 Punkten auf mehrere Publikationen verwiesen. Keine der dort zitierten Publikationen war geeignet, eine Scoredifferenz von 2 Punkten als adäquate Nichtunterlegenheitsgrenze zu bestätigen, da entweder die ESS nicht im Fokus der Untersuchung stand oder keine Untersuchung der Eignung einer Scoredifferenz von 2 Punkten als Nichtunterlegenheitsgrenze für die ESS erfolgte. Bei einer der zitierten Publikationen handelte es sich um Antic 2009 [80]. Dort wurde postuliert, dass eine Scoredifferenz von 2 Punkten auf der ESS aus klinischer Sicht als irrelevanter Unterschied zu interpretieren sei [80]. Es ist nicht auszuschließen, dass es sich hierbei um die persönliche Einschätzung der Autorinnen und Autoren handelte. Es fand sich keine weitere Begründung für die Verwendung dieser Nichtunterlegenheitsgrenze.

Insgesamt bleibt damit unklar, ob eine Scoredifferenz von 2 Punkten auf der ESS eine geeignete Nichtunterlegenheitsgrenze darstellt. Die Nichtunterlegenheit wurde daher mittels Hedges' g untersucht.

Bezüglich anderer Endpunkte als der Tagesschläfrigkeit wurde nicht auf Nichtunterlegenheit geprüft. Dies erschien aus 2 Gründen nicht sinnvoll. Zum einen lagen nur für die Tagesschläfrigkeit bzw. für die ESS ausreichend Daten vor, für alle anderen Endpunkte gab es nur wenige verwertbare Daten, häufig dann zu verschiedenen Erhebungsinstrumenten. Die Evidenzlage konnte nur bezüglich der ESS für eine Nichtunterlegenheitsprüfung als ausreichend/hinreichend betrachtet werden. Zum anderen ergab sich bei der Betrachtung des ESS schon ein Anhaltspunkt für Nichtunterlegenheit, sodass eine weitere Prüfung auf Nichtunterlegenheit, insbesondere basierend auf einer weit weniger guten Evidenzlage, sich erübrigte. Sofern sich bezüglich der Tagesschläfrigkeit eine Nichtunterlegenheit nicht hätte zeigen lassen, wäre es methodisch zulässig gewesen, weitere Endpunkte zu untersuchen, sofern es auch inhaltlich sinnvoll gewesen wäre, weitere patientenrelevante Endpunkte, wie z. B. die kognitive Leistungsfähigkeit oder die Schlafqualität, diesbezüglich zu untersuchen. Im Unterschied zur Tagesschläfrigkeit besteht jedoch bei z. B. der kognitiven Leistungsfähigkeit, Schlafqualität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine viel größere Vielfalt an Erhebungsinstrumenten, sodass die jeweils endpunktspezifische Zusammenfassung ebenfalls mittels Hedges' g hätte erfolgen müssen.

Eine Nichtunterlegenheitsprüfung des AHI (oder ODI), wie in einer Stellungnahme vorgeschlagen, wurde aus den folgenden Gründen als nicht sinnvoll betrachtet. Wenn der AHI sich als validiertes Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt erwiesen hätte, wäre fraglich, ob und wie eine Nichtunterlegenheitsgrenze für das Surrogat mit einer Nichtunterlegenheitsgrenze für den patientenrelevanten Endpunkt korrespondiert und ob und wie eine Übertragung möglich und inhaltlich begründbar ist.

A4.2.3 Abhängigkeit von Daten

Bei Studien im Cross-over-Design erhalten alle Patientinnen und Patienten sowohl die Prüf- wie auch die Vergleichsintervention und werden nur in Hinsicht auf die Reihenfolge der Interventionen randomisiert (Beispiel: Gruppe A erhält zuerst UPS, dann PAP-Therapie; Gruppe B erhält zuerst PAP-Therapie, dann UPS). Dadurch, dass bei jeder Person beide Behandlungen durchgeführt werden, resultiert eine intraindividuelle Abhängigkeit zwischen den Ergebnisdaten der beiden Interventionen. Grundsätzlich sollte in Studien mit Cross-over-Design u. a. die Abhängigkeit der Daten innerhalb einer Patientin bzw. eines Patienten berücksichtigt werden. Dies geschah jedoch nicht bei allen eingeschlossenen Studien. Es ist nicht klar, ob eine Nichtberücksichtigung oder nicht adäquate Berücksichtigung dieser Abhängigkeitsstruktur zu Änderungen der Ergebnisse in nur eine Richtung führen kann, beispielsweise ausschließlich zu einer möglichen Unterschätzung eines Effektes.

In allen Metaanalysen des Berichts außer den Sensitivitätsanalysen wurden die Ergebnisse daher so aufgenommen, wie sie in den Studien berichtet worden sind, d. h., dass die Ergebnisse von Studien, die im Cross-over-Design durchgeführt wurden, welches aber nicht adäquat in der Auswertung berücksichtigt wurde, in dieser Analyse nicht adjustiert wurden.

In Bezug auf die Prüfung der Nichtunterlegenheit der UPS gegenüber der PAP-Therapie wurden im Anschluss 2 Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen entgegengesetzte Grenzszenarien bezüglich einer Abhängigkeitsstruktur betrachtet wurden. Bei der ersten Sensitivitätsanalyse wurden die Ergebnisse der Studien, in denen die Abhängigkeit der Daten nicht berücksichtigt wurde, mittels einer Korrektur der Varianz adjustiert. Dazu wurden aus den Studien, in denen die Abhängigkeit korrekt berücksichtigt wurde [27,64,70], die Korrelationen geschätzt und die maximale Korrelation wurde zur Korrektur [85] genutzt. In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurde als anderes Extrem in allen Studien angenommen, dass es keine Abhängigkeit innerhalb der Studie gäbe. Folglich wurden auch die Cross-over-Studien, in deren Auswertungen Abhängigkeiten berücksichtigt wurden, so behandelt, als wären diese nicht vorhanden.

A4.2.4 Subgruppenanalysen bezüglich Vergleichsintervention

Beim Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. versus Placebo-Behandlung ergaben sich bei den eingeschlossenen Studien eine ganze Reihe unterschiedlicher Vergleichsinterventionen. Diese reichten von keiner Behandlung über verschiedene Placebo-Behandlungen bis hin zur Anwendung der UPS, jedoch ohne eingestellte Protrusion des Unterkiefers (d. h. Protrusionsgrad von 0 % der maximal möglichen Protrusion), Letztere wurde in manchen Studien auch als „inaktive Schiene“ bezeichnet. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass die Placebo-Schienen und hier besonders die inaktiven Schienen auch ohne Protrusion schon einen Effekt aufzeigen [146]. Beispielsweise wird bei inaktiven Schienen der Unterkiefer in einer bestimmten Okklusionsposition gehalten und kann daher während des Schlafes nicht nach hinten fallen, was als mitverantwortlich für die OSA gilt. Außerdem kommt es durch die Anwendung der inaktiven Schiene zu einer vertikalen Hebung des Bisses, dies geschieht unabhängig von einer vorhandenen oder fehlenden Protrusion. Auch hier wird diskutiert, ob schon eine vertikale Bisshebung allein aus klinischer Sicht zu einem Effekt führt und in welche Richtung dieser ginge [61,147]. Zudem wird der Unterkiefer bei den inaktiven Schienen oft in einer Kieferschlussposition gehalten, auch dieser schienenbedingte Kieferschluss bzw. die Beeinträchtigung der Mundöffnung hat einen Effekt auf den AHI [148] und möglicherweise auf die OSA-Symptomatik.

Aber auch bei den anderen Placebo-Schienen könnte es aufgrund der Aufhebung der Okklusion und einer vertikalen Bisshebung durch den okklusalen Aufbiss schon zu einem Effekt kommen [61,146,147], beispielsweise durch die Entspannung der Kiefermuskulatur [149, S. 395]. In einer der eingeschlossenen Studien wurde beispielsweise als Placebo eine Muskelrelaxationsschiene gewählt [53].

Wegen dieser möglichen unterschiedlichen Effekte von Placeboschienen wurde als eine der Subgruppenanalysen zu Fragestellung 1 die Einteilung der Studien hinsichtlich ihrer Vergleichsintervention in 3 Subgruppen durchgeführt, um bezüglich der Wahl der Vergleichsintervention auf Interaktion zu testen, nämlich in die Subgruppe keine Behandlung bzw. Placebo-Behandlung ohne okklusalen Aufbiss und ohne Einfluss auf die natürliche

Unterkieferposition, in die Subgruppe mit Placebo-Schienen irgendeiner Art und in die Subgruppe mit der gleichen UPS als Vergleichsintervention wie bei der Prüfindervention, aber ohne Protrusion (inaktive Schiene).

A4.3 Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan

A4.3.1 Fragestellung des Berichts

Ein Stellungnehmender weist im Hinblick auf Kapitel 1 darauf hin, dass unterschiedliche Schientypen eine unterschiedliche Wirksamkeit aufweisen, und führt dazu 2 Studien an, in denen thermoplastische Schienen mit individuell angefertigten Schienen verglichen werden [150,151]. In einer weiteren Stellungnahme wird vorgeschlagen, die „therapeutische[r] Effizienz“ verschiedener Schientypen zu untersuchen.

Die möglicherweise unterschiedliche Wirksamkeit der Schientypen wird im Bericht insofern berücksichtigt, als entsprechende Subgruppenanalysen zum Schientyp, jeweils gegenüber der Kontrolle, erfolgten. Die Untersuchung von Nutzen und Schaden eines Schientyps gegenüber einem anderen war allerdings vom Auftrag dieser Nutzenbewertung nicht umfasst.

Der Fokus des Berichts liegt auftragsgemäß auf Patientinnen und Patienten mit leichter und mittelgradiger OSA. Die Einschlusskriterien sehen hinsichtlich der Population keine Beschränkung auf bestimmte Schweregrade vor, sondern fokussieren auf eine „behandlungsbedürftige OSA“. Dies erfolgte zum einen vor dem Hintergrund, dass aus Vorabrecherchen bekannt ist, dass zahlreiche Studien entweder keine oder jeweils unterschiedliche Abgrenzungen der Schweregrade vorgenommen haben und solche Studien – bei Begrenzung auf leichte und mittelgradige Fälle – ggf. nicht hätten eingeschlossen werden können. Zum anderen bietet dieses Vorgehen den Vorteil, dass Studien mit unterschiedlicher Definition von „Behandlungsbedürftigkeit“ berücksichtigt werden können. Dabei wurden auch solche Studien eingeschlossen, die die Behandlungsbedürftigkeit nicht auf Basis des AHI bestimmt haben. Dies entspricht auch der Forderung eines Stellungnehmenden, die Behandlungsbedürftigkeit nicht allein am „an der Häufigkeit der Atmungsstörungen ermittelten Schweregrad“ zu bemessen und sich an aktuellerer Literatur zu orientieren. Eine diesbezüglich angeführte Publikation einer OSA-Expertengruppe [152] stellt die Identifikation besser geeigneter krankheitsdefinierender Merkmale als zukünftiges Forschungsfeld dar. Es scheint also derzeit noch keine bessere Alternative zur Definition der OSA (bzw. Behandlungsbedürftigkeit) als der AHI bekannt zu sein. Dass bei der Wahl der Therapie Komorbiditäten und Symptomatik miteinbezogen werden sollen, wird in Kapitel 1 bereits beschrieben und durch eine weitere in der Stellungnahme angeführte Quelle [153] gestützt. Die geplanten Subgruppenanalysen bezüglich Vorliegen einer Symptomatik (d. h. Personen, deren Krankheitsdefinition allein anhand des AHI bestimmt wurde und die keine Symptome aufweisen, gegenüber solchen Personen, die Symptome aufweisen) sollten möglicherweise dazu beitragen können, unterschiedliche Krankheitsdefinitionen als Effektmodifikator aufzudecken, und damit auch Informationen liefern zur Weiterentwicklung der diagnostischen

und Behandlungskriterien der OSA. Solche Analysen waren aber mangels entsprechender Angaben in den Studien nicht möglich.

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass von den beiden im Bericht untersuchten Fragestellungen der Vergleich der UPS mit der PAP-Therapie (Fragestellung 2) der „primäre Vergleich“ sein sollte, da dies die Standardtherapie darstellt. Der Vergleich gegenüber keiner aktiven Vergleichsintervention sei nur dann relevant, wenn die PAP-Therapie nicht infrage komme.

Tatsächlich soll laut Leitlinie bereits bei leichter OSA und bestehenden Symptomen die PAP-Therapie „erwogen werden“; gleichwohl ist dies als schwächere Empfehlung zu verstehen als bei mittelgradiger $AHI \geq 15/h$ [1, S. 13], sodass zumindest bei Personen mit leichter OSA und Symptomen auch der Vergleich mit keiner aktiven Vergleichsintervention angemessen sein kann. Darüber hinaus ist es möglich, dass Studien identifiziert werden, in denen die Patientinnen und Patienten aus anderen als medizinischen Gründen keine PAP-Therapie erhalten (z. B. weil diese Therapie von den Betroffenen selbst finanziert werden muss). Solche Studien können Erkenntnisse zur Wirksamkeit der UPS liefern und sind damit aussagekräftig für diese Nutzenbewertung. Wie in der Stellungnahme gefordert, war beim Vergleich der UPS gegenüber keiner aktiven Behandlung – im Einklang mit der Konkretisierung – geplant, die Gründe darzustellen, warum keine PAP-Therapie angewandt wurde. Entsprechende Angaben fehlen jedoch in vielen Studien (siehe Abschnitt 4.2.1).

A4.3.2 Subgruppenanalysen hinsichtlich anderer Effektmodifikationen wie Schweregrad der Erkrankung, Toleranz der PAP-Therapie und Geschlecht

Ein Stellungnehmender merkte an, dass sich die Subgruppenanalyse hinsichtlich des Schweregrads der OSA auf leicht versus mittelschwer beschränken und dies spezifiziert werden sollte, da die schwere OSA nicht von der Fragestellung des Berichts umfasst sei.

Dem Stellungnehmenden ist zuzustimmen, dass die schwere OSA nicht im Fokus dieser Nutzenbewertung steht. Die geplanten Subgruppenanalysen nach Schweregrad beschränken sich auf die Subgruppen leicht versus mittelschwer. Dies wurde im Bericht spezifiziert. Jedoch gab es bei den eingeschlossenen Studien des Berichts keine, die nur Patientinnen und Patienten mit leichter OSA oder nur Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer OSA untersuchten, sondern nur einige Studien mit Patientinnen und Patienten, die nach heutiger Klassifizierung unter einer leichten bis mittelschweren OSA litten. Häufig umfasste die Population der eingeschlossenen Studien alle Schweregrade. Daher erfolgte eine Subgruppenanalyse, die eine Gruppe von Studien mit einer Population mit leichter bis mittelgradiger OSA gegenüberstellten einer Gruppe mit schwerer OSA sowie einer Gruppe mit Studien, die weder der einen noch der anderen Gruppe zugeordnet werden konnten.

Außerdem war der Stellungnehmende der Ansicht, dass sich die geplante Überprüfung einer Effektmodifikation für den Faktor „Patientinnen und Patienten, die keine PAP-Therapie erhalten können, beim Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebo“ erübrige. Denn

der Vergleich UPS versus keine aktive Therapie sei nur bei einer Population von Interesse, die keine PAP-Therapie erhalten kann.

Es ist denkbar, dass bei Patientinnen und Patienten eine klare Indikation für eine PAP-Therapie gestellt wurde, diese aber von ihnen abgelehnt wird. Diesen gegenübergestellt werden könnten Patientinnen und Patienten, beispielsweise mit leichter OSA, bei denen (noch) keine starke Empfehlung für eine PAP-Therapie besteht, die aber als behandlungsbedürftig eingeschätzt werden. Solche Personen könnten von der jeweils gewählten Therapie in unterschiedlichem Maße profitieren. Um eine solche Effektmodifikation aufzudecken, erschien die Analyse dieses Merkmals sinnvoll.

In einer Stellungnahme wird mit Bezug zu den geplanten Subgruppenanalysen auf eine Studie hingewiesen, die geschlechtsspezifische Unterschiede in den Effekten zeigen soll.

Mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede sollten insofern berücksichtigt werden, als geplant war, das Subgruppenmerkmal Geschlecht zu untersuchen, wenn entsprechende Daten vorgelegen hätten. Die Studie Vecchierini 2018 [154] ist eine 1-armige Beobachtungsstudie. Sie ist daher nicht geeignet, geschlechtsspezifische Unterschiede von Effekten (d. h. im Gruppenvergleich) zu zeigen, und erfüllt auch die Einschlusskriterien nicht.

A4.3.3 Studien mit Einschlussforderung aus Stellungnahmen

Ein Stellungnehmender sieht in den Ergebnissen der Studie Mintz 2018 [155] eine Bestätigung der in den Niederlanden nach seiner Aussage üblichen Versorgung, der UPS als Erstlinientherapie.

Die Studie Mintz 2018 weist ein 1-armiges Studiendesign auf, in der alle Patientinnen und Patienten eine UPS erhielten. Eine Gruppe ohne aktive Behandlung oder mit PAP-Therapie gab es in der Studie nicht, sodass eine vergleichende Betrachtung und eine Aussage zum Behandlungseffekt der UPS nicht möglich sind. Die Studie entspricht damit nicht dem gesuchten Studiendesign (RCTs). Unabhängig davon, welche Therapien im jeweiligen Versorgungskontext der Studie als Erstlinien- oder Zweitlinientherapie in Betracht kamen, wurden alle Studien eingeschlossen, die die UPS im Vergleich zu entweder PAP-Therapie oder zu keiner aktiven Behandlung untersuchten. Mögliche regionale Unterschiede, z. B. hinsichtlich der Standardbehandlung, wurden bei der Beurteilung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext berücksichtigt.

In einer Stellungnahme zum Berichtsplan wurde 1 weitere Primärpublikation genannt, die in der Bewertung berücksichtigt werden sollte.

Die Publikation Petri 2019 [156] untersuchte an 62 Personen mit OSA, welche Marker einen Behandlungserfolg mittels UPS vorhersagen könnten. Bei der hier untersuchten Population handelte es sich um eine Teilpopulation einer RCT [44], die auch in die vorliegende Bewertung eingeschlossen wurde. Die Frage, welche Marker prädiktiv für den Erfolg der Behandlung mit

UPS sein können, ist nicht Gegenstand des Auftrags. Sofern in eingeschlossenen Studien Subgruppenanalysen zu entsprechenden Markern durchgeführt worden sind, konnten diese ebenfalls einbezogen werden. Solche Subgruppenanalysen lagen jedoch nicht vor.

A5 Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. S3 Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“; Version 2.0 [online]. 08.2017 [Zugriff: 17.10.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-0011_S3_SBAS_2017-08_2.pdf.
2. Stuck BA, Maurer JT, Schlarb AA, Schredl M, Weeß HG. Praxis der Schlafmedizin: Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie bei Erwachsenen und Kindern. Berlin: Springer; 2018.
3. Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright JJ. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. Cochrane Database Syst Rev 2006; (1): CD004435.
4. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. Lancet 2014; 383(9918): 736-747.
5. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008; 5(2): 144-153.
6. Malhotra RK, Kirsch DB, Kristo DA, Olson EJ, Aurora RN, Carden KA et al. Polysomnography for obstructive sleep apnea should include arousal-based scoring: an American Academy of Sleep Medicine position statement. J Clin Sleep Med 2018; 14(7): 1245-1247.
7. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med 2009; 5(3): 263-276.
8. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. Chest 2000; 118(2): 372-379.
9. George CFP. Sleep apnea, alertness, and motor vehicle crashes. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176(10): 954-956.
10. Cheshire K, Engleman H, Deary I, Shapiro C, Douglas NJ. Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. Arch Intern Med 1992; 152(3): 538-541.
11. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA 2004; 291(16): 2013-2016.
12. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol 2013; 177(9): 1006-1014.
13. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA 2000; 284(23): 3015-3021.

14. Lee RWW, Vasudavan S, Hui DS, Prvan T, Petocz P, Darendeliler MA et al. Differences in craniofacial structures and obesity in Caucasian and Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010; 33(8): 1075-1080.
15. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994; 154(19): 2219-2224.
16. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(9): 1181-1185.
17. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(3 Pt 1): 608-613.
18. Patel SR, Larkin EK, Redline S. Shared genetic basis for obstructive sleep apnea and adiposity measures. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(5): 795-800.
19. Chi L, Comyn FL, Keenan BT, Cater J, Maislin G, Pack AI et al. Heritability of craniofacial structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Sleep* 2014; 37(10): 1689-1698.
20. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328(17): 1230-1235.
21. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3(4): 310-318.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Diagnostik und Therapie der schlafbezogenen Atmungsstörungen: zusammenfassender Bericht des Unterausschusses "Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Beratungen von 1998 – 2004 zur Bewertung der Polygraphie und Polysomnographie im Rahmen der Differentialdiagnostik und Therapie der schlafbezogenen Atmungsstörungen gemäß §135 Abs.1 SGB V [online]. 27.01.2006 [Zugriff: 31.08.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-234/2006-01-27-Abschluss-Polygraphie.pdf>.
23. Deutsche Gesellschaft Zahnärztliche Schlafmedizin. Positionspapier der DGSZ zur Anwendung von Protrusionsschienen bei Erwachsenen mit schlafbezogenen Atmungsstörungen [online]. 01.09.2006 [Zugriff: 13.09.2018]. URL: <https://www.dgzs.de/downloads/dgzs-positionspapier-protrusionsschienen-bei-sbas-2006.pdf>.
24. Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 2006; 29(2): 244-262.
25. Dal-Fabbro C, Garbuio S, D'Almeida V, Cintra FD, Tufik S, Bittencourt L. Mandibular advancement device and CPAP upon cardiovascular parameters in OSA. *Sleep and Breathing* 2014; 18(4): 749-759.

26. Randerath WJ, Heise M, Hinz R, Ruehle KH. An individually adjustable oral appliance vs continuous positive airway pressure in mild-to-moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122(2): 569-575.
27. Banhiran W, Assanasen P, Nopmaneejumrudlers C, Nujchanart N, Srechareon W, Chongkolwatana C et al. Adjustable thermoplastic oral appliance versus positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2018; 128(2): 516-522.
28. Lam B, Sam K, Mok WY, Cheung MT, Fong DY, Lam JC et al. Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2007; 62(4): 354-359.
29. Hoekema A, Voors AA, Wijkstra PJ, Stegenga B, Van der Hoeven JH, Tol CG et al. Effects of oral appliances and CPAP on the left ventricle and natriuretic peptides. *Int J Cardiol* 2008; 128(2): 232-239.
30. Verse T, Dreher A, Heiser C, Herzog M, Maurer JT, Pirsig W et al. Leitlinie: „HNO-spezifische Therapie der obstruktiven Schlafapnoe bei Erwachsenen“ [online]. 09.2015 [Zugriff: 17.10.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-0691_S2e_Obstruktive_Schlafapnoe_Erwachsene_2015-12.pdf.
31. Sommer UJ, Heiser C, Gahleitner C, Herr RM, Hörmann K, Maurer JT et al. Tonsillectomy with uvulopalatopharyngoplasty in obstructive sleep apnea. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(1-2): 1-8.
32. Zaghi S, Holty JE, Certal V, Abdullatif J, Guilleminault C, Powell NB et al. Maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142(1): 58-66.
33. Edmonds JC, Yang H, King TS, Sawyer DA, Rizzo A, Sawyer AM. Claustrophobic tendencies and continuous positive airway pressure therapy non-adherence in adults with obstructive sleep apnea. *Heart Lung* 2015; 44(2): 100-106.
34. Valentin A, Subramanian S, Quan SF, Berry RB, Parthasarathy S. Air leak is associated with poor adherence to autoPAP therapy. *Sleep* 2011; 34(6): 801-806.
35. Aarab G, Lobbezoo F, Hamburger HL, Naeije M. Oral appliance therapy versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled trial. *Respiration* 2011; 81(5): 411-419.
36. Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(6): 656-664.
37. Blanco J, Zamarron C, Abeleira Pazos MT, Lamela C, Suarez Quintanilla D. Prospective evaluation of an oral appliance in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2005; 9(1): 20-25.

38. Hans MG, Nelson S, Luks VG, Lorkovich P, Baek SJ. Comparison of two dental devices for treatment of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997; 111(5): 562-570.
39. Marklund M. Long-term efficacy of an oral appliance in early treated patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2016; 20(2): 689-694.
40. Godoy LBM, Palombini L, Poyares D, Dal-Fabbro C, Guimaraes TM, Klichovicz PC et al. Long-term oral appliance therapy improves daytime function and mood in upper airway resistance syndrome patients. *Sleep* 2017; 40(12): 1-9.
41. Marklund M, Carlberg B, Forsgren L, Olsson T, Stenlund H, Franklin KA. Oral appliance therapy in patients with daytime sleepiness and snoring or mild to moderate sleep apnea: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175(8): 1278-1285.
42. Rietz H, Franklin KA, Carlberg B, Sahlin C, Marklund M. Nocturnal blood pressure is reduced by a mandibular advancement device for sleep apnea in women: findings from secondary analyses of a randomized trial. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(13): e008642.
43. Bloch KE, Iseli A, Zhang JN, Xie X, Kaplan V, Stoeckli PW et al. A randomized, controlled crossover trial of two oral appliances for sleep apnea treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1): 246-251.
44. Petri N, Svanholt P, Solow B, Wildschiodtz G, Winkel P. Mandibular advancement appliance for obstructive sleep apnoea: results of a randomised placebo controlled trial using parallel group design. *J Sleep Res* 2008; 17(2): 221-229.
45. Gagnadoux F, Pepin JL, Vielle B, Bironneau V, Chouet-Girard F, Launois S et al. Impact of mandibular advancement therapy on endothelial function in severe obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(9): 1244-1252.
46. Recoquillon S, Pepin JL, Vielle B, Andriantsitohaina R, Bironneau V, Chouet-Girard F et al. Effect of mandibular advancement therapy on inflammatory and metabolic biomarkers in patients with severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax* 26.10.2018 [Epub ahead of print].
47. Quinnell TG, Bennett M, Jordan J, Clutterbuck-James AL, Davies MG, Smith IE et al. A crossover randomised controlled trial of oral mandibular advancement devices for obstructive sleep apnoea-hypopnoea (TOMADO). *Thorax* 2014; 69(10): 938-945.
48. Sharples L, Glover M, Clutterbuck-James A, Bennett M, Jordan J, Chadwick R et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness results from the randomised controlled trial of oral mandibular advancement devices for obstructive sleep apnoea-hypopnoea (TOMADO) and long-term economic analysis of oral devices and continuous positive airway pressure. *Health Technol Assess* 2014; 18(67): 1-296.
49. Aarab G, Lobbezoo F, Heymans MW, Hamburger HL, Naeije M. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea. *Respiration* 2011; 82(2): 162-168.

50. Aarab G, Nikolopoulou M, Ahlberg J, Heymans MW, Hamburger HL, De Lange J et al. Oral appliance therapy versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled trial on psychological distress. *Clin Oral Investig* 2017; 21(7): 2371-2378.
51. Nikolopoulou M, Byraki A, Ahlberg J, Heymans MW, Hamburger HL, De Lange J et al. Oral appliance therapy versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome: a randomised, placebo-controlled trial on self-reported symptoms of common sleep disorders and sleep-related problems. *J Oral Rehabil* 2017; 44(6): 452-460.
52. De Britto Teixeira AO, Abi-Ramia LB, De Oliveira Almeida MA. Treatment of obstructive sleep apnea with oral appliances. *Prog Orthod* 2013; 14: 10.
53. Sjöholm TT, Polo OJ, Rauhala ER, Vuoriluoto J, Helenius HY. Mandibular advancement with dental appliances in obstructive sleep apnoea. *J Oral Rehabil* 1994; 21(5): 595-603.
54. Andren A, Hedberg P, Walker-Engström ML, Wahlen P, Tegelberg A. Effects of treatment with oral appliance on 24-h blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a randomized clinical trial. *Sleep Breath* 2013; 17(2): 705-712.
55. Gotsopoulos H, Chen C, Qian J, Cistulli PA. Oral appliance therapy improves symptoms in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(5): 743-748.
56. Aarab G, Lobbezoo F, Hamburger HL, Naeije M. Effects of an oral appliance with different mandibular protrusion positions at a constant vertical dimension on obstructive sleep apnea. *Clin Oral Investig* 2010; 14(3): 339-345.
57. Johnston CD, Gleadhill IC, Cinnamond MJ, Gabbey J, Burden DJ. Mandibular advancement appliances and obstructive sleep apnoea: a randomized clinical trial. *Eur J Orthod* 2002; 24(3): 251-262.
58. Mehta A, Qian J, Petocz P, Darendeliler MA, Cistulli PA. A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(6): 1457-1461.
59. Duran-Cantolla J, Crovetto-Martinez R, Alkhraisat MH, Crovetto M, Municio A, Kutz R et al. Efficacy of mandibular advancement device in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome: a randomized controlled crossover clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015; 20(5): e605-e615.
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
61. Vroegop AV, Vanderveken OM, Van de Heyning PH, Braem MJ. Effects of vertical opening on pharyngeal dimensions in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med* 2012; 13(3): 314-316.

62. Schütz TC, Cunha TC, Moura-Guimaraes T, Luz GP, Ackel-D'Elia C, Alves Eda S et al. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure, oral appliance and exercise training in obstructive sleep apnea syndrome. *Clinics* 2013; 68(8): 1168-1174.
63. Glos M, Penzel T, Schoebel C, Nitzsche GR, Zimmermann S, Rudolph C et al. Comparison of effects of OSA treatment by MAD and by CPAP on cardiac autonomic function during daytime. *Sleep Breath* 2016; 20(2): 635-646.
64. Engleman HM, McDonald JP, Graham D, Lello GE, Kingshott RN, Coleman EL et al. Randomized crossover trial of two treatments for sleep apnea/hypopnea syndrome: continuous positive airway pressure and mandibular repositioning splint. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(6): 855-859.
65. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Keenan SP, Fleetham JA. A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Chest* 1996; 109(5): 1269-1275.
66. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Al-Majed S, Love LL, Fleetham JA. A short-term controlled trial of an adjustable oral appliance for the treatment of mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1997; 52(4): 362-368.
67. Gagnadoux F, Fleury B, Vielle B, Petelle B, Meslier N, N'Guyen XL et al. Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnoea. *Eur Respir J* 2009; 34(4): 914-920.
68. Tan YK, L'Estrange PR, Luo YM, Smith C, Grant HR, Simonds AK et al. Mandibular advancement splints and continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea: a randomized cross-over trial. *Eur J Orthod* 2002; 24(3): 239-249.
69. Arya D, Singh SV, Tripathi A, Tripathi SK. A pilot study to compare patient perception of obstructive sleep apnea treatment with CPAP or appliance therapy. *J Prosthet Dent* 2014; 112(5): 1188-1193.
70. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(8): 879-887.
71. El-Solh AA, Homish GG, Ditursi G, Lazarus J, Rao N, Adamo D et al. A randomized crossover trial evaluating continuous positive airway pressure versus mandibular advancement device on health outcomes in veterans with posttraumatic stress disorder. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(11): 1327-1335.
72. Hoekema A. Efficacy and comorbidity of oral appliances in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea: a systematic review and preliminary results of a randomized trial. *Sleep Breath* 2006; 10(2): 102-103.

73. Hoekema A, Stegenga B, Bakker M, Brouwer WH, De Bont LG, Wijkstra PJ et al. Simulated driving in obstructive sleep apnoea-hypopnoea: effects of oral appliances and continuous positive airway pressure. *Sleep Breath* 2007; 11(3): 129-138.
74. Hoekema A, Stel AL, Stegenga B, Van der Hoeven JH, Wijkstra PJ, Van Driel MF et al. Sexual function and obstructive sleep apnea-hypopnea: a randomized clinical trial evaluating the effects of oral-appliance and continuous positive airway pressure therapy. *J Sex Med* 2007; 4(4): 1153-1162.
75. Hoekema A, Stegenga B, Wijkstra PJ, Van der Hoeven JH, Meinesz AF, De Bont LG. Obstructive sleep apnea therapy. *J Dent Res* 2008; 87(9): 882-887.
76. Doff MH, Hoekema A, Pruim GJ, Huddleston Slater JJ, Stegenga B. Long-term oral-appliance therapy in obstructive sleep apnea: a cephalometric study of craniofacial changes. *J Dent* 2010; 38(12): 1010-1018.
77. Doff MH, Veldhuis SK, Hoekema A, Slater JJ, Wijkstra PJ, De Bont LG et al. Long-term oral appliance therapy in obstructive sleep apnea syndrome: a controlled study on temporomandibular side effects. *Clin Oral Investig* 2012; 16(3): 689-697.
78. Doff MH, Hoekema A, Wijkstra PJ, Van der Hoeven JH, Huddleston Slater JJ, De Bont LG et al. Oral appliance versus continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome: a 2-year follow-up. *Sleep* 2013; 36(9): 1289-1296.
79. Doff MH, Finnema KJ, Hoekema A, Wijkstra PJ, De Bont LG, Stegenga B. Long-term oral appliance therapy in obstructive sleep apnea syndrome: a controlled study on dental side effects. *Clin Oral Investig* 2013; 17(2): 475-482.
80. Antic NA, Buchan C, Esterman A, Hensley M, Naughton MT, Rowland S et al. A randomized controlled trial of nurse-led care for symptomatic moderate-severe obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(6): 501-508.
81. Chai-Coetzer CL, Antic NA, Rowland LS, Reed RL, Esterman A, Catcheside PG et al. Primary care vs specialist sleep center management of obstructive sleep apnea and daytime sleepiness and quality of life: a randomized trial. *JAMA* 2013; 309(10): 997-1004.
82. Corral J, Sanchez-Quiroga MA, Carmona-Bernal C, Sanchez-Armengol A, De la Torre AS, Duran-Cantolla J et al. Conventional polysomnography is not necessary for the management of most patients with suspected obstructive sleep apnea: noninferiority, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(9): 1181-1190.
83. Sanchez-Quiroga MA, Corral J, Gomez-de-Terreros FJ, Carmona-Bernal C, Asensio-Cruz MI, Cabello M et al. Primary care physicians can comprehensively manage sleep apnea patients: a non-inferiority randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 01.09.2018 [Epub ahead of print].

84. Tarraubella N, De Batlle J, Nadal N, Castro-Grattoni AL, Gomez S, Sanchez-de-la-Torre M et al. GESAP trial rationale and methodology: management of patients with suspected obstructive sleep apnea in primary care units compared to sleep units. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017; 27(1): 8.
85. Elbourne DR, Altman DG, Higgins JPT, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol* 2002; 31(1): 140-149.
86. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [GA17-01] Steigerung der Effizienz der Studienselektion [online]. [Zugriff: 12.09.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/institutsleitung/ga17-01-steigerung-der-effizienz-der-studienselektion.7847.html>.
88. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
89. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
90. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
91. Lange S, Freitag G. Special invited papers section: therapeutic equivalence; clinical issues and statistical methodology in noninferiority trials. *Biom J* 2005; 47(1): 12-27.
92. VU University of Amsterdam. Oral appliance therapy in obstructive sleep apnea: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 25.12.2014 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00950495>.
93. University Hospital A. VASO-AM: impact of oral appliance therapy on endothelial function in obstructive sleep apnea (VASO-AM): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.12.2016 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01426607>.
94. Umeå University. Effects from a mandibular repositioning appliance in patients with obstructive sleep apnea and snoring: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.01.2013 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00477009>.
95. Nykøbing Falster County Hospital. Mandibular advancement device for obstructive sleep apnea: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.09.2006 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00243139>.

96. Papworth Hospital NHS Foundation Trust. Oral mandibular advancement devices for obstructive sleep apnoea-hypopnoea [online]. In: ISRCTN Registry. 26.05.2016 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN02309506>.
97. Mahidol University. Compare outcomes of SMG and CPAP in OSA: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.05.2016 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02766179>.
98. Faculty of Medicine Siriraj Hospital. A randomized cross-over study of adjustable thermoplastic oral appliances and continuous positive airway pressure in treatment of patients with obstructive sleep apnea (RCT SMG and CPAP) [online]. In: Thai Clinical Trials Registry. 01.09.2014 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialssearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=1052>.
99. VA Office of Research and Development. A randomized cross over trial of two treatments for sleep apnea in veterans with post-traumatic stress disorder: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.11.2017 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01569022>.
100. VA Western New York Healthcare System. A randomized cross over trial of two treatments for obstructive sleep apnea in veterans with post traumatic stress disorder: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.02.2012 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01535586>.
101. VA Office of Research and Development. A randomized cross over trial of two treatments for sleep apnea in veterans with post-traumatic stress disorder: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.11.2017 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01569022>.
102. University Hospital Angers. Treatment of sleep apnea syndrome with nCPAP versus oral appliance: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.10.2015 [Zugriff: 12.06.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00152672>.
103. Charité - Universitätsmedizin Berlin. Effektivität der OSA-Behandlung mittels MAD- und CPAP-Therapie bezüglich der autonomen Funktion am Tage [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00007772>.
104. University Medical Center Groningen. Management of the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: oral appliance versus continuous positive airway pressure therapy [online]. In: Netherlands Trial Register. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://www.trialregister.nl/trial/75>.

105. Woolcock Institute of Medical Research. Randomised controlled trial of the effect of mandibular advancement splint (MAS) versus positive airway pressure (PAP) therapy on blood pressure in obstructive sleep apnoea [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. 09.11.2015 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12607000289415>.
106. Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa. Continuous positive airway pressure (CPAP), oral appliance and physical exercise in the obstructive sleep apnea: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.05.2013 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01289392>.
107. Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa. Continuous positive airway pressure (CPAP), oral appliance and physical exercise in the obstructive sleep apnea: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.05.2013 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01289392>.
108. Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa. Efficacy of oral appliance for upper airway resistance syndrome: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.07.2016 [Zugriff: 12.06.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02636621>.
109. Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Sleep* 2004; 27(5): 934-941.
110. Naismith SL, Winter VR, Hickie IB, Cistulli PA. Effect of oral appliance therapy on neurobehavioral functioning in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med* 2005; 1(4): 374-380.
111. Trzepizur W, Gagnadoux F, Abraham P, Rousseau P, Meslier N, Saumet JL et al. Microvascular endothelial function in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure and mandibular advancement. *Sleep Med* 2009; 10(7): 746-752.
112. Sutherland K, Phillips CL, Davies A, Srinivasan VK, Dalci O, Yee BJ et al. CPAP pressure for prediction of oral appliance treatment response in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2014; 10(9): 943-949.
113. Stanford University. Comparative outcomes management with electronic data technology (COMET) study (COMET): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.05.2017 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01461473>.
114. Stanford University. Comparative outcomes management with electronic data technology (COMET) study (COMET): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.05.2017 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01461473>.
115. Mashhad University of Medical Sciences. The effect of mandibular advancement splint in comparison with sham device on apnea hypopnea index in mild to moderate obstructive sleep apnea [online]. In: Iranian Registry of Clinical Trials. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://en.irct.ir/trial/16771>.

116. University Hospital, Rouen. Evaluation of a mandibular advancement device in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.06.2013 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00213434>.
117. Ohio State University. Dental device for treatment of sleep apnea (OSA-MAD): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.03.2014 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01005940>.
118. Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa. Continuous positive airway pressure and oral appliances treatments in mild obstructive sleep apnea (OSAS): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.01.2013 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01461486>.
119. Université de Montréal. The effects of oral appliance therapy on masseter muscle activity in obstructive sleep apnea: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.05.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02011425>.
120. National University Singapore. Mandibular advancement device for treatment of obstructive sleep apnea and its impact on cardiac remodeling (MOSAIC): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.01.2019 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02948894>.
121. McGill University Health Center. Effect of oral appliance therapy on glucose levels in patients with T2DM and OSA: a pilot trial; study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.09.2017 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03167684>.
122. Brigham and Women's Hospital. Combined upper-airway and breathing control therapies for obstructive sleep apnea: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.06.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03189173>.
123. Xuanwu Hospital, Beijing. The influence of mandibular advancement device treating OSAHS on primary prevention of ischemic stroke: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.09.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03665818>.
124. Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Oral appliances for sleep apnea of the elderly (ORACLE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.03.2016 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02325089>.
125. Universidade Nove de Julho São Paulo. Randomized clinical trial, controled, duple blind, four arms, to evaluate the impact of the treatment of oral appliance for obstructive sleep apnea on heart rate variability and on structural and functional characteristics of carotid artery [online]. In: Registro Brasileiro de Ensaio Clinicos. 04.01.2012 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-93ggrm/>.

126. Juntendo University Hospital. Effects of oral appliance (SomnoDent) on sleep disordered breathing (SDB) and cardiac function in patients with heart failure (HF) [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 10.04.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000029600.
127. Department of Dental Surgery and Oral Health Sciences Armed Forces Medical College. Comparison of efficacy and effectiveness of titratable mandibular advancement device (MDSA) and continuous positive airway pressure (CPAP) therapy in treatment of OSA : clinical cross-over trial [online]. In: Clinical Trials Registry - India. 15.04.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=25554>.
128. University of British Columbia. Adherence and preference of continuous positive airway pressure versus mandibular advancement splints in obstructive sleep apnea patients: a randomized trial (CHOICE) (CHOICE); study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.12.2017 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02242617>.
129. University of Tromsø. Obstructive sleep apnea: patient specific factors, success rate and compliance; study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.11.2017 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02953028>.
130. University Medical Center Groningen. MRA therapy versus CPAP therapy in moderate OSAS (REST): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.05.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01588275>.
131. Barnes M, Houston D, Worsnop CJ, Neill AM, Mykytyn IJ, Kay A et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(6): 773-780.
132. Martín Andrés AM, Silva Mato AM. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
133. Basner M, Dinges DF. Maximizing sensitivity of the psychomotor vigilance test (PVT) to sleep loss. *Sleep* 2011; 34(5): 581-591.
134. Koretsi V, Eliades T, Papageorgiou SN. Oral interventions for obstructive sleep apnea. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115(12): 200-207.
135. Bartolucci ML, Bortolotti F, Martina S, Corazza G, Michelotti A, Alessandri-Bonetti G. Dental and skeletal long-term side effects of mandibular advancement devices in obstructive sleep apnea patients: a systematic review with meta-regression analysis. *Eur J Orthod* 2019; 41(1): 89-100.
136. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19(3): CD001106.
137. Schwartz M, Acosta L, Hung YL, Padilla M, Enciso R. Effects of CPAP and mandibular advancement device treatment in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath* 2018; 22(3): 555-568.

138. Zhang M, Liu Y, Liu Y, Yu F, Yan S, Chen L et al. Effectiveness of oral appliances versus continuous positive airway pressure in treatment of OSA patients: an updated meta-analysis. *Cranio* 24.05.2018 [Epub ahead of print].
139. Gao YN, Wu YC, Lin SY, Chang JZ, Tu YK. Short-term efficacy of minimally invasive treatments for adult obstructive sleep apnea: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials [in Druck]. *J Formos Med Assoc* 2018.
140. Liu T, Li W, Zhou H, Wang Z. Verifying the relative efficacy between continuous positive airway pressure therapy and its alternatives for obstructive sleep apnea: a network meta-analysis. *Front Neurol* 2017; 8: 289.
141. Martins OFM, Chaves Junior CM, Rossi RRP, Cunali PA, Dal-Fabbro C, Bittencourt L. Side effects of mandibular advancement splints for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a systematic review. *Dental Press J Orthod* 2018; 23(4): 45-54.
142. Kuhn E, Schwarz EI, Bratton DJ, Rossi VA, Kohler M. Effects of CPAP and mandibular advancement devices on health-related quality of life in OSA: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017; 151(4): 786-794.
143. Kendzerska T, Mollayeva T, Gershon AS, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2014; 18(1): 49-59.
144. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep* 2009; 32(2): 150-157.
145. Shamim-Uzzaman QA, Singh S, Chowdhuri S. Hypopnea definitions, determinants and dilemmas: a focused review. *Sleep Science and Practice* 2018; 2: 7.
146. Piskin B, Karakoc O, Genc H, Akay S, Sipahi C, Erdem M et al. Effects of varying mandibular protrusion and degrees of vertical opening on upper airway dimensions in apneic dentate subjects. *J Orofac Orthop* 2015; 76(1): 51-65.
147. Mayoral P, Lagravere MO, Miguez-Contreras M, Garcia M. Antero-posterior mandibular position at different vertical levels for mandibular advancing device design. *BMC Oral Health* 2019; 19(1): 85.
148. Milano F, Mutinelli S, Sutherland K, Milioli G, Scaramuzzino G, Bacchieri Cortesi A et al. Influence of vertical mouth opening on oral appliance treatment outcome in positional obstructive sleep apnea. *J Dent Sleep Med* 2018; 5(1): 17-23.
149. Okeson JP. Management of temporomandibular disorders and occlusion. St. Louis: Elsevier 2013.
150. Johal A, Haria P, Manek S, Joury E, Riha R. Ready-made versus custom-made mandibular repositioning devices in sleep apnea: a randomized clinical trial. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(2): 175-182.

151. Vanderveken OM, Devolder A, Marklund M, Boudewyns AN, Braem MJ, Okkerse W et al. Comparison of a custom-made and a thermoplastic oral appliance for the treatment of mild sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(2): 197-202.

152. Randerath W, Bassetti CL, Bonsignore MR, Farre R, Ferini-Strambi L, Grote L et al. Challenges and perspectives in obstructive sleep apnoea: report by an ad hoc working group of the Sleep Disordered Breathing Group of the European Respiratory Society and the European Sleep Research Society. *Eur Respir J* 2018; 52(3): 1702616.

153. Carberry JC, Amatoury J, Eckert DJ. Personalized management approach for OSA. *Chest* 2018; 153(3): 744-755.

154. Vecchierini MF, Attali V, Collet JM, D'Ortho MP, Goutorbe F, Kerbrat JB et al. Sex differences in mandibular repositioning device therapy effectiveness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 22.12.2018 [Epub ahead of print].

155. Mintz SS, Kovacs R. The use of oral appliances in obstructive sleep apnea: a retrospective cohort study spanning 14 years of private practice experience. *Sleep Breath* 2018; 22(2): 541-546.

156. Petri N, Christensen IJ, Svanholt P, Sonnesen L, Wildschiodtz G, Berg S. Mandibular advancement device therapy for obstructive sleep apnea: a prospective study on predictors of treatment success. *Sleep Med* 2019; 54: 187-194.

157. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

158. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 03.2011 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

A6.1.1 Fragestellung 1 – UPS versus keine Behandlung

Aarab 2010

Aarab G, Lobbezoo F, Hamburger HL, Naeije M. Effects of an oral appliance with different mandibular protrusion positions at a constant vertical dimension on obstructive sleep apnea. *Clin Oral Investig* 2010; 14(3): 339-345.

Aarab 2011

Aarab G, Lobbezoo F, Hamburger HL, Naeije M. Oral appliance therapy versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled trial. *Respiration* 2011; 81(5): 411-419.

Aarab G, Lobbezoo F, Heymans MW, Hamburger HL, Naeije M. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea. *Respiration* 2011; 82(2): 162-168.

Aarab G, Nikolopoulou M, Ahlberg J, Heymans MW, Hamburger HL, De Lange J et al. Oral appliance therapy versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled trial on psychological distress. *Clin Oral Investig* 2017; 21(7): 2371-2378.

Nikolopoulou M, Byraki A, Ahlberg J, Heymans MW, Hamburger HL, De Lange J et al. Oral appliance therapy versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome: a randomised, placebo-controlled trial on self-reported symptoms of common sleep disorders and sleep-related problems. *J Oral Rehabil* 2017; 44(6): 452-460.

VU University of Amsterdam. Oral appliance therapy in obstructive sleep apnea: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 25.12.2014 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00950495>.

Andrén 2013

Andren A, Hedberg P, Walker-Engström ML, Wahlen P, Tegelberg A. Effects of treatment with oral appliance on 24-h blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a randomized clinical trial. *Sleep Breath* 2013; 17(2): 705-712.

Barnes 2004

Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(6): 656-664.

Blanco 2005

Blanco J, Zamarron C, Abeleira Pazos MT, Lamela C, Suarez Quintanilla D. Prospective evaluation of an oral appliance in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2005; 9(1): 20-25.

Bloch 2000

Bloch KE, Iseli A, Zhang JN, Xie X, Kaplan V, Stoeckli PW et al. A randomized, controlled crossover trial of two oral appliances for sleep apnea treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1): 246-251.

Dal-Fabbro 2014

Dal-Fabbro C, Garbuio S, D'Almeida V, Cintra FD, Tufik S, Bittencourt L. Mandibular advancement device and CPAP upon cardiovascular parameters in OSA. *Sleep and Breathing* 2014; 18(4): 749-759.

Durán-Cantolla 2015

Duran-Cantolla J, Crovetto-Martinez R, Alkhraisat MH, Crovetto M, Municio A, Kutz R et al. Efficacy of mandibular advancement device in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome: a randomized controlled crossover clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015; 20(5): e605-e615.

Gagnadoux 2017

Gagnadoux F, Pepin JL, Vielle B, Bironneau V, Chouet-Girard F, Launois S et al. Impact of mandibular advancement therapy on endothelial function in severe obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(9): 1244-1252.

Recoquillon S, Pepin JL, Vielle B, Andriantsitohaina R, Bironneau V, Chouet-Girard F et al. Effect of mandibular advancement therapy on inflammatory and metabolic biomarkers in patients with severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax* 26.10.2018 [Epub ahead of print].

University Hospital, Angers. VASO-AM: impact of oral appliance therapy on endothelial function in obstructive sleep apnea (VASO-AM); study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.12.2016 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01426607>.

Godoy 2017

Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa. Efficacy of oral appliance for upper airway resistance syndrome: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.07.2016 [Zugriff: 12.06.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02636621>.

Godoy LBM, Palombini L, Poyares D, Dal-Fabbro C, Guimaraes TM, Klichovicz PC et al. Long-term oral appliance therapy improves daytime function and mood in upper airway resistance syndrome patients. *Sleep* 2017; 40(12): 1-9.

Gotsopoulos 2002

Gotsopoulos H, Chen C, Qian J, Cistulli PA. Oral appliance therapy improves symptoms in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(5): 743-748.

Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Sleep* 2004; 27(5): 934-941.

Naismith SL, Winter VR, Hickie IB, Cistulli PA. Effect of oral appliance therapy on neurobehavioral functioning in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med* 2005; 1(4): 374-380.

Hans 1997

Hans MG, Nelson S, Luks VG, Lorkovich P, Baek SJ. Comparison of two dental devices for treatment of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997; 111(5): 562-570.

Johnston 2002

Johnston CD, Gleadhill IC, Cinnamon MJ, Gabbey J, Burden DJ. Mandibular advancement appliances and obstructive sleep apnoea: a randomized clinical trial. *Eur J Orthod* 2002; 24(3): 251-262.

Lam 2007

Lam B, Sam K, Mok WY, Cheung MT, Fong DY, Lam JC et al. Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2007; 62(4): 354-359.

Marklund 2015

Marklund M, Carlberg B, Forsgren L, Olsson T, Stenlund H, Franklin KA. Oral appliance therapy in patients with daytime sleepiness and snoring or mild to moderate sleep apnea: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175(8): 1278-1285.

Rietz H, Franklin KA, Carlberg B, Sahlin C, Marklund M. Nocturnal blood pressure is reduced by a mandibular advancement device for sleep apnea in women: findings from secondary analyses of a randomized trial. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(13): e008642.

Umeå University. Effects from a mandibular repositioning appliance in patients with obstructive sleep apnea and snoring: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.01.2013 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00477009>.

Marklund 2016

Marklund M. Long-term efficacy of an oral appliance in early treated patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2016; 20(2): 689-694.

Mehta 2001

Mehta A, Qian J, Petocz P, Darendeliler MA, Cistulli PA. A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(6): 1457-1461.

Petri 2008

Nykøbing Falster County Hospital. Mandibular advancement device for obstructive sleep apnea: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.09.2006 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00243139>.

Petri N, Svanholt P, Solow B, Wildschiodtz G, Winkel P. Mandibular advancement appliance for obstructive sleep apnoea: results of a randomised placebo controlled trial using parallel group design. *J Sleep Res* 2008; 17(2): 221-229.

Sjöholm 1994

Sjöholm TT, Polo OJ, Rauhala ER, Vuoriluoto J, Helenius HY. Mandibular advancement with dental appliances in obstructive sleep apnoea. *J Oral Rehabil* 1994; 21(5): 595-603.

Teixeira 2013

De Britto Teixeira AO, Abi-Ramia LB, De Oliveira Almeida MA. Treatment of obstructive sleep apnea with oral appliances. *Prog Orthod* 2013; 14: 10.

TOMADO

Papworth Hospital NHS Foundation Trust. Oral mandibular advancement devices for obstructive sleep apnoea-hypopnoea [online]. In: ISRCTN Registry. 26.05.2016 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN02309506>.

Quinnell TG, Bennett M, Jordan J, Clutterbuck-James AL, Davies MG, Smith IE et al. A crossover randomised controlled trial of oral mandibular advancement devices for obstructive sleep apnoea-hypopnoea (TOMADO). *Thorax* 2014; 69(10): 938-945.

Sharpley L, Glover M, Clutterbuck-James A, Bennett M, Jordan J, Chadwick R et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness results from the randomised controlled trial of oral mandibular advancement devices for obstructive sleep apnoea-hypopnoea (TOMADO) and long-term economic analysis of oral devices and continuous positive airway pressure. *Health Technol Assess* 2014; 18(67): 1-296.

A6.1.2 Fragestellung 2 – UPS versus PAP-Therapie**Aarab 2011**

Aarab G, Lobbezoo F, Hamburger HL, Naeije M. Oral appliance therapy versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled trial. *Respiration* 2011; 81(5): 411-419.

Aarab G, Lobbezoo F, Heymans MW, Hamburger HL, Naeije M. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea. *Respiration* 2011; 82(2): 162-168.

Aarab G, Nikolopoulou M, Ahlberg J, Heymans MW, Hamburger HL, De Lange J et al. Oral appliance therapy versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled trial on psychological distress. *Clin Oral Investig* 2017; 21(7): 2371-2378.

Nikolopoulou M, Byraki A, Ahlberg J, Heymans MW, Hamburger HL, De Lange J et al. Oral appliance therapy versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome: a randomised, placebo-controlled trial on self-reported symptoms of common sleep disorders and sleep-related problems. *J Oral Rehabil* 2017; 44(6): 452-460.

VU University of Amsterdam. Oral appliance therapy in obstructive sleep apnea: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 25.12.2014 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00950495>.

Arya 2014

Arya D, Singh SV, Tripathi A, Tripathi SK. A pilot study to compare patient perception of obstructive sleep apnea treatment with CPAP or appliance therapy. *J Prosthet Dent* 2014; 112(5): 1188-1193.

Banhiran 2018

Banhiran W, Assanasen P, Nopmaneejumrudlers C, Nujchanart N, Srechareon W, Chongkolwatana C et al. Adjustable thermoplastic oral appliance versus positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2018; 128(2): 516-522.

Faculty of Medicine Siriraj Hospital. A randomized cross-over study of adjustable thermoplastic oral appliances and continuous positive airway pressure in treatment of patients with obstructive sleep apnea (RCT SMG and CPAP) [online]. In: *Thai Clinical Trials Registry*. 01.09.2014 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialssearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=1052>.

Mahidol University. Compare outcomes of SMG and CPAP in OSA: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.05.2016 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02766179>.

Barnes 2004

Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(6): 656-664.

Dal-Fabbro 2014

Dal-Fabbro C, Garbuio S, D'Almeida V, Cintra FD, Tufik S, Bittencourt L. Mandibular advancement device and CPAP upon cardiovascular parameters in OSA. *Sleep and Breathing* 2014; 18(4): 749-759.

El-Solh 2017

El-Solh AA, Homish GG, Ditursi G, Lazarus J, Rao N, Adamo D et al. A randomized crossover trial evaluating continuous positive airway pressure versus mandibular advancement device on health outcomes in veterans with posttraumatic stress disorder. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(11): 1327-1335.

VA Office of Research and Development. A randomized cross over trial of two treatments for sleep apnea in veterans with post-traumatic stress disorder: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.11.2017 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01569022>.

VA Office of Research and Development. A randomized cross over trial of two treatments for sleep apnea in veterans with post-traumatic stress disorder: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.11.2017 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01569022>.

VA Western New York Healthcare System. A randomized cross over trial of two treatments for obstructive sleep apnea in veterans with post traumatic stress disorder: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.02.2012 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01535586>.

Engleman 2002

Engleman HM, McDonald JP, Graham D, Lello GE, Kingshott RN, Coleman EL et al. Randomized crossover trial of two treatments for sleep apnea/hypopnea syndrome: continuous positive airway pressure and mandibular repositioning splint. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(6): 855-859.

Ferguson 1996

Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Keenan SP, Fleetham JA. A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Chest* 1996; 109(5): 1269-1275.

Ferguson 1997

Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Al-Majed S, Love LL, Fleetham JA. A short-term controlled trial of an adjustable oral appliance for the treatment of mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1997; 52(4): 362-368.

Gagnadoux 2009

Gagnadoux F, Fleury B, Vielle B, Petelle B, Meslier N, N'Guyen XL et al. Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnoea. *Eur Respir J* 2009; 34(4): 914-920.

Trzepizur W, Gagnadoux F, Abraham P, Rousseau P, Meslier N, Saumet JL et al. Microvascular endothelial function in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure and mandibular advancement. *Sleep Med* 2009; 10(7): 746-752.

University Hospital Angers. Treatment of sleep apnea syndrome with nCPAP versus oral appliance: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.10.2015 [Zugriff: 12.06.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00152672>.

Glos 2016

Charité - Universitätsmedizin Berlin. Effektivität der OSA-Behandlung mittels MAD- und CPAP-Therapie bezüglich der autonomen Funktion am Tage [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00007772>.

Glos M, Penzel T, Schoebel C, Nitzsche GR, Zimmermann S, Rudolph C et al. Comparison of effects of OSA treatment by MAD and by CPAP on cardiac autonomic function during daytime. *Sleep Breath* 2016; 20(2): 635-646.

Hoekema 2006

Doff MH, Finnema KJ, Hoekema A, Wijkstra PJ, De Bont LG, Stegenga B. Long-term oral appliance therapy in obstructive sleep apnea syndrome: a controlled study on dental side effects. *Clin Oral Investig* 2013; 17(2): 475-482.

Doff MH, Hoekema A, Pruim GJ, Huddleston Slater JJ, Stegenga B. Long-term oral-appliance therapy in obstructive sleep apnea: a cephalometric study of craniofacial changes. *J Dent* 2010; 38(12): 1010-1018.

Doff MH, Hoekema A, Wijkstra PJ, Van der Hoeven JH, Huddleston Slater JJ, De Bont LG et al. Oral appliance versus continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome: a 2-year follow-up. *Sleep* 2013; 36(9): 1289-1296.

Doff MH, Veldhuis SK, Hoekema A, Slater JJ, Wijkstra PJ, De Bont LG et al. Long-term oral appliance therapy in obstructive sleep apnea syndrome: a controlled study on temporomandibular side effects. *Clin Oral Investig* 2012; 16(3): 689-697.

Hoekema A. Efficacy and comorbidity of oral appliances in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea: a systematic review and preliminary results of a randomized trial. *Sleep Breath* 2006; 10(2): 102-103.

Hoekema A, Stegenga B, Bakker M, Brouwer WH, De Bont LG, Wijkstra PJ et al. Simulated driving in obstructive sleep apnoea-hypopnoea: effects of oral appliances and continuous positive airway pressure. *Sleep Breath* 2007; 11(3): 129-138.

Hoekema A, Stegenga B, Wijkstra PJ, Van der Hoeven JH, Meinesz AF, De Bont LG. Obstructive sleep apnea therapy. *J Dent Res* 2008; 87(9): 882-887.

Hoekema A, Stel AL, Stegenga B, Van der Hoeven JH, Wijkstra PJ, Van Driel MF et al. Sexual function and obstructive sleep apnea-hypopnea: a randomized clinical trial evaluating the effects of oral-appliance and continuous positive airway pressure therapy. *J Sex Med* 2007; 4(4): 1153-1162.

Hoekema A, Voors AA, Wijkstra PJ, Stegenga B, Van der Hoeven JH, Tol CG et al. Effects of oral appliances and CPAP on the left ventricle and natriuretic peptides. *Int J Cardiol* 2008; 128(2): 232-239.

University Medical Center Groningen. Management of the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: oral appliance versus continuous positive airway pressure therapy [online]. In: Netherlands Trial Register. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://www.trialregister.nl/trial/75>.

Lam 2007

Lam B, Sam K, Mok WY, Cheung MT, Fong DY, Lam JC et al. Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2007; 62(4): 354-359.

Phillips 2013

Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(8): 879-887.

Sutherland K, Phillips CL, Davies A, Srinivasan VK, Dalci O, Yee BJ et al. CPAP pressure for prediction of oral appliance treatment response in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2014; 10(9): 943-949.

Woolcock Institute of Medical Research. Randomised controlled trial of the effect of mandibular advancement splint (MAS) versus positive airway pressure (PAP) therapy on blood pressure in obstructive sleep apnoea [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. 09.11.2015 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12607000289415>.

Randerath 2002

Randerath WJ, Heise M, Hinz R, Ruehle KH. An individually adjustable oral appliance vs continuous positive airway pressure in mild-to-moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122(2): 569-575.

Schütz 2013

Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa. Continuous positive airway pressure (CPAP), oral appliance and physical exercise in the obstructive sleep apnea: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 03.05.2013 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01289392>.

Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa. Continuous positive airway pressure (CPAP), oral appliance and physical exercise in the obstructive sleep apnea: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 03.05.2013 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01289392>.

Schütz TC, Cunha TC, Moura-Guimaraes T, Luz GP, Ackel-D'Elia C, Alves Eda S et al. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure, oral appliance and exercise training in obstructive sleep apnea syndrome. *Clinics* 2013; 68(8): 1168-1174.

Tan 2002

Tan YK, L'Estrange PR, Luo YM, Smith C, Grant HR, Simonds AK et al. Mandibular advancement splints and continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea: a randomized cross-over trial. *Eur J Orthod* 2002; 24(3): 239-249.

A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Bartolucci ML, Bortolotti F, Martina S, Corazza G, Michelotti A, Alessandri-Bonetti G. Dental and skeletal long-term side effects of mandibular advancement devices in obstructive sleep apnea patients: a systematic review with meta-regression analysis. *Eur J Orthod* 2019; 41(1): 89-100.
2. Gao YN, Wu YC, Lin SY, Chang JZ, Tu YK. Short-term efficacy of minimally invasive treatments for adult obstructive sleep apnea: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials [in Druck]. *J Formos Med Assoc* 2018.
3. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19(3): CD001106.
4. Koretsi V, Eliades T, Papageorgiou SN. Oral interventions for obstructive sleep apnea. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115(12): 200-207.
5. Kuhn E, Schwarz EI, Bratton DJ, Rossi VA, Kohler M. Effects of CPAP and mandibular advancement devices on health-related quality of life in OSA: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017; 151(4): 786-794.
6. Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright JJ. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD004435.
7. Liu T, Li W, Zhou H, Wang Z. Verifying the relative efficacy between continuous positive airway pressure therapy and its alternatives for obstructive sleep apnea: a network meta-analysis. *Front Neurol* 2017; 8: 289.
8. Martins OFM, Chaves Junior CM, Rossi RRP, Cunali PA, Dal-Fabbro C, Bittencourt L. Side effects of mandibular advancement splints for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a systematic review. *Dental Press J Orthod* 2018; 23(4): 45-54.
9. Schwartz M, Acosta L, Hung YL, Padilla M, Enciso R. Effects of CPAP and mandibular advancement device treatment in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath* 2018; 22(3): 555-568.
10. Zhang M, Liu Y, Liu Y, Yu F, Yan S, Chen L et al. Effectiveness of oral appliances versus continuous positive airway pressure in treatment of OSA patients: an updated meta-analysis. *Cranio* 24.05.2018 [Epub ahead of print].

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Landry-Schönbeck A, De Grandmont P, Rompré PH, Lavigne GJ. Effect of an adjustable mandibular advancement appliance on sleep bruxism: a crossover sleep laboratory study. *Int J Prosthodont* 2009; 22(3): 251-259.
2. Maguire J, Steele JG, Gibson GJ, Wilson JA, Steen N, McCracken GI. Randomised crossover study of oral appliances for snoring. *Clin Otolaryngol* 2010; 35(3): 204-209.

Nicht E2

1. Dieltjens M, Vroegop AV, Verbruggen AE, Wouters K, Willemen M, De Backer WA et al. A promising concept of combination therapy for positional obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2015; 19(2): 637-644.
2. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Palmieri Weber R, Arvanitis M, Stine A et al. Screening for obstructive sleep apnea in adults: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force; AHRQ publication no. 14-05216-EF-1 [online]. 01.2017 [Zugriff: 14.12.2018]. (AHRQ Evidence Syntheses; Band 146). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424160/pdf/Bookshelf_NBK424160.pdf.
3. Kingshott RN, Jones DR, Taylor DR, Robertson CJ. The efficacy of a novel tongue-stabilizing device on polysomnographic variables in sleep-disordered breathing: a pilot study. *Sleep Breath* 2002; 6(2): 69-76.
4. Nikolopoulou M, Ahlberg J, Visscher CM, Hamburger HL, Naeije M, Lobbezoo F. Effects of occlusal stabilization splints on obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Orofac Pain* 2013; 27(3): 199-205.

Nicht E3

1. Al-Dharrab A. A randomized cross over study comparing the efficacy of two mandibular advancement appliances in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Cranio* 2017; 35(6): 379-384.
2. Bishop B, Verrett R, Girvan T. A randomized crossover study comparing two mandibular repositioning appliances for treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2014; 18(1): 125-131.
3. Cohen R. Dental appliances may be useful for the treatment of obstructive sleep apnoea. *Evid Based Dent* 2002; 3(2): 51.
4. Gauthier L, Laberge L, Beaudry M, Laforte M, Rompre PH, Lavigne GJ. Mandibular advancement appliances remain effective in lowering respiratory disturbance index for 2.5-4.5 years. *Sleep Med* 2011; 12(9): 844-849.
5. Geoghegan F, Ahrens A, McGrath C, Hagg U. An evaluation of two different mandibular advancement devices on craniofacial characteristics and upper airway dimensions of Chinese adult obstructive sleep apnea patients. *Angle Orthod* 2015; 85(6): 962-968.

6. Pitsis AJ, Darendeliler MA, Gotsopoulos H, Petocz P, Cistulli PA. Effect of vertical dimension on efficacy of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(6): 860-864.
7. Rose E, Staats R, Virchow C, Jonas IE. A comparative study of two mandibular advancement appliances for the treatment of obstructive sleep apnoea. *Eur J Orthod* 2002; 24(2): 191-198.
8. Sivaramakrishnan G, Sridharan K. A systematic review on the effectiveness of titratable over nontitratable mandibular advancement appliances for sleep apnea. *J Indian Prosthodont Soc* 2017; 17(4): 319-324.
9. Walker-Engström ML. Treatment effects with a mandibular advancement appliance and uvulopalatopharyngoplasty in obstructive sleep apnea: randomised controlled trials [Dissertation]. Uppsala: Universität Uppsala; 2003.
10. Walker-Engström ML, Tegelberg A, Wilhelmsson B, Ringqvist I. Four-year follow-up of treatment with dental appliance or UPPP in obstructive sleep apnea: a randomized study. *Swed Dent J* 2001; 25(4): 181.
11. Zhou J, Liu YH. A randomised titrated crossover study comparing two oral appliances in the treatment for mild to moderate obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *J Oral Rehabil* 2012; 39(12): 914-922.

Nicht E4

1. Arya D, Tripathi A, Singh SV, Tripathi S, Nagar A, Mishra A. A pilot study to evaluate posttreatment cephalometric changes in subjects with OSA. *J Prosthet Dent* 2010; 103(3): 170-177.

Nicht E5

1. Erratum: „Predictors of success in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with mandibular repositioning appliance: a systematic review" (*Int Arch Otorhinolaryngol* 2015; 19(1): 80-85). *Int Arch Otorhinolaryngol* 2015; 19(4): 367.
2. Aarab G, Lobbezoo F, Wicks DJ, Hamburger HL, Naeije M. Short-term effects of a mandibular advancement device on obstructive sleep apnoea: an open-label pilot trial. *J Oral Rehabil* 2005; 32(8): 564-570.
3. Ahrens A, McGrath C, Hagg U. Subjective efficacy of oral appliance design features in the management of obstructive sleep apnea: a systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010; 138(5): 559-576.
4. Ahrens A, McGrath C, Hagg U. A systematic review of the efficacy of oral appliance design in the management of obstructive sleep apnoea. *Eur J Orthod* 2011; 33(3): 318-324.
5. Al-Jewair TS. High-quality randomized controlled trials are needed to confirm the effectiveness of oral appliances in the management of obstructive sleep apnea syndrome. *J Evid Based Dent Pract* 2016; 16(2): 110-112.

6. AlRumaih HS, Baba NZ, AlShehri A, AlHelal A, Al-Humaidan A. Obstructive sleep apnea management: an overview of the literature. *J Prosthodont* 2018; 27(3): 260-265.
7. Balk EM, Moorthy D, Obadan NO, Patel K, Ip S, Chung M et al. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults: AHRQ publication no. 11-EHC052 [online]. 07.2011 [Zugriff: 14.12.2018]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Band 32). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63560/pdf/Bookshelf_NBK63560.pdf.
8. Bartolucci ML, Bortolotti F, Raffaelli E, D'Anto V, Michelotti A, Alessandri Bonetti G. The effectiveness of different mandibular advancement amounts in OSA patients: a systematic review and meta-regression analysis. *Sleep Breath* 2016; 20(3): 911-919.
9. Bogucki ZA, Jaworski A, Kowalczyk-Zajac M, Dobrzynski M. Advances in diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. *Polish Annals of Medicine* 2018; 25(1): 162-165.
10. Bratton DJ, Gaisl T, Schlatzer C, Kohler M. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3(11): 869-878.
11. Bratton DJ, Gaisl T, Wons AM, Kohler M. CPAP vs mandibular advancement devices and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 314(21): 2280-2293.
12. Burr L, O'Sullivan R. Addition of a mandibular advancement splint to CPAP therapy reduces CPAP pressure requirements in obstructive sleep apnoea: a pilot study. *Respirology* 2015; 20(Suppl 2): 152.
13. Cammaroto G, Galletti C, Galletti F, Galletti B, Galletti C, Gay-Escoda C. Mandibular advancement devices vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of obstructive sleep apnoea: systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017; 22(4): e417-e424.
14. Chen H, Aarab G, De Lange J, Van der Stelt P, Lobbezoo F. The effects of noncontinuous positive airway pressure therapies on the aerodynamic characteristics of the upper airway of obstructive sleep apnea patients: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg* 2018; 76(7): 1559.e1-1559.e11.
15. Cistulli PA, Kelly JJ, Gotsopoulos H, Durston M, Mehta A. Effect of mandibular advancement splint (MAS) therapy on blood pressure in obstructive sleep apnoea (OSA). *Eur Respir J* 2000; 16(Suppl 31): 509s.
16. Clark GT, Blumenfeld I, Yoffe N, Peled E, Lavie P. A crossover study comparing the efficacy of continuous positive airway pressure with anterior mandibular positioning devices on patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1996; 109(6): 1477-1483.
17. Coruzzi P, Gualerzi M, Bernkopf E, Brambilla L, Brambilla V, Broia V et al. Autonomic cardiac modulation in obstructive sleep apnea: effect of an oral jaw-positioning appliance. *Chest* 2006; 130(5): 1362-1368.

18. Dal-Fabbro C, Tufik S, Garbuio S, D'Almeida V, Cintra F, Bittencourt LA. Efficacy of an oral appliance compared to CPAP upon heart rate variability parameters in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 2011; 34(Suppl): A147.
19. De Godoy LB, Palombini LO, Guilleminault C, Poyares D, Tufik S, Togeiro SM. Treatment of upper airway resistance syndrome in adults: where do we stand? *Sleep Sci* 2015; 8(1): 42-48.
20. De Vries GE, Wijkstra PJ, Houwerzijl EJ, Kerstjens HAM, Hoekema A. Cardiovascular effects of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018; 40: 55-68.
21. Doff MHJ. A mandibular advancement device did not affect daytime sleepiness and quality of life in obstructive sleep apnoea. *Evid Based Med* 2015; 20(6): 215-216.
22. Dubey A, Kant S, Bajaj D, Singh B. Prospects of mandibular advancement device (MAD) as a preferred treatment of obstructive sleep apnea in India: a systematic review. *Annals of Tropical Medicine and Public Health* 2017; 10(1): 1-6.
23. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014; 145(4): 762-771.
24. Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 2006; 29(2): 244-262.
25. Gakwaya S, Borel JC, Masse JF, Cesar S, Series F. Impact of mandibular advancement device associated with CPAP interface on upper airway mechanical properties assessed by phrenic nerve stimulation in obstructive sleep apnea patients: preliminary results. *Sleep Med* 2011; 12(Suppl 1): S107-S108.
26. Garbuio S, Dal Fabbro C, D'Almeida V, Tufik S, Bittencourt LRA. Efficacy of an oral appliance upon oxidative stress parameters in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2008; 10(Suppl 2): S69.
27. Gupta MA, Simpson FC, Lyons DC. The effect of treating obstructive sleep apnea with positive airway pressure on depression and other subjective symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2016; 28: 55-68.
28. Heidsieck DS, De Ruiter MH, De Lange J. Management of obstructive sleep apnea in edentulous patients: an overview of the literature. *Sleep Breath* 2016; 20(1): 395-404.
29. Hensley M, Ray C. Sleep apnoea. *BMJ Clin Evid* 2007: pii 2301.
30. Hensley M, Ray C. Sleep apnoea. *BMJ Clin Evid* 2009: pii 2301.
31. Herzog M. Unterkieferprotrusionsschiene bei obstruktivem Schlafapnoesyndrom getestet. *Laryngorhinootologie* 2018; 97(11): 752-753.
32. Hochban W, Neumann I, Ziegler A. Mechanisch-/prothetische Unterkieferprotrusion: Auswirkungen auf den Pharynx. *Pneumologie* 1996; 50(12): 919-923.

33. Hoekema A, Stegenga B, De Bont LG. Efficacy and co-morbidity of oral appliances in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea: a systematic review. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15(3): 137-155.
34. Hudgel DW, Auckley DH. Treatment of obstructive sleep apnea. *Respir Care Clin N Am* 1999; 5(3): 379-394.
35. Hunasikatti M. Meta-analysis does not establish effectiveness of the device. *Chest* 2017; 152(5): 1090.
36. Iftikhar IH, Bittencourt L, Youngstedt SD, Ayas N, Cistulli P, Schwab R et al. Comparative efficacy of CPAP, MADs, exercise-training, and dietary weight loss for sleep apnea: a network meta-analysis. *Sleep Med* 2017; 30: 7-14.
37. Iftikhar IH, Hays ER, Iverson MA, Magalang UJ, Maas AK. Effect of oral appliances on blood pressure in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2013; 9(2): 165-174.
38. Li W, Xiao L, Hu J. The comparison of CPAP and oral appliances in treatment of patients with OSA: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care* 2013; 58(7): 1184-1195.
39. Lindman R, Bondemark L. A review of oral devices in the treatment of habitual snoring and obstructive sleep apnoea. *Swed Dent J* 2001; 25(1): 39-51.
40. Matsumoto H, Kasai T, Suda S, Yatsu S, Shitara J, Murata A et al. Randomized controlled trial of an oral appliance (SomnoDent) for sleep-disordered breathing and cardiac function in patients with heart failure. *Clin Cardiol* 2018; 41(8): 1009-1012.
41. McDaid C, Duree KH, Griffin SC, Weatherly HL, Stradling JR, Davies RJ et al. A systematic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev* 2009; 13(6): 427-436.
42. McDaid C, Griffin S, Weatherly H, Duree K, Van der Burgt M, Van Hout S et al. Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2009; 13(4): iii-iv, xi-xiv, 1-119, 143-274.
43. Mohsenin N, Mostofi MT, Mohsenin V. The role of oral appliances in treating obstructive sleep apnea. *J Am Dent Assoc* 2003; 134(4): 442-449.
44. Okuno K, Sato K, Arisaka T, Hosohama K, Gotoh M, Taga H et al. The effect of oral appliances that advanced the mandible forward and limited mouth opening in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Oral Rehabil* 2014; 41(7): 542-554.
45. O'Sullivan RA, Hillman DR, Mateljan R, Pantin C, Finucane KE. Mandibular advancement splint: an appliance to treat snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(1): 194-198.

46. Phillips CL. Mandibular advancement device and CPAP did not differ for health outcomes in obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2013; 159(8): JC10.
47. Povitz M, Bolo CE, Heitman SJ, Tsai WH, Wang J, James MT. Effect of treatment of obstructive sleep apnea on depressive symptoms: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11(11): e1001762.
48. Qaseem A, Holty JE, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P. Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013; 159(7): 471-483.
49. Rabelo Guimaraes Mde L, Hermont AP. Sleep apnea and occupational accidents: are oral appliances the solution? *Indian J Occup Environ Med* 2014; 18(2): 39-47.
50. Ranieri S, Lagana G, Lombardo EC, Cozza P. Sleep breathing disorders in adult: role of orthodontist. *Dent Cadmos* 2018; 86(6): 501-514.
51. Remmers J, Charkhandeh S, Grosse J, Topor Z, Brant R, Santosham P et al. Remotely controlled mandibular protrusion during sleep predicts therapeutic success with oral appliances in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2013; 36(10): 1517-1525.
52. Rosenberg R, Doghramji P. Optimal treatment of obstructive sleep apnea and excessive sleepiness. *Adv Ther* 2009; 26(3): 295-312.
53. Saffer F, Lubianca Neto JF, Rösing C, Dias C, Closs L. Erratum: „Predictors of success in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with mandibular repositioning appliance: a systematic review" (*Int Arch Otorhinolaryngol* 2015; 19(1): 80-5). *Int Arch Otorhinolaryngol* 2015; 19(4): 367.
54. Senn O, Bloch KE, Iseli A. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea. *Otorhinolaryngol Nova* 2001; 11(4): 168-177.
55. Serra-Torres S, Bellot-Arcis C, Montiel-Company JM, Marco-Algarra J, Almerich-Silla JM. Effectiveness of mandibular advancement appliances in treating obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review. *Laryngoscope* 2016; 126(2): 507-514.
56. Sharples LD, Clutterbuck-James AL, Glover MJ, Bennett MS, Chadwick R, Pittman MA et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Sleep Med Rev* 2016; 27: 108-124.
57. Takaesu Y, Tsuiki S, Kobayashi M, Komada Y, Nakayama H, Inoue Y. Mandibular advancement device as a comparable treatment to nasal continuous positive airway pressure for positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2016; 12(8): 1113-1119.
58. Tan YK, L'Estrange PR, Grant HR, Smith C, Simonds AK, Spiro SG. A randomised crossover study of continuous positive airway pressure (CPAP) vs mandibular advancement splint (MAS) in mild and moderate obstructive sleep apnoea (OSA). *Thorax* 1998; 53(Suppl 4): A4.

59. Tegelberg AS, Vestling O, Wilhelmsson BJ, Walker-Engström ML. Treatment effects in obstructive sleep apnea: comparison of two standardized degrees of mandibular advancement with a dental appliance. *J Dent Res* 2003; 82(SB): B-368.
60. Verse T, Pirsig W. New developments in the therapy of obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258(1): 31-37.
61. Verse T, Pirsig W, Stuck BA, Hörmann K, Maurer JT. Recent developments in the treatment of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Med* 2003; 2(2): 157-168.
62. Vestling O, Walker-Engström ML, Wilhelmsson B, Tegelberg A. Treatment of obstructive sleep apnea (OSA) with two different degrees of mandibular advancement of dental appliance: a prospective and randomised study. *Swed Dent J* 2001; 25(4).
63. Wang N, Tu XP, Hu K, Xiao JX, Guo Y. Effectiveness of oral appliance versus continuous positive airway pressure in treating patients with mild to moderate obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a meta-analysis [Chinesisch]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* 2013; 13(2): 231-235.
64. White DP. Continuous positive airway pressure versus the mandibular advancing splint: are they equally effective in obstructive sleep apnea management? *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(8): 795-797.
65. White DP, Shafazand S. Mandibular advancement device vs. CPAP in the treatment of obstructive sleep apnea: are they equally effective in short term health outcomes? *J Clin Sleep Med* 2013; 9(9): 971-972.
66. Zhang T, Jiang C, Huang QL, Lei L, Mao DD, Wang YT et al. Continuous positive airway pressure and oral appliances on treatment of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis [Chinese]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army* 2018; 43(7): 621-627.
67. Zhu Y, Long H, Jian F, Lin J, Zhu J, Gao M et al. The effectiveness of oral appliances for obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. *J Dent* 2015; 43(12): 1394-1402.

Nicht E6

1. Edwards BA, Andara C, Landry S, Sands SA, Joosten SA, Owens RL et al. Upper-airway collapsibility and loop gain predict the response to oral appliance therapy in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(11): 1413-1422.
2. Ng AT, Gotsopoulos H, Qian J, Cistulli PA. Effect of oral appliance therapy on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(2): 238-241.
3. Reid J, Taylor-Gjevre R, Gjevre J, Skomro R, Fenton M, Olatunbosun F et al. Can gestational hypertension be modified by treating nocturnal airflow limitation? *J Clin Sleep Med* 2013; 9(4): 311-317.

Nicht E7

1. ECRI Institute. Mandibular advancement devices for obstructive sleep apnea. Plymouth: ECRI; 2002. URL: <http://www.ecri.org.uk>.
2. Haute Autorite de Sante. Value of mandibular advancement devices in cases of obstructive sleep apnea-syndrome. Paris: HAS; 2007.
3. Nimigean VR, Mihaltan F, Nimigean V, Bencze MA, Stanciu R, Truta RI. Oral appliances in the treatment of respiratory disturbances in sleep: from goals to outcomes [Rumänisch]. Pneumologia 2009; 58(1): 43-48.
4. University Hospital, Angers. VASO-AM: impact of oral appliance therapy on endothelial function in obstructive sleep apnea (VASO-AM); study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.12.2016 [Zugriff: 01.04.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01426607>.

A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen**Nicht E5**

1. Attali V, Collett JM, D'Ortho MP, Goutorbe F, Kerbrat JB, Khemliche H et al. 2-years follow-up results of ORCADES study: long-term mandibular repositioning device therapy in patients treated for obstructive sleep apnea [online]. 2016 [Zugriff: 25.10.2018]. URL: <https://www.resmed.com/de-de/dam/documents/products/dental/Narval-CC/POSTER-ORCADES-ERS-2016-190X90-LOW.pdf>.
2. Essener Forschungsinstitut für Medizinmanagement. Evidenzaufbereitung zur medizinischen Wirksamkeit zur Therapie der milden bis moderaten obstruktiven Schlafapnoe [unveröffentlicht]. 11.10.2018.
3. Jennum P, Kjellberg J. Health, social and economical consequences of sleep-disordered breathing: a controlled national study. Thorax 2011; 66(7): 560-566.
4. Langenhan J, Bußmeier U. Intraorale Protrusionsschienen bei OSAS und Schnarchen: aktualisierte zahnmedizinische und zahntechnische Standards. Quintessenz 2010; 36(6): 774-790.
5. Meyer A, Rasche K, Hohenhorst W, Ostrowsky A, Pelsler M, Randerath W. Unterkieferprotrusionsschienen bei schlafbezogenen Atmungsstörungen: Konsensuspapier der Nordrhein-Westfälischen Gesellschaft für Schlafmedizin. Somnologie 2018; 22: 257-261.
6. ResMed. ORCADES-Studie: Ergebnisse 2-Jahres Follow-Up [online]. 2016 [Zugriff: 01.04.2019]. URL: https://www.resmed.com/de-de/dam/documents/de/Whitepaper_ORCADES_2Jahres_Follow_up_HC_1019775.pdf.
7. Schwarting S. Unterkieferprotrusionsschienen zur Therapie der Schlafapnoe: Update einer Zahnmedizinerin. Somnologie 2013; 17: 149-158.

8. Sutharsan S, Weinreich G, Wang Y, Terjung S, Gramel A, Rohlfing B et al. Therapieerfolg mit der Narval-Unterkieferprotrusionsschiene bei Patienten mit leichter bis moderater obstruktiver Schlafapnoe. *Somnologie* 2016; 20(Suppl 1): S72.

9. Thier M. Prädiktoren für den Therapieerfolg intraoraler Protrusionsschienen in der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe [Dissertation]. Frankfurt am Main: Johann Wolfgang Goethe Universität; 2018.

10. Thier M, Bußmeier U, Langenhan J, Kopp S. Kраниomandibuläre Dysfunktionen bei der Therapie mit intraoralen Protrusionsschienen. *Manuelle Medizin* 2014; 52(6): 521-526.

Nicht E7

1. SomnoMed. SomnoDent: Therapie mit einer Schlafapnoe-Schiene. 2018.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations November 26, 2018,
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to November Week 3 2018,
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 26, 2018,
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print November 26, 2018.

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [157] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [158] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Sleep Apnea, Obstructive/ or *Sleep Apnea Syndromes/
2	(obstructive* adj1 sleep* adj1 apn?ea*).ti,ab.
3	(sleep* adj1 apn?ea* adj3 syndrome*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp Orthodontic Appliances/ or Mandibular Advancement/
6	((oral* or dental* or mandibular*) adj3 (appliance* or advancement* or device* or splint*)).ti,ab.
7	5 or 6
8	randomized controlled trial.pt.
9	controlled clinical trial.pt.
10	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
11	drug therapy.fs.
12	or/8-11
13	exp animals/ not humans.sh.
14	12 not 13
15	Cochrane database of systematic reviews.jn.
16	meta analysis.pt.
17	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
18	or/15-17
19	14 or 18
20	and/4,7,19

#	Searches
21	20 not (comment or editorial).pt.

2. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (obstructive* [TIAB] AND sleep* [TIAB] AND (apnea* [TIAB] OR apnoea* [TIAB]))
#2	Search (sleep* [TIAB] AND (apnea* [TIAB] OR apnoea* [TIAB]) AND syndrome* [TIAB])
#3	Search (#1 OR #2)
#4	Search ((oral* [TIAB] OR dental* [TIAB] OR mandibular* [TIAB]) AND (appliance* [TIAB] OR advancement* [TIAB] OR device* [TIAB] OR splint* [TIAB]))
#5	Search (clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB] OR placebo[TIAB] OR trial[TI])
#6	Search (search[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR MEDLINE[TIAB] OR systematic review[TIAB])
#7	Search (#5 OR #6)
#8	Search (#3 AND #4 AND #7)
#9	Search (#8 NOT Medline [SB])

3. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2018 November 21

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [157] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [157] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	sleep disordered breathing/ or sleep apnea syndrome/ or sleep apnea, obstructive/
2	(obstructive* adj1 sleep* adj1 apn?ea*).ti,ab.

#	Searches
3	(sleep* adj1 apn?ea* adj3 syndrome*).ti,ab.
4	or/1-3
5	mandible reconstruction/ or orthodontic device/ or mandibular advancement/ or mandibular advancement device/
6	((oral* or dental* or mandibular*) adj3 (appliance* or advancement* or device* or splint*)).ti,ab.
7	or/5-6
8	(random* or double-blind*).tw.
9	placebo*.mp.
10	or/8-9
11	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
12	or/10-11
13	and/4,7,12
14	13 not medline.cr.
15	14 not (exp animal/ not exp human/)
16	15 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 11 of 12, November 2018
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 11 of 12, November 2018

ID	Search
#1	[mh "Sleep Apnea, Obstructive"]
#2	[mh ^"Sleep Apnea Syndromes"]
#3	(obstructive* near/1 sleep* near/1 apn*ea*):ti,ab
#4	(sleep* near/1 apn*ea* near/3 syndrome*):ti,ab
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	[mh "Orthodontic Appliances"]
#7	[mh ^"Mandibular Advancement"]
#8	((oral* or dental* or mandibular*) near/3 (appliance* or advancement* or device* or splint*)):ti,ab
#9	#6 or #7 or #8
#10	#5 and #9 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
#11	#5 and #9 in Trials

5. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR Sleep Apnea, Obstructive EXPLODE ALL TREES
2	MeSH DESCRIPTOR Sleep Apnea Syndromes
3	(obstructive* AND sleep* AND (apnea* OR apnoea*))
4	(sleep* AND (apnea* OR apnoea*) AND syndrome*)
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	MeSH DESCRIPTOR Orthodontic Appliances EXPLODE ALL TREES
7	MeSH DESCRIPTOR Mandibular Advancement
8	((oral* OR dental* OR mandibular*) AND (appliance* AND advancement* OR device* OR splint*))
9	#6 OR #7 OR #8
10	#5 AND #9
11	(#10) IN HTA

A7.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
(sleep apnea syndrome OR obstructive sleep apnea) AND (oral OR dental OR mandibular) AND (appliance OR advancement OR device OR splint)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
oral appliance* OR oral advancement* OR oral device* OR oral splint* OR dental appliance* OR dental advancement* OR dental device* OR dental splint* OR mandibular appliance* OR mandibular advancement* OR mandibular device* OR mandibular splint*