

**Bewertung der
Unterkieferprotrusionsschiene
bei leichter bis mittelgradiger
obstruktiver Schlafapnoe bei
Erwachsenen**

Berichtsplan

Auftrag: N18-03
Version: 1.0
Stand: 27.11.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Bewertung der 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

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Projektverlauf	5
4 Methoden	6
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	6
4.1.1 Population.....	6
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	6
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	6
4.1.4 Studientypen	7
4.1.5 Studiendauer	7
4.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	7
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	8
4.2 Umfassende Informationsbeschaffung	8
4.2.1 Informationsquellen.....	8
4.2.2 Selektion relevanter Studien.....	9
4.3 Informationsbewertung und Synthese	9
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	9
4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	10
4.3.3 Metaanalysen	10
4.3.4 Prüfung auf Nichtunterlegenheit	11
4.3.5 Sensitivitätsanalysen	12
4.3.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	12
4.3.7 Aussagen zur Beleglage	13
5 Literatur	14
Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Betroffenen	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	7
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
CPAP	Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EEG	Elektroenzephalografie
EMG	Elektromyografie
EOG	Elektrookulografie
ESS	Epworth Sleepiness Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICSD	International Classification of Sleep Disorders (Internationale Klassifikation von Schlafstörungen)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MMU	maxillomandibuläre Umstellungsosteotomie
ODI	Oxygen Desaturation Index (Sauerstoffentsättigungsindex)
OSA	obstruktive Schlafapnoe
PAP	Positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck)
PG	Polygrafie
PSG	Polysomnografie
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
UPS	Unterkieferprotrusionsschiene
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik
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 ihres Ausmaßes gilt als eines der wichtigsten diagnostischen Kriterien [1]. 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 ($AHI > 15/h$) oder wenn ein $AHI \geq 5/h$ vorliegt und zusätzlich klinische Symptome (z. B. Tagesschläfrigkeit)

oder eine relevante Komorbidität besteht. Die Atmungsstörung darf hierbei nicht durch eine andere Schlafstörung oder medizinische Erkrankung oder durch Medikamente oder andere Substanzen erklärbar sein [1].

Ab einem AHI > 15/h gilt hierbei eine OSA als mittelschwer, ab einem AHI > 30/h 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/h 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-Kreislaufkrankungen, 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 mit (C)PAP ([kontinuierlichem] positivem Atemwegsdruck) notwendig ist [22]. Bei der PSG werden zusätzlich zu den Untersuchungen der PG noch eine Elektroenzephalografie (EEG), eine Elektromyografie (EMG) und eine Elektrookulografie (EOG) durchgeführt. Die PSG findet 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 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 Öffnung des Pharynxlumens mechanisch offen gehalten werden [3,23]. Diese Methode wird meist gut toleriert, von den Patientinnen und Patienten gegenüber der PAP-Therapie oft bevorzugt und 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 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 einer 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 im Vergleich zu einer Behandlung mittels positivem Atemwegsdruck über eine Maske (PAP-Therapie) sowie
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer Unterkieferprotrusionsschiene im Vergleich zu einer Behandlung ohne Unterkieferprotrusionsschiene

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

3 Projektverlauf

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 werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurde am 25.09.2018 ein Betroffener zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert. Die Selbstangaben des Betroffenen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang A dargestellt.

Der vorliegende Berichtsplan (Version 1.0) wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind ebenfalls auf der Website des IQWiG dargelegt. Kommt es durch die Anhörung zu einer Änderung der Berichtsmethodik, wird ein überarbeiteter Berichtsplan erstellt und veröffentlicht. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan wird auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird gegebenenfalls zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und grundsätzlich 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung für dieses Projekt ist auf der Website des IQWiG dargelegt.

4 Methoden

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG [33] erstellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftiger obstruktiver Schlafapnoe aufgenommen.

4.1.2 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.

4.1.3 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 Sauerstoffentsättigungsindex (ODI) betrachtet. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieser Endpunkte jedoch nicht ergeben.

4.1.4 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.

4.1.5 Studiendauer

Zwar mag die mechanische Wirkung der PAP-Therapie und der UPS sofort eintreten, aber die Verbesserung des Schlags 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.

4.1.6 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 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftiger obstruktiver Schlafapnoe (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit einer Unterkieferprotrusionsschiene (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: PAP-Therapie; keine Behandlung oder Placebobehandlung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 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 [34] 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>	

4.1.7 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.

4.2 Umfassende Informationsbeschaffung

4.2.1 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

4.2.2 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 1) 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 [35]. 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.

4.3 Informationsbewertung und Synthese

4.3.1 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 4.3.3 bis 4.3.6 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.

4.3.2 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.

4.3.3 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 [36] 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 [37]. 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 4.3.5) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.3.6).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [38] angewendet werden.

4.3.4 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 [1,39,40]. 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 Epworth Sleepiness Scale (ESS) untersucht, bei der für die Nichtunterlegenheitsgrenze eine Scoredifferenz von 2 in der Literatur Erwähnung findet [41-45]. 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 zusammen-

gefasst 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.

4.3.5 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 eingestuft Effekt 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 4.3.7).

4.3.6 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 asymptotische 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 4.3.7).

4.3.7 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 2 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 2: 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.						

5 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 J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. Cochrane Database Syst Rev 2004; (4): 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 Breath* 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 WYW, Cheung MT, Fong DYT, Lam JCM 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/017-069l_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. 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.
34. 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.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [GA17-01] Steigerung der Effizienz der Studienelektion [online]. [Zugriff: 12.09.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/institutsleitung/ga17-01-steigerung-der-effizienz-der-studienselektion.7847.html>.
36. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
37. 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.

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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].
45. 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.

Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Betroffenen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Betroffenen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Potenzielle Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?