



IQWiG-Berichte – Nr. 881

# **Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen**

## **Abschlussbericht**

Auftrag: N18-03  
Version: 2.0  
Stand: 07.05.2020

# 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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – 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 durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A8 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

#### **Externe Sachverständige**

- Boris A. Stuck, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

#### **Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Martina Lietz
- Konstanze Angelescu (bis 10/2019)
- Marco Knelangen
- Julia Kreis (ab 11/2019)
- Fabian Lotz
- Markus von Pluto Prondzinski

**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 Hinweis auf einen Nutzen der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition. Für die Fatigue ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der UPS im Vergleich zu einer Placeboschiene.

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 Abbruch 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 für Fragestellung 1 ein Vorteil der UPS hinsichtlich des Leitsymptoms der OSA, Tagesschläfrigkeit, im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition zeigen. Der Vorteil wird durch die Ergebnisse hinsichtlich anderer patientenrelevanter Endpunkte nicht infrage gestellt. Auch für die Fatigue zeigte sich ein Vorteil der UPS im Vergleich zu einer Placeboschiene.

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

Für die Tagesschläfrigkeit konnte ein Hinweis auf 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, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen

Lebens, Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch 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 (verwertbaren) Daten vor.

Zusammenfassend zeigte sich für 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        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Kernaussage</b> .....                                                                                          | <b>iii</b>   |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....                                                                                  | <b>x</b>     |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....                                                                                | <b>xiv</b>   |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....                                                                                | <b>xviii</b> |
| <b>1 Hintergrund</b> .....                                                                                        | <b>1</b>     |
| <b>2 Fragestellung</b> .....                                                                                      | <b>4</b>     |
| <b>3 Methoden</b> .....                                                                                           | <b>5</b>     |
| <b>4 Ergebnisse</b> .....                                                                                         | <b>7</b>     |
| <b>4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung</b> .....                                               | <b>7</b>     |
| <b>4.2 Ergebnisse zu Fragestellung 1 – UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung</b> .....               | <b>7</b>     |
| 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.....                                                                        | 18           |
| 4.2.4.4 Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz).....                                              | 19           |
| 4.2.4.5 Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen).....                                  | 21           |
| 4.2.4.6 Ergebnisse zur depressiven Symptomatik.....                                                               | 23           |
| 4.2.4.7 Ergebnisse zur Angstsymptomatik .....                                                                     | 23           |
| 4.2.4.8 Ergebnisse zu psychischen Symptomen .....                                                                 | 24           |
| 4.2.4.9 Ergebnisse zu somatischen Symptomen – Kopfschmerzen.....                                                  | 25           |
| 4.2.4.10 Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität .....                                                         | 25           |
| 4.2.4.11 Ergebnisse zur Fatigue .....                                                                             | 26           |
| 4.2.4.12 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....                                                 | 27           |
| 4.2.4.13 Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben .....    | 27           |
| 4.2.4.14 Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ..... | 29           |
| 4.2.5 Ergebnisse zum AHI und ODI.....                                                                             | 29           |
| <b>4.3 Ergebnisse zu Fragestellung 2 – UPS versus PAP-Therapie</b> .....                                          | <b>29</b>    |
| 4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....                                         | 29           |

|             |                                                                                                          |           |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.3.2       | Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte .....                                                       | 30        |
| 4.3.3       | Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene .....                                 | 34        |
| 4.3.4       | Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....                                                       | 35        |
| 4.3.4.1     | Ergebnisse zur Gesamtmortalität bzw. Gesamtüberleben .....                                               | 35        |
| 4.3.4.2     | Ergebnisse zur Tagesschläfrigkeit .....                                                                  | 35        |
| 4.3.4.3     | Ergebnisse zur Schlafqualität.....                                                                       | 41        |
| 4.3.4.4     | Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz).....                                             | 41        |
| 4.3.4.5     | Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen).....                                 | 42        |
| 4.3.4.6     | Ergebnisse zur depressiven Symptomatik.....                                                              | 44        |
| 4.3.4.7     | Ergebnisse zur Angstsymptomatik .....                                                                    | 45        |
| 4.3.4.8     | Ergebnisse zu psychischen Symptomen .....                                                                | 45        |
| 4.3.4.9     | Ergebnisse zu somatischen Symptomen .....                                                                | 46        |
| 4.3.4.10    | Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität .....                                                         | 46        |
| 4.3.4.11    | Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität .....                                                  | 46        |
| 4.3.4.12    | Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben .....    | 47        |
| 4.3.4.13    | Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ..... | 48        |
| 4.3.5       | Ergebnisse zum AHI und ODI.....                                                                          | 49        |
| <b>4.4</b>  | <b>Landkarte der Beleglage.....</b>                                                                      | <b>49</b> |
| <b>5</b>    | <b>Einordnung des Arbeitsergebnisses .....</b>                                                           | <b>51</b> |
| <b>6</b>    | <b>Fazit.....</b>                                                                                        | <b>54</b> |
|             | <b>Details des Berichts .....</b>                                                                        | <b>55</b> |
| <b>A1</b>   | <b>Projektverlauf .....</b>                                                                              | <b>55</b> |
| <b>A1.1</b> | <b>Zeitlicher Verlauf des Projekts .....</b>                                                             | <b>55</b> |
| <b>A1.2</b> | <b>Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....</b>                                            | <b>55</b> |
| <b>A2</b>   | <b>Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....</b>                                                              | <b>64</b> |
| <b>A2.1</b> | <b>Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....</b>                                | <b>64</b> |
| A2.1.1      | Population.....                                                                                          | 64        |
| A2.1.2      | Prüf- und Vergleichsintervention .....                                                                   | 64        |
| A2.1.3      | Patientenrelevante Endpunkte .....                                                                       | 64        |
| A2.1.4      | Studientypen .....                                                                                       | 65        |
| A2.1.5      | Studiendauer .....                                                                                       | 65        |
| A2.1.6      | Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....                                  | 65        |
| A2.1.7      | Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....                   | 66        |
| <b>A2.2</b> | <b>Umfassende Informationsbeschaffung .....</b>                                                          | <b>67</b> |
| A2.2.1      | Informationsquellen.....                                                                                 | 67        |

|             |                                                                                                  |           |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| A2.2.2      | Selektion relevanter Studien.....                                                                | 67        |
| <b>A2.3</b> | <b>Informationsbewertung und Synthese .....</b>                                                  | <b>68</b> |
| A2.3.1      | Darstellung der Einzelstudien.....                                                               | 68        |
| A2.3.2      | Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....                                          | 69        |
| A2.3.3      | Metaanalysen .....                                                                               | 69        |
| A2.3.4      | Prüfung auf Nichtunterlegenheit .....                                                            | 70        |
| A2.3.5      | Sensitivitätsanalysen.....                                                                       | 71        |
| A2.3.6      | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....                                           | 71        |
| A2.3.7      | Aussagen zur Beleglage.....                                                                      | 72        |
| <b>A3</b>   | <b>Details der Ergebnisse .....</b>                                                              | <b>73</b> |
| <b>A3.1</b> | <b>Umfassende Informationsbeschaffung .....</b>                                                  | <b>73</b> |
| A3.1.1      | Primäre Informationsquellen .....                                                                | 73        |
| A3.1.1.1    | Bibliografische Datenbanken.....                                                                 | 73        |
| A3.1.1.2    | Studienregister .....                                                                            | 74        |
| A3.1.2      | Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....                                               | 75        |
| A3.1.2.1    | Durch den G-BA übermittelte Dokumente .....                                                      | 75        |
| A3.1.2.2    | Anwendung weiterer Suchtechniken .....                                                           | 75        |
| A3.1.2.3    | Anhörung .....                                                                                   | 75        |
| A3.1.2.4    | Autorenanfragen.....                                                                             | 75        |
| A3.1.2.5    | Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente .....                                               | 76        |
| A3.1.3      | Resultierender Studienpool.....                                                                  | 77        |
| A3.1.4      | Studien ohne berichtete Ergebnisse .....                                                         | 78        |
| <b>A3.2</b> | <b>Ergebnisse zur Fragestellung 1 – UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung .....</b> | <b>80</b> |
| A3.2.1      | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....                              | 80        |
| A3.2.1.1    | Studiendesign und Studienpopulationen.....                                                       | 80        |
| A3.2.1.2    | Angaben zur Operationalisierung extrahierter Endpunkte.....                                      | 110       |
| A3.2.1.3    | Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – Fragestellung 1 .....                  | 114       |
| A3.2.2      | Patientenrelevante Endpunkte .....                                                               | 114       |
| A3.2.2.1    | Endpunkt Gesamtmortalität bzw. Gesamtüberleben.....                                              | 115       |
| A3.2.2.2    | Endpunkt Tagesschläfrigkeit .....                                                                | 115       |
| A3.2.2.3    | Endpunkt Schlafqualität.....                                                                     | 129       |
| A3.2.2.4    | Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz).....                                            | 132       |
| A3.2.2.5    | Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen).....                                | 138       |
| A3.2.2.6    | Endpunkt depressive Symptomatik.....                                                             | 142       |
| A3.2.2.7    | Endpunkt Angstsymptomatik.....                                                                   | 144       |
| A3.2.2.8    | Endpunkt psychische Symptome .....                                                               | 145       |



|             |                                                                                                     |            |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| A3.2.2.9    | Endpunkt somatische Symptome – Kopfschmerzen.....                                                   | 153        |
| A3.2.2.10   | Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität .....                                                           | 155        |
| A3.2.2.11   | Endpunkt Fatigue .....                                                                              | 155        |
| A3.2.2.12   | Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.....                                                    | 157        |
| A3.2.2.13   | Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am<br>beruflichen und sozialen Leben ..... | 171        |
| A3.2.2.14   | Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch<br>wegen unerwünschter Ereignisse ..... | 181        |
| A3.2.3      | Ergänzende Darstellung des AHI und des ODI.....                                                     | 183        |
| <b>A3.3</b> | <b>Ergebnisse zur Fragestellung 2 – UPS versus PAP-Therapie.....</b>                                | <b>190</b> |
| A3.3.1      | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....                                 | 190        |
| A3.3.1.1    | Studiendesign und Studienpopulationen.....                                                          | 190        |
| A3.3.1.2    | Angaben zur Operationalisierung extrahierter Endpunkte.....                                         | 216        |
| A3.3.1.3    | Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....                                       | 220        |
| A3.3.2      | Patientenrelevante Endpunkte .....                                                                  | 220        |
| A3.3.2.1    | Endpunkt Gesamtmortalität bzw. Gesamtüberleben.....                                                 | 220        |
| A3.3.2.2    | Endpunkt Tagesschläfrigkeit .....                                                                   | 221        |
| A3.3.2.3    | Endpunkt Schlafqualität.....                                                                        | 233        |
| A3.3.2.4    | Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz).....                                               | 236        |
| A3.3.2.5    | Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen).....                                   | 240        |
| A3.3.2.6    | Endpunkt depressive Symptomatik.....                                                                | 244        |
| A3.3.2.7    | Endpunkt Angstsymptomatik.....                                                                      | 247        |
| A3.3.2.8    | Endpunkt psychische Symptome .....                                                                  | 248        |
| A3.3.2.9    | Endpunkt somatische Symptome .....                                                                  | 252        |
| A3.3.2.10   | Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität .....                                                           | 252        |
| A3.3.2.11   | Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.....                                                    | 252        |
| A3.3.2.12   | Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am<br>beruflichen und sozialen Leben ..... | 265        |
| A3.3.2.13   | Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch<br>wegen unerwünschter Ereignisse ..... | 273        |
| A3.3.3      | Ergänzende Darstellung des AHI und des ODI.....                                                     | 276        |
| <b>A4</b>   | <b>Kommentare.....</b>                                                                              | <b>282</b> |
| <b>A4.1</b> | <b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten .....</b>                             | <b>282</b> |
| <b>A4.2</b> | <b>Kritische Reflexion des Vorgehens .....</b>                                                      | <b>283</b> |
| A4.2.1      | Vorgehen hinsichtlich der Endpunkte AHI und ODI .....                                               | 283        |
| A4.2.2      | Untersuchung der Nichtunterlegenheit .....                                                          | 285        |
| A4.2.3      | Abhängigkeit von Daten .....                                                                        | 288        |
| A4.2.4      | Subgruppenanalysen bezüglich Vergleichsintervention.....                                            | 289        |

|             |                                                                                                                                            |            |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>A4.3</b> | <b>Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan.....</b>                                                                                        | <b>290</b> |
| A4.3.1      | Fragestellung des Berichts.....                                                                                                            | 290        |
| A4.3.2      | Subgruppenanalysen hinsichtlich anderer Effektmodifikatoren wie<br>Schweregrad der Erkrankung, Toleranz der PAP-Therapie und Geschlecht .. | 291        |
| A4.3.3      | Studien mit Einschlussforderung aus Stellungnahmen .....                                                                                   | 292        |
| <b>A4.4</b> | <b>Würdigung der Anhörung zum Vorbericht .....</b>                                                                                         | <b>293</b> |
| A4.4.1      | Subgruppenanalysen für andere Endpunkte .....                                                                                              | 294        |
| A4.4.2      | Subgruppenanalysen zu verschiedenen Schientypen und<br>Protrusionsgraden .....                                                             | 294        |
| A4.4.3      | Berücksichtigung der klinischen Eignung zur OSA-Therapie mittels<br>Unterkieferprotrusionsschiene .....                                    | 295        |
| A4.4.4      | Bedeutung kardiovaskulärer Endpunkte bei der Prüfung auf<br>Nichtunterlegenheit .....                                                      | 295        |
| A4.4.5      | Biometrische Aspekte bei der Auswertung und Bewertung der<br>Ergebnisdaten zur Tagesschläfrigkeit, ESS.....                                | 296        |
| A4.4.6      | Studien mit Einschlussforderung aus Stellungnahmen .....                                                                                   | 298        |
| <b>A5</b>   | <b>Literatur .....</b>                                                                                                                     | <b>299</b> |
| <b>A6</b>   | <b>Studienlisten .....</b>                                                                                                                 | <b>315</b> |
| <b>A6.1</b> | <b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>                                                                                             | <b>315</b> |
| A6.1.1      | Fragestellung 1 – UPS versus keine Behandlung.....                                                                                         | 315        |
| A6.1.2      | Fragestellung 2 – UPS versus PAP-Therapie .....                                                                                            | 318        |
| <b>A6.2</b> | <b>Liste der gesichteten systematischen Übersichten .....</b>                                                                              | <b>323</b> |
| <b>A6.3</b> | <b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit<br/>Ausschlussgründen.....</b>                                                   | <b>324</b> |
| <b>A6.4</b> | <b>Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA<br/>übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen.....</b>                 | <b>332</b> |
| <b>A7</b>   | <b>Suchstrategien .....</b>                                                                                                                | <b>334</b> |
| <b>A7.1</b> | <b>Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....</b>                                                                                 | <b>334</b> |
| <b>A7.2</b> | <b>Suche in Studienregistern.....</b>                                                                                                      | <b>337</b> |
| <b>A8</b>   | <b>Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....</b>                                                     | <b>338</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Seite</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in Fragestellung 1 .....                                                                                                                                                                                                                       | 10           |
| Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in Fragestellung 2 .....                                                                                                                                                                                                                       | 32           |
| Tabelle 3: Ergebnisse zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 2):<br>Überblick über die Sensitivitätsanalysen zur Nichtunterlegenheit .....                                                                                                                                           | 39           |
| Tabelle 4: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte .....                                                                                                                                                                                                            | 50           |
| Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....                                                                                                                                                                                                                             | 66           |
| Tabelle 6: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen<br>beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....                                                                                                                             | 72           |
| Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....                                                                                                                                                                                                                | 74           |
| Tabelle 8: Übersicht über Autorenanfragen .....                                                                                                                                                                                                                                                    | 76           |
| Tabelle 9: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente .....                                                                                                                                                                                                                        | 77           |
| Tabelle 10: Studienpool der Nutzenbewertung.....                                                                                                                                                                                                                                                   | 77           |
| Tabelle 11: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete<br>Ergebnisse .....                                                                                                                                                                                              | 79           |
| Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten<br>(Fragestellung 1) .....                                                                                                                                                                                       | 80           |
| Tabelle 13: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien<br>(Fragestellung 1) .....                                                                                                                                                                                    | 85           |
| Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1) .....                                                                                                                                                                                                                      | 93           |
| Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien<br>(Fragestellung 1) .....                                                                                                                                                                                        | 96           |
| Tabelle 16: Operationalisierung von in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkten<br>(Fragestellung 1) .....                                                                                                                                                                                       | 111          |
| Tabelle 17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 1) .....                                                                                                                                                                                                                          | 114          |
| Tabelle 18: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Tagesschläfrigkeit<br>(Fragestellung 1) .....                                                                                                                                                                                   | 115          |
| Tabelle 19: Ergebnisse Endpunkt zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS<br>(Fragestellung 1) .....                                                                                                                                                                                                   | 116          |
| Tabelle 20: Hauptanalyse und Sensitivitätsanalysen zum Vergleich UPS versus keine<br>Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition<br>(Fragestellung 1): Summation der Studienanteile mit statistisch signifikantem und<br>zugleich klinisch relevantem Effekt ..... | 128          |
| Tabelle 21: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Schlafqualität<br>(Fragestellung 1) .....                                                                                                                                                                                    | 129          |
| Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt Schlafqualität – Pittsburgh Sleep Quality Index<br>(Fragestellung 1) .....                                                                                                                                                                                     | 130          |
| Tabelle 23: Ergebnisse zum Endpunkt Schlafqualität – Müdigkeit bei Erwachen<br>(Fragestellung 1) .....                                                                                                                                                                                             | 131          |

|                                                                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 24: Ergebnisse zum Endpunkt Schlafqualität – besserer Schlaf .....                                                                                                             | 131 |
| Tabelle 25: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kognitive<br>Leistungsfähigkeit – Vigilanz (Fragestellung 1).....                                                | 132 |
| Tabelle 26: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – Psychomotor<br>Vigilance Test (PVT) und Multiple Unprepared Reaction Time (MURT) Test<br>(Fragestellung 1) ..... | 133 |
| Tabelle 27: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kognitive<br>Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 1).....                                    | 138 |
| Tabelle 28: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive<br>Funktionen (Fragestellung 1) .....                                                                     | 139 |
| Tabelle 29: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: depressive<br>Symptomatik – Beck Depression Inventory (Fragestellung 1) .....                                    | 142 |
| Tabelle 30: Depressive Symptomatik – Beck Depression Inventory (Fragestellung 1) .....                                                                                                 | 143 |
| Tabelle 31: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials:<br>Angstsymptomatik – Beck Anxiety Inventory (Fragestellung 1) .....                                             | 144 |
| Tabelle 32: Ergebnisse zum Endpunkt Angstsymptomatik (Fragestellung 1).....                                                                                                            | 145 |
| Tabelle 33: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: psychische<br>Symptome (Fragestellung 1) .....                                                                   | 146 |
| Tabelle 34: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Profile of Mood States<br>(Fragestellung 1) .....                                                                            | 147 |
| Tabelle 35: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Symptom Checklist-90-<br>Revised (Fragestellung 1).....                                                                      | 150 |
| Tabelle 36: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Einzelfragen zum<br>Wohlbefinden und zur Stimmung (Fragestellung 1).....                                                     | 153 |
| Tabelle 37: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: somatische<br>Symptome – Kopfschmerzen (Fragestellung 1).....                                                    | 153 |
| Tabelle 38: Ergebnisse zum Endpunkt somatische Symptome – Kopfschmerzen<br>(Fragestellung 1) .....                                                                                     | 154 |
| Tabelle 39: Ergebnisse zum Endpunkt somatische Symptome – Kopfschmerz vorhanden<br>(Fragestellung 1) .....                                                                             | 155 |
| Tabelle 40: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Fatigue<br>(Fragestellung 1) .....                                                                               | 155 |
| Tabelle 41: Tabelle zum Endpunkt Fatigue – Einzelfrage (Fragestellung 1) .....                                                                                                         | 156 |
| Tabelle 42: Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue – Modified Fatigue Impact Scale<br>(Fragestellung 1) .....                                                                                 | 157 |
| Tabelle 43: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials:<br>gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36.....                                                               | 158 |
| Tabelle 44: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36<br>(Fragestellung 1) .....                                                                              | 159 |
| Tabelle 45: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Aktivitäten des<br>täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (Fragestellung 1).....      | 172 |

|                                                                                                                                                                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 46: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 1).....                        | 173 |
| Tabelle 47: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Einzelfragen zu Beeinträchtigungen, Leistungsfähigkeit und Energielevel (Fragestellung 1) ..... | 180 |
| Tabelle 48: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Fragestellung 1)                                               | 181 |
| Tabelle 49: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Fragestellung 1)                                                                                                                                   | 182 |
| Tabelle 50: Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Fragestellung 1) .....                                                                                                                      | 183 |
| Tabelle 51: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (Fragestellung 1) .....                                                                                                                                                         | 184 |
| Tabelle 52: Ergebnisse zum Endpunkt ODI (Fragestellung 1) .....                                                                                                                                                         | 188 |
| Tabelle 53: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten (Fragestellung 2) .....                                                                                                               | 190 |
| Tabelle 54: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2) .....                                                                                                            | 195 |
| Tabelle 55: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2) .....                                                                                                                                           | 202 |
| Tabelle 56: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) .....                                                                                                                | 204 |
| Tabelle 57: Operationalisierung von in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkten (Fragestellung 2) .....                                                                                                               | 217 |
| Tabelle 58: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2) .....                                                                                                                                               | 220 |
| Tabelle 59: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Tagesschläfrigkeit (Fragestellung 2) .....                                                                                                           | 221 |
| Tabelle 60: Ergebnisse zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 2).....                                                                                                                                     | 222 |
| Tabelle 61: Ergebnisse zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – Berlin Questionnaire for Sleep Apnea; Frage Tagesmüdigkeit (Fragestellung 2) .....                                                                             | 232 |
| Tabelle 62: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Schlafqualität (Fragestellung 2) .....                                                                                                               | 233 |
| Tabelle 63: Ergebnisse Endpunkt Schlafqualität – Berlin Questionnaire for Sleep Apnea, Einzelfrage Müdigkeit bei Erwachen (Fragestellung 2) .....                                                                       | 234 |
| Tabelle 64: Ergebnisse Endpunkt Schlafqualität – Pittsburgh Sleep Quality Index, Komponenten subjektive Schlafqualität und Schlafstörungen (Fragestellung 2) .....                                                      | 235 |
| Tabelle 65: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) (Fragestellung 2) .....                                                                                   | 236 |
| Tabelle 66: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – Psychomotor Vigilance Test (Fragestellung 2).....                                                                                         | 237 |
| Tabelle 67: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – SteerClear (Fragestellung 2).....                                                                                                         | 238 |
| Tabelle 68: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – AusEd Driving (Fragestellung 2) .....                                                                                                     | 239 |

|                                                                                                                                                                                                   |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 69: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 2) .....                                                 | 241 |
| Tabelle 70: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 2) .....                                                                                   | 242 |
| Tabelle 71: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: depressive Symptomatik (Fragestellung 2) .....                                                                              | 245 |
| Tabelle 72: Ergebnisse zum Endpunkt depressive Symptomatik – Beck Depression Inventory (Fragestellung 2) .....                                                                                    | 245 |
| Tabelle 73: Ergebnisse zu den Endpunkten depressive Symptomatik und Angstsymptomatik – Hospital Anxiety and Depression Scale (Fragestellung 2) .....                                              | 246 |
| Tabelle 74: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Angstsymptomatik (Fragestellung 2) .....                                                                                    | 247 |
| Tabelle 75: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: psychische Symptome (Fragestellung 2) .....                                                                                 | 248 |
| Tabelle 76: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Symptom Checklist-90-Revised (Fragestellung 2) .....                                                                                    | 249 |
| Tabelle 77: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Profile of Mood States (Fragestellung 2) .....                                                                                          | 251 |
| Tabelle 78: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragestellung 2) .....                                                                  | 252 |
| Tabelle 79: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36) (Fragestellung 2) .....                                                              | 253 |
| Tabelle 80: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Nottingham Health Profile (Fragestellung 2) .....                                                                        | 261 |
| Tabelle 81: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (Fragestellung 2) .....                   | 266 |
| Tabelle 82: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 2) ..... | 266 |
| Tabelle 83: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 2) .....                                                                             | 273 |
| Tabelle 84: Ergebnisse Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 2) .....                                                                                                           | 274 |
| Tabelle 85: Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Fragestellung 2) .....                                                                                                | 275 |
| Tabelle 86: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (Fragestellung 2) .....                                                                                                                                   | 276 |
| Tabelle 87: Ergebnisse zum Endpunkt ODI (Fragestellung 2) .....                                                                                                                                   | 280 |

**Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Seite</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....                                                                                                                                                                  | 73           |
| Abbildung 2: ESS – Hauptanalyse; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                                        | 119          |
| Abbildung 3: ESS – Sensitivitätsanalyse; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,4; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                                | 120          |
| Abbildung 4: ESS – Sensitivitätsanalyse; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,8; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                                | 120          |
| Abbildung 5: ESS; Subgruppenanalyse bezüglich Schientyp – Boil-and-Bite versus individuelle Herstellung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                | 121          |
| Abbildung 6: ESS; Subgruppenanalyse bezüglich Schientyp – 2-teilig versus 1-teilig; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                     | 122          |
| Abbildung 7: ESS; Subgruppenanalyse bezüglich Protrusion; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                               | 123          |
| Abbildung 8: ESS; Subgruppenanalyse bezüglich Schweregrad der OSA; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .                                                                          | 124          |
| Abbildung 9: ESS; Subgruppenanalyse hinsichtlich PAP-Toleranz; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                          | 125          |
| Abbildung 10: ESS; Subgruppenanalyse hinsichtlich Vergleichsintervention; Hauptanalyse: Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                       | 126          |
| Abbildung 11: ESS; Subgruppenanalyse hinsichtlich Vergleichsintervention; Sensitivitätsanalyse: Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,4; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                               | 127          |
| Abbildung 12: ESS; Subgruppenanalyse hinsichtlich Vergleichsintervention; Sensitivitätsanalyse: Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,8; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                               | 128          |
| Abbildung 13: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) – Auslassungsfehler; Godoy 2017 1. Messung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....     | 135          |
| Abbildung 14: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) – Auslassungsfehler; Godoy 2017 letzte Messung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) ..... | 136          |
| Abbildung 15: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) – Fehlstarts; Godoy 1. Messung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                 | 136          |
| Abbildung 16: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) – Fehlstarts; Godoy letzte Messung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....             | 137          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 17: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) und Multiple Unprepared Reaction Time (MURT) – Reaktionszeit; Godoy 1. Messung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....     | 137 |
| Abbildung 18: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) und Multiple Unprepared Reaction Time (MURT) – Reaktionszeit; Godoy letzte Messung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) ..... | 138 |
| Abbildung 19: Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) – Trail Making Test B; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                    | 141 |
| Abbildung 20: Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) – Zahlenspanne rückwärts; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                 | 141 |
| Abbildung 21: Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) – FAS-Test / COWAT; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                             | 142 |
| Abbildung 22: Depressive Symptomatik; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                                                                             | 144 |
| Abbildung 23: Psychische Symptome – Profile of Mood States; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                                                 | 150 |
| Abbildung 24: SF-36 – körperlicher Summenscore; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                                                             | 168 |
| Abbildung 25: SF-36 – psychischer Summenscore; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                                                              | 168 |
| Abbildung 26: SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                                                    | 169 |
| Abbildung 27: SF-36 – Vitalität; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                                                                            | 169 |
| Abbildung 28: SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                                                       | 169 |
| Abbildung 29: SF-36 – körperliche Schmerzen; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                                                                | 170 |
| Abbildung 30: SF-36 – soziale Funktionsfähigkeit; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                                                           | 170 |
| Abbildung 31: SF-36 – psychisches Wohlbefinden; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                                                             | 170 |
| Abbildung 32: SF-36 – körperliche Rollenfunktion; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                                                           | 171 |
| Abbildung 33: SF-36 – emotionale Rollenfunktion; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                                                            | 171 |
| Abbildung 34: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ); Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1) .....                                                                                                            | 179 |



|                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 35: AHI; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1).....                                                                                                                                                                        | 188 |
| Abbildung 36: ODI; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1).....                                                                                                                                                                        | 189 |
| Abbildung 37: ESS – Hauptanalyse; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2).....                                                                                             | 224 |
| Abbildung 38: ESS – Sensitivitätsanalyse; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,4; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                                                                    | 225 |
| Abbildung 39: ESS – Sensitivitätsanalyse; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,8; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                                                                    | 225 |
| Abbildung 40: ESS – Sensitivitätsanalyse; Verschiebungsprüfung mit Verschiebung der Punktschätzungen von 3 Studien unter den Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) ..... | 226 |
| Abbildung 41: ESS – Sensitivitätsanalyse; Verschiebungsprüfung mit Verschiebung der Punktschätzungen von 3 Studien unter den Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,4; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) ..... | 226 |
| Abbildung 42: ESS – Sensitivitätsanalyse; Verschiebungsprüfung mit Verschiebung der Punktschätzungen von 3 Studien unter den Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,8; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) ..... | 227 |
| Abbildung 43: ESS – Sensitivitätsanalyse; Metaanalyse ohne die Studie Engleman 2002; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                         | 227 |
| Abbildung 44: ESS – Sensitivitätsanalyse; Metaanalyse ohne die Studie Engleman 2002; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,4; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                         | 228 |
| Abbildung 45: ESS – Sensitivitätsanalyse; Metaanalyse ohne die Studie Engleman 2002; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,8; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                         | 228 |
| Abbildung 46: ESS – Subgruppenanalyse bezüglich des Schientyps – Boil-and-Bite versus individuelle Herstellung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2).....               | 229 |
| Abbildung 47: ESS – Subgruppenanalyse bezüglich des Schientyps – 2-teilig versus 1-teilig; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2).....                                    | 230 |
| Abbildung 48: ESS – Subgruppenanalyse bezüglich des Schweregrads der OSA; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) ..                                                       | 231 |
| Abbildung 49: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) mit Phillips 2013 „Lapses“; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                            | 240 |
| Abbildung 50: Kognitive Leistungsfähigkeit – Vigilanz mit Phillips 2013 „Crashes“; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                           | 240 |
| Abbildung 51: Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) – Trail Making Test B; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2).....                                      | 244 |

|                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 52: Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) – Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT) 2000 ms und 2400 ms; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                 | 244 |
| Abbildung 53: Depressive Symptomatik – Beck Depression Inventory (BDI) und Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                             | 247 |
| Abbildung 54: Angstsymptomatik – Beck Anxiety Inventory (BAI) und Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                      | 248 |
| Abbildung 55: SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS); Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                                                                                | 262 |
| Abbildung 56: SF-36 – psychischer Summenscore (MCS); Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                                                                                 | 262 |
| Abbildung 57: SF-36 – Veränderung des Gesundheitszustandes; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                                                                          | 262 |
| Abbildung 58: SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                                                                             | 263 |
| Abbildung 59: SF-36 – Vitalität und Nottingham Health Profile (NHP): Energieverlust; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                                                 | 263 |
| Abbildung 60: SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit und Nottingham Health Profile (NHP): körperliche Mobilität; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                     | 263 |
| Abbildung 61: SF-36 – körperliche Schmerzen und Nottingham Health Profile (NHP): Schmerz; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                                            | 264 |
| Abbildung 62: SF-36 – soziale Funktionsfähigkeit und Nottingham Health Profile (NHP): soziale Isolation; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                             | 264 |
| Abbildung 63: SF-36 – psychisches Wohlbefinden und Nottingham Health Profile (NHP): emotionale Reaktionen; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                           | 264 |
| Abbildung 64: SF-36 – körperliche Rollenfunktion; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                                                                                    | 265 |
| Abbildung 65: SF-36 – emotionale Rollenfunktion; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                                                                                     | 265 |
| Abbildung 66: Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) ..... | 272 |
| Abbildung 67: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse; Effekt: Odds Ratio (Fragestellung 2) .....                                                                                                                                                           | 275 |
| Abbildung 68: AHI; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                                                                                                                                                                               | 279 |
| Abbildung 69: ODI; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2) .....                                                                                                                                                                                               | 281 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                               |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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                                                                                     |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                 |
|------------------|------------------------------------------------------------------|
| 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                           |
| UARS             | Upper Airway Resistance Syndrome                                 |
| 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  $\geq 10$  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  $\text{AHI} \geq 5$  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  $\text{AHI} = 15$  gilt eine OSA hierbei als leicht, ab einem  $\text{AHI} > 15$  als mittelschwer und ab einem  $\text{AHI} > 30$  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 (WCS) publiziert. Hierbei lag bei 30- bis 60-jährigen Teilnehmerinnen und Teilnehmern die Prävalenz für einen  $\text{AHI} \geq 15$  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 Elektrookulografie (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]. Voraussetzung für die Anwendung sind ein ausreichender Zahnstatus der Erkrankten, das Fehlen von Kontraindikationen wie z. B. vorbestehende Erkrankungen oder Funktionsstörungen der Kiefergelenke und eine ausreichende Unterkieferprotrusion [2,23]. 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 [3,24]. Diese Methode wird meist gut toleriert und von den Patientinnen und Patienten gegenüber der PAP-Therapie oft bevorzugt. Sie wird bei schwerer OSA im Allgemeinen nur im Falle einer Unverträglichkeit oder Intoleranz der PAP-Therapie eingesetzt [1,25]. Es werden individuell nach Abdruck angefertigte Schienen [26] 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) [27,28]. Darüber hinaus werden als Monoblock hergestellte Schienen von geteilten Schienen unterschieden, die häufig auch später noch hinsichtlich des Unterkieferprotrusionsgrades nachadjustiert werden können [29,30].

Andere Therapieansätze bestehen aus operativen Verfahren wie z. B. der Entfernung hyperplastischer Tonsillen [31], häufig gemeinsam mit einer Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) [32], der Stimulation des N. hypoglossus mittels Zungenschrittmacherimplantat [1,31] oder der maxillomandibulären Umstellungsosteotomie (MMU) [1,33]. 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.

Sowohl 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 [1,34,35]. 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 37 randomisierte kontrollierte Studien als relevant für die beiden Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung. Es wurden insgesamt 8 laufende und 2 geplante Studien identifiziert. Des Weiteren wurden insgesamt 4 Studien mit unklarem Status und 2 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Die letzte Suche fand am 22.08.2019 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 [36], Barnes 2004 [37], Dal-Fabbro 2014 [26], und Lam 2007 [29]).

### **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 Anteil von nicht in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten zu hoch (Blanco 2005 [38]), der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Interventionsgruppen war zu groß (Hans 1997 [39]) oder der Patientenfluss und die Messzeitpunkte blieben unklar (Marklund 2016 [40]). 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 und 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 (Placeboschiene in 1 Studie, Placebotablette in 1 Studie und Gaumenplatte in 1 Studie) 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 Nutzenbewertung wurde primär die Herbstschiene betrachtet, im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde auch die Monoblock-Schiene hinzugezogen.) In der 4-armigen Studie wurden 3 verschiedene UPS mit keiner Behandlung verglichen. (In der Nutzenbewertung wurden von diesen jedoch nur 2 UPS betrachtet, nämlich eine individuell hergestellte Schiene und eine Boil-and-Bite-Schiene, und damit 2 Schientypen, die sich maximal voneinander unterscheiden; bei der 3. UPS handelte

es sich um eine Mischform, bei der auf Grundlage einer Boil-and-Bite-Schiene eine UPS individuell hergestellt wurde und die daher nicht betrachtet wurde.)

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 1032 Patientinnen und Patienten. Hierbei gingen bei Studien im Cross-over-Design die Patientinnen und Patienten jeweils nur einmal in die Berechnung der Gesamtzahl ein, und bei 3-armigen Studien im Parallel-Design wurden nur die Personen der für die Fragestellung 1 interessierenden Studienarme bei der Berechnung berücksichtigt.

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 14 Studien wurden 2-teilige Schienen, in 2 Studien 1-teilige Schienen und in 2 Studien sowohl 1- als auch 2-teilige Schienen verwendet. Innerhalb der Studien mit verwertbaren Daten zur ESS wurden in 9 Studien 2-teilige Schienen, in 2 Studien 1-teilige Schienen und in 2 Studien sowohl 1- als auch 2-teilige Schienen verwendet. Die Behandlungsdauern betrugen zwischen 1 Woche und 18 Monaten.

In allen Studien mit Ausnahme der Studie Godoy 2017 [41] 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 [41] mit der Grenze  $AHI \leq 5$ . Bei der anderen Studie handelte es sich um Marklund 2015 [42,43]: 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 [44], Petri 2008 [45]). In 1 Studie wurde berichtet, dass die Patientinnen und Patienten eine PAP-Therapie nicht tolerierten (Gagnadoux 2017 [46,47]). In 1 Studie wurde berichtet, dass eine PAP-Therapie abgelehnt wurde, nicht toleriert wurde oder nicht erforderlich war (TOMADO [48,49]). In weiteren 4 Studien (Aarab 2011 [36,50-52], Barnes 2004 [37], Dal-Fabbro 2014 [26], Lam 2007 [29]) wurde die PAP-Therapie in einem 3. 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 [53]) und ODI (Sjöholm 1994 [54]) 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                            |                |                   |                                            |                                                        |                        |                  |                     |         |                                        |                            |     |                  |                                       |                                                                                                |
|---------------------|--------------------------------------|----------------|-------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------|------------------|---------------------|---------|----------------------------------------|----------------------------|-----|------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | Morta-<br>lität                      | Morbidität     |                   |                                            |                                                        |                        |                  |                     |         |                                        |                            |     |                  | LQ                                    |                                                                                                |
|                     | Gesamtmortalität/<br>Gesamtüberleben | Schlafqualität | Tageschlafrigkeit | Kognitive Leistungsfähigkeit<br>(Vigilanz) | Kognitive Leistungsfähigkeit<br>(exekutive Funktionen) | Depressive Symptomatik | Angstsymptomatik | Psychische Symptome | Fatigue | Somatische Symptome<br>(Kopfschmerzen) | Kardiovaskuläre Morbidität | SUE | Abbruch wegen UE | Gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität | Aktivitäten des täglichen Lebens<br>sowie Teilhabe am beruflichen<br>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/<br>Gesamtüberleben | Schlafqualität | Tageschläfrigkeit | Kognitive Leistungsfähigkeit<br>(Vigilanz) | Kognitive Leistungsfähigkeit<br>(exekutive Funktionen) | Depressive Symptomatik | Angstsymptomatik | Psychische Symptome | Fatigue | Somatische Symptome<br>(Kopfschmerzen) | Kardiovaskuläre Morbidität | SUE | Abbruch wegen UE | Gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität | Aktivitäten des täglichen Lebens<br>sowie Teilhabe am beruflichen<br>und sozialen Leben (FOSQ) |
| Petri 2008                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                    | -              | ●                 | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -       | -                                      | -                          | ○   | ●                | ●                                     | -                                                                                              |
| Sjöholm 1994 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | -                                    | -              | -                 | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -       | -                                      | -                          | ○   | -                | -                                     | -                                                                                              |
| Teixeira 2013 <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                    | -              | -                 | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -       | -                                      | -                          | -   | -                | -                                     | -                                                                                              |
| TOMADO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -                                    | -              | ●                 | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -       | -                                      | -                          | ●   | ●                | ●                                     | ●                                                                                              |
| ●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.<br>○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.<br>-: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) oder der Endpunkt wurde nicht erhoben.<br>a: Verwertbare Daten lagen nur zum nicht patientenrelevanten Endpunkt ODI vor.<br>b: Verwertbare Daten lagen nur zum nicht patientenrelevanten Endpunkt AHI vor.<br>FOSQ: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (Fragebogen zur Erfassung der funktionsspezifischen Lebensqualität); LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität;<br>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 [29,41,44,46,55,56] 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 [26,57-59] 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 Durán-Cantolla 2015 [60] wurde mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet, da der Patientenfluss ab Randomisierung und das Vorliegen einer ergebnisunabhängigen 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 [36,50-52], Barnes 2004 [37], Marklund 2015 [42,43], Petri 2008 [45] und TOMADO [48,49] wurden mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Tagesschläfrigkeit wurde für die Studie Petri 2008 [45] als hoch bewertet, weil das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde. Für den Vergleich UPS vs. keine Behandlung 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 [48,49] 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 der Ergebnisse zu psychischen Symptomen der Studie Aarab 2011 [36,50-52] wurde aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips als hoch 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. (Für alle Metaanalysen zu diesem Endpunkt in Fragestellung 1 erfolgte eine Betrachtung basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten gemäß Knapp und Hartung.)

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 und nicht geeignet ersetzt werden konnten, konnte diese Studie nicht in die qualitative Zusammenfassung eingeschlossen werden. Bei einem Teil der übrigen 13 Studien wurde die Abhängigkeit von Daten bei einem Cross-over-Design nicht berücksichtigt.

###### Anmerkung

*Um diese Abhängigkeit der Daten in Cross-over-Studien näherungsweise einzubeziehen, musste eine Korrelationsannahme (Korrelationskoeffizient zwischen den Messungen unter beiden Behandlungen) getroffen werden. Aus Gründen der Lesbarkeit wird im gesamten Bericht im Folgenden der kürzere Begriff Korrelation für den genauen Begriff Korrelationskoeffizient verwendet. Für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit, gemessen mittels ESS, konnten aus 4 Studien (2 für jede Fragestellung) die studienindividuellen Korrelationen berechnet werden, da Angaben zum Standardfehler für die Mittelwertdifferenz vorlagen oder aus den Konfidenzintervallbreiten bestimmt werden konnten. Es ergaben sich für die Studien TOMADO und Johnston 2002 (Fragestellung 1) sowie Banhiran 2018 und Phillips 2013 (Fragestellung 2) Korrelationen von jeweils 0,54 und 0,69 sowie 0,57 und 0,75, im Mittel also etwa 0,6. In der Hauptanalyse wurde daher eine Berechnung der Standardfehler unter Annahme einer Korrelation von 0,6 für solche Studien vorgenommen, die im Cross-over-Design durchgeführt, aber nicht entsprechend ausgewertet wurden. Dies gilt für alle in diesem Bericht aufgeführten Endpunkte und Analysen, sofern nicht explizit eine andere Korrelationsannahme beschrieben ist.*

Eine metaanalytische Zusammenfassung war für die Tagesschläfrigkeit, gemessen mittels ESS, bei diesem Vorgehen (Korrelationsannahme 0,6) aufgrund bedeutsamer Heterogenität nicht sinnvoll möglich ( $p < 0,001$ ;  $I^2 = 72,0\%$ ). Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Da nur bei 4 der 13 Studien ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt vorlag (siehe Allgemeine Methoden 5.0 [61, S.184]), das Gesamtgewicht dieser Studien weniger als 50 % betrug und das Prädiktionsintervall den Nulleffekt einschloss, lagen keine gleichgerichteten Effekte vor. Es ergab sich in der Hauptanalyse für die ESS kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung.

### **Sensitivitätsanalysen zur ESS**

Um die möglichen Auswirkungen der Nichtberücksichtigung der Abhängigkeitsstruktur unter verschiedenen Annahmen bezüglich der Korrelation der Beobachtungen zu prüfen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Um in Bezug auf die Abhängigkeitsstruktur bei Studien mit Cross-over-Design einen plausiblen Wertebereich für die Größe der anzunehmenden Korrelation abzudecken, wurden hierzu für Cross-over-Studien ohne Berücksichtigung der Abhängigkeit der Daten exemplarisch 2 weitere Korrelationen – 0,4 und 0,8 – zur Korrektur gewählt. Mit beiden Korrelationsannahmen ergaben sich bei der qualitativen Bewertung keine Unterschiede zur Hauptanalyse, das Gesamtgewicht der Studien mit statistisch signifikantem und klinisch relevantem Effekt betrug weiterhin weniger als 50 % und das Prädiktionsintervall schloss weiterhin den Nulleffekt ein. Daher lagen auch bei den Sensitivitätsanalysen keine gleichgerichteten Effekte vor.

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***

##### *Boil-and-Bite-Schiene versus individuell angefertigte Schiene*

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 ( $p = 0,398$ ).

##### *2-teilige Schiene versus 1-teilige Schiene*

Bei den eingeschlossenen Studien wurde für die Tagesschläfrigkeit (ESS) hinsichtlich des Aufbaus der Schiene (2-teilige Schiene versus 1-teilige Schiene) als potenzieller Effektmodifikator auf Interaktion getestet. Hierbei galten Schienen mit sekundärer Verblockung der Oberkiefer- und Unterkieferteile weiterhin als 2-teilige Schienen, auch wenn die Fixierung der Schienenteile auf eine Weise vorgenommen wurde, dass eine

Unterkieferbewegung während des Tragens der Schiene nicht möglich war. Nur Schienen vom Aufbautyp eines Aktivators galten bei dieser Subgruppenanalyse als 1-teilige Schienen.

Der Test auf Interaktion bezüglich des Schienenaufbaus zeigte keine statistische Signifikanz ( $p = 0,764$ ).

#### *Schienen mit individuell adjustiertem Protrusionsgrad versus Schienen mit voreingestellter Protrusion*

Bei den eingeschlossenen Studien wurde für die Tagesschläfrigkeit (ESS) hinsichtlich des eingestellten Protrusionsgrades (fester, voreingestellter Protrusionsgrad versus individuelle Adjustierung des Protrusionsgrades) als potenzieller Effektmodifikator auf Interaktion getestet.

Der Test auf Interaktion bezüglich der Protrusionseinstellung zeigte keine statistische Signifikanz ( $p = 0,351$ ).

#### **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 Schweregrads 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 ( $p = 0,943$ ).

#### **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 ( $p = 0,106$ ).

#### **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

- Placebobehandlung mit Schiene (zum Beispiel ausschließlich Oberkieferteil oder Unterkieferteil einer 2-teiligen UPS oder Bruxismusschiene) (Placeboschiene),

- keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition (das heißt, ohne erwartbare therapeutische Wirkung) und
- Placebobehandlung mit UPS ohne Protrusion (inaktive Schiene).

Diese Unterscheidung ist angezeigt, da Placeboschienen, die zur vertikalen Bisshebung [62] 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 [62].

Der Test auf Interaktion bezüglich der Vergleichsintervention zeigte statistische Signifikanz ( $p = 0,032$ ).

Wie bei der Metaanalyse über alle Studien wurde bei dieser Subgruppenanalyse für die Hauptanalyse eine Korrelation von 0,6 angenommen und anschließend wurden 2 Sensitivitätsanalysen mit einer Korrelation von 0,4 bzw. 0,8 durchgeführt. Der Test auf Interaktion bezüglich der Vergleichsintervention zeigte sowohl bei einer Korrelation von 0,4 als auch bei einer Korrelation von 0,8 statistische Signifikanz ( $p = 0,029$  bzw.  $p = 0,035$ ).

#### *Subgruppen UPS versus Placeboschiene und UPS versus inaktive Schiene*

Für die Subgruppe UPS versus Placeboschiene erfolgte in der Hauptanalyse unter Annahme einer Korrelation von 0,6 aufgrund bedeutsamer Heterogenität ( $p = 0,044$ ,  $I^2 = 62,9\%$ ) eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Da nur 1 Studie (Gotsopoulos 2002) ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis aufwies und das Gewicht dieser Studie kleiner als 50 % war, lagen keine gleichgerichteten Effekte vor. Für die Sensitivitätsanalysen zeigte sich bei einer Korrelation von 0,4 (Poolen der Ergebnisse sinnvoll möglich) kein statistisch signifikanter Effekt (Hedges'  $g$ :  $-0,31$ ; 95 %-KI:  $[-0,66; 0,04]$ ;  $p = 0,068$ ). Bei einer Korrelation von 0,8 erfolgte wie bei einer Korrelation von 0,6 aufgrund bedeutsamer Heterogenität ( $p = 0,003$ ,  $I^2 = 78,8\%$ ) eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Da nur 1 Studie (Gotsopoulos 2002) ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis aufwies und das Gewicht dieser Studie kleiner als 50 % war, lagen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Für die Subgruppe UPS versus inaktive Schiene ergab sich in der Hauptanalyse unter Annahme einer Korrelation von 0,6 kein statistisch signifikanter Effekt (Hedges'  $g$ :  $0,09$ ; 95 %-KI:  $[-0,69; 0,87]$ ;  $p = 0,669$ ). Für die Sensitivitätsanalysen ergaben sich sowohl bei einer Korrelation von 0,4 (Hedges'  $g$ :  $0,11$ ; 95 %-KI:  $[-0,68; 0,89]$ ;  $p = 0,617$ ) als auch 0,8 (Hedges'  $g$ :  $0,07$ ; 95 %-KI:  $[-0,71; 0,85]$ ;  $p = 0,726$ ) ebenfalls keine statistisch signifikanten Effekte.

*Subgruppe UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition*

Zur Bewertung des Effekts einer UPS erschien der Vergleich der UPS mit keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition am aussagekräftigsten, da dies die einzige Placebo-Bedingung war, bei der kein Therapieeffekt vermutet wurde.

Bei der Hauptanalyse unter Annahme einer Korrelation von 0,6 erfolgte aufgrund bedeutsamer Heterogenität beim Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition ( $p = 0,004$ ,  $I^2 = 70,7\%$ ) eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Die Punktschätzungen aller Studien dieser Subgruppe zeigten dieselbe Effektrichtung, zugunsten der UPS. Der Anteil der Studien mit statistisch signifikantem und klinisch relevantem Effekt entsprach 51,2 % des Gesamtgewichts. Die einzige Studie mit einer Schätzung  $> -0,2$  hatte ein Gewicht von 13,4 %. Damit kann von gleichgerichteten Effekten ausgegangen werden.

Anschließend wurden für diese Subgruppe 2 Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei denen für Cross-over-Studien ohne Berücksichtigung der Abhängigkeit eine Berechnung der Standardfehler vorgenommen wurde, mit einer angenommenen Korrelation von 0,4 beziehungsweise 0,8.

Bei diesen Sensitivitätsanalysen erfolgte aufgrund bedeutsamer Heterogenität ( $p = 0,026$ ,  $I^2 = 60,7\%$  bei einer Korrelation von 0,4 und  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 83,0\%$  bei einer Korrelation von 0,8) ebenfalls jeweils eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. In beiden Sensitivitätsanalysen zeigten die Punktschätzungen aller Studien dieselbe Effektrichtung, zugunsten der UPS. Der Anteil der Studien mit statistisch signifikantem und zugleich klinisch relevantem Effekt entsprach 50,4 % des Gesamtgewichts der Studien bei einer Korrelation von 0,4 und lag bei einer Korrelation von 0,8 bei 52,4 % des Gesamtgewichts. Die jeweils einzige Studie mit einer Schätzung  $> -0,2$  hatte ein Gewicht von 13,5 % bzw. 13,3 %, sodass für beide Sensitivitätsanalysen ebenfalls von gleichgerichteten Effekten ausgegangen werden kann.

In 2 Studien (Bloch 2000 und TOMADO) dieser Subgruppe existierten jeweils 2 Studienarme, die für die Interventionsgruppe relevant waren. In die genannten Metaanalysen gingen jedoch nur jeweils Daten aus 1 Interventionsarm ein. Zur Erfassung der gesamten Evidenz bezüglich des Vergleichs UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition sollten die Daten aus dem 2. Interventionsarm jedoch ebenfalls Berücksichtigung finden.

Bei beiden Studien lagen für diese Interventionsarme statistisch signifikante und zugleich klinisch relevante Effekte zugunsten der UPS vor. Daher stützten diese Ergebnisse weiter das Ergebnis aus den Metaanalysen.

Somit konnte für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit, untersucht mittels ESS, insgesamt ein Hinweis auf einen Nutzen der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition abgeleitet werden.

Bezüglich weiterer Faktoren ermöglichte die Datenlage keine Prüfung auf Effektmodifikation.

#### **Nutzenaussage zur Tagesschläfrigkeit**

Für die Tagesschläfrigkeit lagen nur Ergebnisse für die ESS vor. In der Gesamtschau konnte für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit ein Hinweis auf einen Nutzen der UPS nur im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition 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 Erwachen (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]: -0,20; 95 %-KI: [-1,77; 1,37];  $p = 0,796$ ) noch für die Komponente 5 des PSQI (MWD: 0,1; 95 %-KI: [-1,02; 1,22];  $p = 0,857$ ) noch für die Müdigkeit bei Erwachen (MWD: 0,58; 95 %-KI: [-0,11; 1,27];  $p = 0,094$ ). 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: 3,53; 95 %-KI: [1,37; 9,10];  $p = 0,008$ ).

#### **Nutzenaussage 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 ein statistisch signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Effekt zugunsten der UPS vorlag.

Es wurde anschließend die Studie mit der mäßigen qualitativen 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 festem Effekt 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 1. und die letzte Messung des Tages in die Analyse miteinbezogen.

Bei der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien mit der 1. Messung aus Godoy 2017 ergab sich ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis zugunsten der UPS statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant war (Hedges'  $g$ :  $-0,17$ ; 95 %-KI:  $[-0,33; -0,01]$ ;  $p = 0,041$ ). 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 zugunsten der UPS ebenfalls statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant war (Hedges'  $g$ :  $-0,17$  95 %-KI:  $[-0,33; -0,01]$ ;  $p = 0,043$ ).

##### **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 festem Effekt, einmal unter Verwendung der 1. und einmal unter Verwendung der letzten Messung des Tages aus Godoy 2017). Bei der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien mit der 1. Messung aus Godoy 2017 ergab sich ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis nicht statistisch signifikant war (Hedges'  $g$ :  $-0,03$ ; 95 %-KI:  $[-0,19; 0,13]$ ;  $p = 0,703$ ). 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'  $g$ :  $-0,03$ ; 95 %-KI:  $[-0,19; 0,13]$ ;  $p = 0,716$ ).

### **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 festem Effekt, einmal unter Verwendung der 1. und einmal unter Verwendung der letzten Messung des Tages aus Godoy 2017). Bei der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien mit der 1. Messung aus Godoy 2017 ergab sich ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis nicht statistisch signifikant war (Hedges'  $g$ :  $-0,12$ ; 95 %-KI:  $[-0,48; 0,24]$ ;  $p = 0,518$ ). 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'  $g$ :  $-0,12$ ; 95 %-KI:  $[-0,48; 0,23]$ ;  $p = 0,501$ ).

### **Nutzenaussage 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 und zugleich klinisch relevanter 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) für 2 Verfahrensversionen 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 qualitativen 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 festem Effekt durchgeführt.

Bei der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien ergab sich ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis nicht statistisch signifikant war (Hedges'  $g$ : 0,01; 95 %-KI: [-0,11; 0,14];  $p = 0,821$ ).

##### **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) für 2 Verfahrensversionen (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 (MWD: -0,80; 95 %-KI: [-1,01; -0,59];  $p < 0,001$ ; Hedges'  $g$ : -1,01; [95 %-KI: [-1,33; -0,69]]).

Bei der Einzelauswertung der Studie Barnes 2004 zum PASAT mit dem Interstimulusintervall von 2,4 Sekunden ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (MWD: 0,00; 95 %-KI: [-0,28; 0,28];  $p > 0,999$ ; Hedges'  $g$ : 0,00; 95 %-KI: [-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 ein statistisch signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Effekt zugunsten der UPS vorlag.

Es wurde anschließend die Studie mit der mäßigen qualitativen 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 festem Effekt durchgeführt.

Bei der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien ergab sich ein nicht gerichtetes Ergebnis: aufgrund bedeutsamer Heterogenität ( $p = 0,031$ ;  $I^2 = 78,4\%$ ) war ein Poolen der Ergebnisse nicht sinnvoll und es erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Es lagen keine Studien mit statistisch signifikantem und zugleich klinisch relevantem Effekt vor, sodass keine gleichgerichteten Effekte abgeleitet werden konnten.

**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 qualitativen 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 festem Effekt durchgeführt.

Bei der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien ergab sich ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis nicht statistisch signifikant war (Hedges'  $g$ :  $-0,04$ ; 95 %-KI:  $[-0,16; 0,09]$ ;  $p = 0,592$ ).

**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. Dieses Ergebnis basiert dabei auf Daten einer Studie zur Subgruppe UPS versus Placebotablette.

Die Ergebnisse bezüglich der anderen Operationalisierung des PASAT oder bezüglich anderer Instrumente wiesen keinen statistisch signifikanten Effekt oder einen statistisch signifikanten, aber nicht klinisch relevanten 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'  $g$ :  $-0,16$ ; 95 %-KI:  $[-0,44; 0,11]$ ;  $p = 0,126$ ).

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

#### **Nutzenaussage 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:  $-9,6$ ; 95 %-KI:  $[-26,3; 7, 1]$ ;  $p = 0,249$ ).

**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 festem Effekt durchgeführt.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (Hedges'  $g$ : -0,09; 95 %-KI: [-0,22; 0,03];  $p = 0,152$ ).

**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: 8,8; 95 %-KI: [-12,03; 29,63];  $p = 0,397$ ).

**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: 2,1; 95 %-KI: [0,82; 5,40];  $p = 0,126$ ).

**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: 1,14; 95 %-KI: [0,37; 3,54];  $p = 0,864$ ).

**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: 1,08; 95 %-KI: [0,44; 2,65];  $p = 0,93$ ). 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 die Fatigue lagen verwertbare Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit, ermittelt durch eine Einzelfrage aus 1 Studie (Gagnadoux 2017), vor. In der Studie wurde eine UPS verglichen mit einer Placeboschiene (Oberkieferteil der Schiene). 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: 8,14; 95 %-KI: [2,29; 28,90];  $p < 0,001$ ) für den Vergleich UPS versus Placeboschiene.

##### **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: -12,7; 95 %-KI: [-39,07; 13,67];  $p = 0,332$ ).

##### **Nutzenaussage zum Endpunkt Fatigue**

Bezüglich der Einzelfrage zu Fatigue ergab sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten der UPS im Vergleich zu einer Placeboschiene, 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 großen Effekt handelte, ergab sich in der Gesamtschau für die Fatigue ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der UPS im Vergleich zu einer Placeboschiene.

#### **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 aus 3 Studien Daten vor. Um die Ergebnisse auch der anderen Studien zu berücksichtigen, 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 und zugleich klinisch relevanter Effekt.

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

##### **Nutzenaussage 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 und zugleich klinisch relevanter Effekt. Zu anderen Instrumenten lagen keine Ergebnisse vor.

Somit konnte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen 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 bedeutsamer Heterogenität ( $p = 0,003$ ;  $I^2 = 78,2 \%$ ) 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  $p < 0,001$ ).

**Nutzenaussage 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 sich bei der qualitativen Zusammenfassung der Ergebnisse zum FOSQ keine gleichgerichteten Effekte ergaben. 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 Abbruch 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 ein berichteter Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse stattfand 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 Abbruch 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. 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 Abbruch 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 im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung.

#### **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 20 Studien eingeschlossen, davon gingen 17 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 Anteil von nicht in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten (Schütz 2013 [63] und

COMET [64,65]) oder der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Interventionsgruppen zu hoch (de Vries 2019 [66]). Die folgenden Angaben gelten für die 17 Studien mit verwertbaren Daten.

13 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 13 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 17 Studien hinweg 915 Patientinnen und Patienten. Hierbei gingen bei Studien im Cross-over-Design die Patientinnen und Patienten jeweils nur einmal in die Berechnung der Gesamtzahl ein, und bei 3-armigen Studien im Paralleldesign wurden nur die Personen der für die Fragestellung 2 interessierenden Studienarme bei der Berechnung berücksichtigt.

In 15 Studien wurden individuell hergestellte UPS eingesetzt, in 2 Studien Boil-and-Bite-Schienen. In insgesamt 11 Studien wurden 2-teilige Schienen, in insgesamt 3 Studien 1-teilige Schienen und in 2 Studien sowohl 1- als auch 2-teilige Schienen verwendet; in 1 Studie wurden zum Schientypus keine Angaben gemacht. Innerhalb der Studien mit verwertbaren Daten zur ESS wurden in 10 Studien 2-teilige Schienen, in 1 Studie 1-teilige Schienen und in 2 Studien sowohl 1- als auch 2-teilige Schienen verwendet. Die Behandlungsdauern betrugen zwischen 1 Monat und 2 Jahren.

In allen Studien wurden Patientinnen und Patienten mit einer OSA eingeschlossen. Bei 16 Studien war der AHI Bestandteil der Einschlusskriterien. 1 Studie definierte bezüglich des AHI lediglich eine obere Grenze für den Einschluss mit einem  $AHI < 50$ . 8 Studien definierten sowohl eine untere Grenze bezüglich des AHI (4 Studien  $AHI > 5$  oder  $\geq 5$ , 1 Studie  $AHI \geq 10$ , 2 Studien  $AHI \geq 15$ , 1 Studie  $AHI \geq 20$ ) als auch eine obere Grenze (2 Studien  $AHI \leq 30$ , 2 Studien  $AHI \leq 40$ , 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 15 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden, aus 2 Studien lagen ausschließlich verwertbare Daten zu den nicht patientenrelevanten Endpunkten AHI (Glos 2016 [67] und Randerath 2002 [27]) 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 7 Studien Daten.

Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in Fragestellung 2

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

(Fortsetzung)

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

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Endpunkte                            |                |                    |                                            |                                                        |                        |                  |                     |                     |                            |     |                  |                                       |                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------|--------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------|------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|-----|------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Mortalität                           | Morbidität     |                    |                                            |                                                        |                        |                  |                     |                     |                            |     |                  | LQ                                    |                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Gesamtmortalität/<br>Gesamtüberleben | Schlafqualität | Tagesschläfrigkeit | Kognitive Leistungsfähigkeit<br>(Vigilanz) | Kognitive Leistungsfähigkeit<br>(exekutive Funktionen) | Depressive Symptomatik | Angstsymptomatik | Psychische Symptome | Somatische Symptome | Kardiovaskuläre Morbidität | SUE | Abbruch wegen UE | Gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität | Aktivitäten des täglichen Lebens<br>sowie Teilhabe am beruflichen<br>und sozialen Leben (FOSQ) |
| Tan 2002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | -                                    | -              | ●                  | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -                   | -                          | ○   | ●                | -                                     | -                                                                                              |
| Yamamoto 2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -                                    | -              | ●                  | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -                   | -                          | -   | -                | -                                     | -                                                                                              |
| <p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.<br/> ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.<br/> -: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) oder der Endpunkt wurde nicht erhoben.<br/> FOSQ: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (Fragebogen zur Erfassung der funktionspezifischen Lebensqualität); LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität;<br/> SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |                                      |                |                    |                                            |                                                        |                        |                  |                     |                     |                            |     |                  |                                       |                                                                                                |

### 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 [26,68-72] wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet, da unklar blieb, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde. Die Studien Arya 2014, Lam 2007, Phillips 2013 und Yamamoto 2019 [29,73-75] 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 10 Studien das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als hoch bewertet.

Die Studien Aarab 2011 [36,50-52], Banhiran 2018 [28], Barnes 2004 [37], El-Solh 2017 [76] und Hoekema 2006 [30,77-84] wurden mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Tagesschläfrigkeit und Schlafqualität für die Studie El-Solh 2017 [76] und zu den Endpunkten Tagesschläfrigkeit und Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben für die Studie Banhiran 2018 [28] 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 13 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, Yamamoto 2019) 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 13 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, Yamamoto 2019) 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. Bei der metaanalytischen Zusammenfassung wurde wie bei Fragestellung 1 eine Berechnung der Standardfehler unter der Annahme einer Korrelation von 0,6 (vgl. Abschnitt 4.2.4.2) für solche Studien vorgenommen, die im Cross-over-Design durchgeführt, aber nicht entsprechend ausgewertet worden waren.

Aufgrund von Heterogenität ( $p = 0,034$ ;  $I^2 = 46,3 \%$ ) war ein Poolen der Effektschätzungen der Primärstudien nicht sinnvoll. Es erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Da nur eine Studie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zur Irrelevanzgrenze von 0,2 aufwies und das Prädiktionsintervall den Nulleffekt überdeckte, lagen keine gleichgerichteten Effekte vor.

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:  $-1,2$ ; 95 %-KI:  $[-4,79; 2,39]$ ;  $p = 0,500$ ; Hedges' g:  $-0,26$ ; 95 %-KI:  $[-0,94; 0,43]$ ;  $p = 0,462$ ). Somit konnte bei einer Prüfung auf Überlegenheit 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 auch eine Prüfung auf Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie vorgesehen. Dazu sollte für das Leitsymptom Tagesschläfrigkeit (gemessen über die ESS) eine Schwelle gesucht werden, bis zu der ein Nachteil der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie tolerabel erscheint. In den anderen Endpunkten durfte sich dabei kein relevanter Nachteil der UPS gegenüber der PAP-Therapie zeigen. Im Rahmen einer orientierenden Recherche wurden 8 Publikationen [85-92] identifiziert, in denen als Nichtunterlegenheitsgrenze (bzw. als Äquivalenzbereich in einer Publikation) für die ESS eine Scoredifferenz von 2 Punkten festgelegt wurde. Diese Publikationen enthielten jedoch keine geeigneten Daten, um die Adäquatheit einer Scoredifferenz von 2 Punkten auf der ESS als Nichtunterlegenheitsgrenze empirisch begründen zu können. Daher wurde für die Prüfung auf Nichtunterlegenheit die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges'  $g$  herangezogen. Angesichts der Vorteile der UPS gegenüber der PAP-Therapie (die UPS wird in der Regel als weniger unangenehm empfunden, wird besser toleriert als eine PAP-Therapie [1,34,35] und geht mit einer höheren Compliance einher [93]) und auch, da nicht davon auszugehen ist, dass die UPS der PAP-Therapie in relevantem Ausmaß hinsichtlich der Gesamtmortalität oder hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte unterlegen ist (siehe Abschnitt A4.4.4), galt die im Berichtsplan festgelegte Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,25 als adäquat für die Tagesschläfrigkeit, gemessen mittels ESS. Unterschiede zuungunsten der UPS, die unterhalb dieser Nichtunterlegenheitsgrenze lagen, erschienen tolerabel.

Für die Hauptanalyse wurde für Cross-over-Studien ohne Berücksichtigung der Abhängigkeit von Daten für die Korrelation wie bisher eine Annahme von 0,6 getroffen. Es erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Das Prädiktionsintervall überdeckte die Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,25. Mit einer KI-Obergrenze von 0,25 für die Studie Yamamoto 2019 hing es von der Rundungsgenauigkeit bei dieser Studie ab, ob insgesamt gleichgerichtete Effekte zur Grenze 0,25 vorlagen oder nicht, da das Gewicht der Studien mit einer KI-Obergrenze  $< 0,25$  mit Yamamoto 2019 eingeschlossen 53,0 % betrug und ohne Yamamoto 2019 44,4 %. Das Gesamtgewicht der Studien mit einer Schätzung  $> 0,25$  betrug 19,5 %. Damit lagen die Ergebnisse im Grenzbereich zu gleichgerichteten Effekten.

**Sensitivitätsanalysen für die Prüfung auf Nichtunterlegenheit bezüglich ESS**

Um die möglichen Auswirkungen der Nichtberücksichtigung der Abhängigkeitsstruktur einiger Cross-over-Studien unter verschiedenen Annahmen bezüglich der Korrelation der Beobachtungen zu prüfen, wurden neben der Hauptanalyse mit einer angenommenen Korrelation von 0,6 Sensitivitätsanalysen bezüglich der Berücksichtigung der Abhängigkeitsstruktur durchgeführt. Diese erfolgten unter Annahme einer Korrelation von 0,4 bzw. 0,8, um einen plausiblen Wertebereich für die Größe der anzunehmenden Korrelation abzudecken (vgl. Abschnitt 4.2.4.2).



Bei der Sensitivitätsanalyse mit einer angenommenen Korrelation von 0,4 war ein Poolen der Effektschätzungen der Primärstudien möglich. Es ergab sich eine Nichtunterlegenheit zur Grenze 0,25 (Hedges'  $g$ : 0,07; 95 %-KI: [-0,06; 0,20]). Bei der Sensitivitätsanalyse mit einer angenommenen Korrelation von 0,8 war wegen Heterogenität ( $p = 0,009$ ,  $I^2 = 54,9\%$ ) ein Poolen der Effektschätzungen der Primärstudien nicht sinnvoll möglich und es erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Das Prädiktionsintervall überdeckte die Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,25. Das Gewicht der Studien mit einer KI-Obergrenze  $< 0,25$  betrug 59,3%, das Gewicht der Studien mit einer Schätzung  $> 0,25$  dagegen 17,0 %. Daher lagen gleichgerichtete Effekte zur Grenze 0,25 vor.

Damit widersprechen die Ergebnisse dieser beiden Metaanalysen insgesamt nicht den Ergebnissen der Hauptanalyse.

Weil jedoch sowohl in der Hauptanalyse (mit Korrelation 0,6) als auch in einer der Sensitivitätsanalysen (mit Korrelation 0,8) deutliche statistische Heterogenität vorlag und diese ein sinnvolles Poolen der Ergebnisse verhinderte, wurden zur Hauptanalyse und beiden Sensitivitätsanalysen jeweils 2 weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Insgesamt erfolgten 9 Analysen. Bei den weiteren Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der Heterogenität handelte es sich zum einen um eine Verschiebungsprüfung, zum anderen um die Durchführung einer Metaanalyse ohne die für die Heterogenität maßgeblich verantwortliche Studie Engleman 2002.

### ***Verschiebungsprüfung***

Bei der Verschiebungsprüfung wurden die Punktschätzungen von den 3 Studien mit den größten Effekten zugunsten der UPS (El-Solh 2017, Ferguson 1997 und Gagnadoux 2009) in Richtung Nulleffekt verschoben, bis ihre Punktschätzungen identisch waren mit der Punktschätzung der Studie mit dem viertgrößten Effekt zugunsten der UPS (Phillips 2013). Für diese 3 Studien wurde in den folgenden beschriebenen Analysen somit ein geringerer Nutzen für die UPS angenommen als in den Studien selbst beobachtet.

Die Hauptanalyse der Verschiebungsprüfung wurde unter Annahme einer Korrelation von 0,6 für diejenigen Studien mit Cross-over-Design durchgeführt, die die Abhängigkeit der Daten nicht berücksichtigt hatten. Es ergaben sich homogene Ergebnisse, sodass ein Poolen der Effektschätzungen der Primärstudien möglich war. Mit einer Gesamteffektschätzung von Hedges'  $g$ : 0,07; 95 %-KI: [-0,05; 0,19] lag Nichtunterlegenheit zur Grenze 0,25 vor, da die obere KI-Grenze kleiner als 0,25 war.

Die Verschiebungsprüfung wurde neben der angenommenen Korrelation von 0,6 (Hauptanalyse) auch mit den beiden Korrelationsannahmen der Sensitivitätsanalysen (0,4 und 0,8) kombiniert. Bei der Sensitivitätsanalyse unter Annahme einer Korrelation von 0,4 ergab sich eine Gesamteffektschätzung von Hedges'  $g$ : 0,08; 95 %-KI: [-0,04; 0,20], sodass Nichtunterlegenheit gegenüber der Grenze von 0,25 vorlag.

Bei der Sensitivitätsanalyse unter Annahme einer Korrelation von 0,8 war aufgrund von Heterogenität ( $p = 0,033$ ;  $I^2 = 46,4$ ) ein Poolen der Effektschätzungen der Primärstudien trotz Verschiebung nicht sinnvoll möglich, daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Das Gesamtgewicht der Studien mit einer KI-Obergrenze  $< 0,25$  betrug 61,4 % und das Gesamtgewicht der Studien mit einer Schätzung  $> 0,25$  betrug 15,8 %. Daher lagen für diese Sensitivitätsanalyse gleichgerichtete Effekte und damit Nichtunterlegenheit gegenüber der Grenze von 0,25 vor.

### ***Durchführung der Metaanalysen ohne die Studie Engleman 2002***

Um ein Poolen der Ergebnisse aus den Primärstudien zu ermöglichen, wurde als 2. Art der Sensitivitätsanalyse eine Metaanalyse ohne die Studie Engleman 2002 durchgeführt, da diese Studie mit ihren Ergebnissen stark von den Ergebnissen der anderen Studien abwich und damit maßgeblich für die Heterogenität verantwortlich war, ohne dass inhaltlich-medizinische oder methodische Gründe erkennbar waren, die die abweichenden Ergebnisse von Engleman 2002 erklären könnten. Sie war die einzige Studie mit einem statistisch signifikanten (und klinisch relevanten) Effekt zuungunsten der UPS.

Die Hauptanalyse der Metaanalyse ohne die Studie Engleman 2002 wurde unter Annahme einer Korrelation von 0,6 für diejenigen Studien mit Cross-over-Design durchgeführt, die die Abhängigkeit der Daten nicht berücksichtigt hatten. Es ergaben sich homogene Ergebnisse, sodass ein Poolen der Effektschätzungen der Primärstudien möglich war. Mit einer Gesamteffektschätzung von Hedges'  $g$ : 0,00; 95 %-KI:  $[-0,09; 0,09]$  lag Nichtunterlegenheit zur Grenze 0,25 vor, da die obere KI-Grenze kleiner als 0,25 war.

Bei der Sensitivitätsanalyse unter Annahme einer Korrelation von 0,4 ergab sich eine Gesamteffektschätzung von Hedges'  $g$ : 0,00; 95 %-KI:  $[-0,09; 0,09]$ , sodass Nichtunterlegenheit gegenüber der Grenze von 0,25 vorlag.

Bei der Sensitivitätsanalyse unter Annahme einer Korrelation von 0,8 ergab sich eine Gesamteffektschätzung von Hedges'  $g$ : 0,00; 95 %-KI:  $[-0,09; 0,09]$ , sodass Nichtunterlegenheit gegenüber der Grenze von 0,25 vorlag.

### **Ergebniszusammenfassung der Sensitivitätsanalysen zur Nichtunterlegenheit (ESS)**

Die Hauptanalyse unter Annahme einer Korrelation von 0,6 ergab ein Ergebnis im Grenzbereich von gleichgerichteten Effekten, in Abhängigkeit der Rundungsgenauigkeit der Studie Yamamoto 2019. Die Ergebnisse der dazugehörigen Sensitivitätsanalysen unter Annahme einer Korrelation von 0,4 bzw. 0,8 zeigten das Vorliegen einer Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie auf.

Sowohl bei der Verschiebungsprüfung (Verschiebung zuungunsten von UPS) als auch bei der Metaanalyse unter Auslassen der Studie Engleman 2002 (diese Studie zeigte Ergebnisse zuungunsten von UPS) ergaben sich für alle 3 Korrelationsannahmen (0,6, 0,4 bzw. 0,8) entweder gleichgerichtete Effekte oder bei gepooltem Ergebnis Nichtunterlegenheit zur Grenze

0,25 (siehe Tabelle 3). Damit wurden die Ergebnisse bezüglich Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie als robust eingestuft.

Daher ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf eine Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie.

Tabelle 3: Ergebnisse zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 2): Überblick über die Sensitivitätsanalysen zur Nichtunterlegenheit

|                                                                                                                                          |                                                     | <b>Sensitivitätsanalysen zur Berücksichtigung der statistischen Heterogenität der Studienergebnisse</b> |                                                |                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                          |                                                     | Hauptanalyse                                                                                            | Sensitivitätsanalyse 1: Verschiebungsprüfung   | Sensitivitätsanalyse 2: Wegfall der Studie Engleman 2002 |
| <b>Sensitivitätsanalysen zur Berücksichtigung unberücksichtigter Datenkorrelation in Cross-over-Studien</b>                              | Hauptanalyse: angenommene Korrelation 0,6           | grenzwertig gleichgerichtete Effekte (53,0 % oder 44,4 %) <sup>a</sup>                                  | 0,07; 95 %-KI: [-0,05; 0,19] <sup>b</sup>      | 0,00; 95 %-KI: [-0,09; 0,09] <sup>b</sup>                |
|                                                                                                                                          | Sensitivitätsanalyse 1: angenommene Korrelation 0,4 | 0,07; 95 %-KI: [-0,06; 0,20] <sup>b</sup>                                                               | 0,08; 95 %-KI: [-0,04; 0,20] <sup>b</sup>      | 0,00; 95 %-KI: [-0,09; 0,09] <sup>b</sup>                |
|                                                                                                                                          | Sensitivitätsanalyse 2: angenommene Korrelation 0,8 | gleichgerichtete Effekte (59,3%) <sup>a</sup>                                                           | gleichgerichtete Effekte (61,4 %) <sup>a</sup> | 0,00; 95 %-KI: [-0,09; 0,09] <sup>b</sup>                |
| a: Die Prozentangaben bezeichnen das Gesamtgewicht der Studien mit einer KI-Obergrenze < 0,25.<br>b: Hedges' g<br>KI: Konfidenzintervall |                                                     |                                                                                                         |                                                |                                                          |

### Subgruppenanalysen zu Tagesschläfrigkeit (ESS)

Bei den eingeschlossenen Studien wurde für die Tagesschläfrigkeit (ESS) hinsichtlich zweier Merkmale des Schientyps (Boil-and-Bite-Schiene versus individuell angefertigte Schiene; 1-teilige vs. 2-teilige Schiene) als potenzieller Effektmodifikator auf Interaktion getestet.

Der Test auf Interaktion bezüglich des 1. Schientypmerkmals (Boil-and-Bite-Schiene versus individuell angefertigte Schiene) zeigte keine statistische Signifikanz ( $p = 0,111$ ).

Der Test auf Interaktion bezüglich des 2. Schientypmerkmals, des Schienenaufbaus (1-teilige vs. 2-teilige Schiene), zeigte ebenfalls keine statistische Signifikanz ( $p = 0,243$ ).

Eine Subgruppenanalyse für die Tagesschläfrigkeit hinsichtlich der Einstellung des Protrusionsgrades (individuell adjustierter Protrusionsgrad versus Schienen mit voreingestellter Protrusion) war in Fragestellung 2 nicht möglich, da in keiner der Studien Schienen mit voreingestellter Protrusion verwendet wurden.

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 unklarem oder gemischtem Schweregrad.

Der Test auf Interaktion bezüglich des Schweregrads der OSA zeigte keine statistische Signifikanz ( $p = 0,503$ ).

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 Schienentyp 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:  $-0,5$ ; 95 %-KI:  $[-0,82; -0,18]$ ;  $p = 0,003$ ).

### **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 das Ergebnis der Metaanalyse zur ESS keinen statistisch signifikanten Effekt zeigte. Da es sich jedoch bei den Ergebnissen zur ESS um eine metaanalytische Zusammenfassung aus 13 Studien handelt, ergibt sich bei einer Prüfung auf Überlegenheit 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 Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Hauptanalyse, der Verschiebungsprüfung und der Metaanalyse ohne die Studie Engleman 2002 und jeweils der Sensitivitätsanalysen zu diesen Metaanalysen mit einer angenommenen Korrelation von 0,4 bzw. 0,8 ergab sich für die UPS im Vergleich zur PAP-Therapie ein Hinweis auf Nichtunterlegenheit gegenüber der Grenze von 0,25. Das Ergebnis zur Einzelfrage Tagesmüdigkeit aus dem BQ aus 1 Studie ging gegenüber den Ergebnissen zur ESS, die auf einer metaanalytischen Zusammenfassung aus 13 Studien basieren, mit geringerem Gewicht in die Nutzenableitung ein. Das Ergebnis zur Einzelfrage stellt daher das Ergebnis im Rahmen der Prüfung auf Nichtunterlegenheit nicht infrage. Somit kann in der Gesamtschau für die Tagesschläfrigkeit ein Hinweis auf eine Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie abgeleitet werden.

#### 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 qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Arya 2014) als Einzelfrage zur Müdigkeit bei Erwachsenen aus dem BQ vor. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (MWD:  $-0,25$ ; 95 %-KI:  $[-0,61; 0,11]$ ;  $p = 0,169$ ). 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 qualitativer 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:  $-0,13$ ; 95 %-KI:  $[-0,61; 0,34]$ ;  $p = 0,56$ ; Komponente 5: MWD:  $-0,13$ ; 95 %-KI:  $[-0,51; 0,26]$ ;  $p = 0,49$ ). 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.

#### Nutzenaussage 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 qualitativer 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'  $g$ : 0,03; 95 %-KI: [-0,08; 0,13];  $p = 0,404$ ).

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'  $g$ : 0,01; 95 %-KI: [-0,22; 0,23];  $p = 0,891$ ).

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

#### **Nutzenaussage 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 qualitativer 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'  $g$ : 0,13; 95 %-KI: [-0,09; 0,35];  $p = 0,132$ ).

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) für 2 Versionsversionen (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 qualitativen 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 festem Effekt durchgeführt.

Bei der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien ergab sich ein nicht gerichtetes Ergebnis, da das gepoolte Ergebnis nicht statistisch signifikant war (Hedges'  $g$ : 0,03; 95 %-KI: [-0,11; 0,17];  $p = 0,712$ ).

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 (MWD: -0,3; 95 %-KI: [-0,51; -0,09];  $p = 0,004$ ); Hedges'  $g$ : -0,38; 95 %-KI: [-0,65; -0,11].

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 (MWD: 0; 95 %-KI: [-0,28; 0,28];  $p > 0,999$ ).

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 (MWD: -0,2; 95 %-KI: [-3,41; 3,01];  $p = 0,902$ ).

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.

#### **Nutzenaussage 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. 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'  $g$ : 0,08; 95 %-KI: [-0,39; 0,55];  $p = 0,543$ ).

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

### **Nutzenaussage 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 festem Effekt durchgeführt.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt (Hedges'  $g$ : 0,05; 95 %-KI: [-0,02; 0,12];  $p = 0,151$ ).

### **Nutzenaussage 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: -4,8; 95 %-KI: [-39,91; 30,31];  $p = 0,783$ ) noch für den POMS Gesamtscore (MWD: 3,4; 95 %-KI: [-1,92; 8,72];  $p = 0,21$ ) ein statistisch signifikanter Effekt.

**Nutzenaussage 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 insgesamt 7 Studien vor, in 6 Studien Daten bezüglich des SF-36 (Barnes 2004, El-Solh 2017, Engleman 2002, 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: -10,30; 95 %-KI: [-19,65; -0,95];  $p = 0,031$ ).

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

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

#### **Nutzenaussage 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 und zugleich klinisch relevanten 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.

Aufgrund von Heterogenität ( $p = 0,047$ ;  $I^2 = 58,5 \%$ ) war ein Poolen der Ergebnisse aus den Primärstudien nicht sinnvoll. Eine qualitative Zusammenfassung ergab keine gleichgerichteten Effekte, da keine der 5 Studien ein statistisch signifikantes und zugleich klinisch relevantes Ergebnis zugunsten der UPS oder der PAP-Therapie aufwies (siehe Allgemeine Methoden 5.0 [94]), das Gesamtgewicht der Studien mit klinisch relevantem Effekt daher 0 % betrug und das Prädiktionsintervall den Nulleffekt einschloss.

### **Nutzenaussage 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 bei qualitativer Zusammenfassung keine gleichgerichteten Effekte ergaben, 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 ein berichteter Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse stattfand 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 Abbruch 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 Abbruch 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 4 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

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

↑: Hinweis auf einen Nutzen der UPS  
 ↗: Anhaltspunkt für einen Nutzen der UPS  
 ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis  
 ↑↓: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogenes Ergebnis  
 -: keine verwertbaren Daten berichtet  
 a: bezieht sich auf den Vergleich UPS vs. keine Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition  
 b: bezieht sich auf den Vergleich UPS vs. Placeboschiene  
 FOSQ: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (Fragebogen zur Erfassung der funktionsspezifischen Lebensqualität); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

## 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Viele der eingeschlossenen Studien wurden mit einem Cross-over-Design durchgeführt, 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. In den Hauptanalysen wurden die Ergebnisse für diese Studien unter Annahme einer Korrelation von 0,6 adjustiert, mit Ausnahme der ergänzenden Darstellungen zum AHI und ODI. Darüber hinaus wurden für beide Fragestellungen bezüglich des Endpunkts Tagesschläfrigkeit Sensitivitätsanalysen unter Annahme einer Korrelation von 0,4 bzw. 0,8 durchgeführt, um einen plausiblen Wertebereich für die Größe der anzunehmenden Korrelation abzudecken.

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 Hinweis auf einen Nutzen der UPS in Bezug auf das Leitsymptom der OSA, Tagesschläfrigkeit, nur im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition ableiten. Dies stützt die Hypothese, dass zumindest ein Teil der Placeboschienen und inaktiven Schienen therapeutisch wirksam waren und dadurch den Effekt der UPS überdeckt haben. Beim Vergleich keine Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition handelte es sich damit um die einzige Placebo-Bedingung, bei der kein Therapieeffekt zu vermuten war. Aus diesem Grund erschien das Ergebnis der Subgruppenanalyse nach Vergleichsintervention aussagekräftiger als das Ergebnis der Metaanalysen über alle Studien zur Tagesschläfrigkeit, wobei der Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition relevanter war als die Vergleiche UPS versus Placeboschiene und UPS versus inaktive Schiene.

In Fragestellung 2 erfolgte neben einer Prüfung auf Überlegenheit hinsichtlich aller patientenrelevanten Endpunkte eine Prüfung 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.

Bei der Nichtunterlegenheitsprüfung lag das Ergebnis der Hauptanalyse hinsichtlich des Leitsymptoms Tagesschläfrigkeit im Grenzbereich zu gleichgerichteten Effekten zur vorher definierten Schwelle für die Nichtunterlegenheit. Es waren mehrere Sensitivitätsanalysen notwendig, um einerseits die Abhängigkeitsstruktur einzelner Cross-over-Studien adäquat berücksichtigen zu können und andererseits auch die Heterogenität zu untersuchen, die vor allem durch eine Einzelstudie hervorgerufen worden war. Insgesamt wurden die Ergebnisse als robust eingestuft.

Die UPS ist der PAP-Therapie hinsichtlich des Leitsymptoms der OSA, Tagesschläfrigkeit, nicht unterlegen, wobei sich zugleich hinsichtlich anderer patientenrelevanter Endpunkte kein relevanter Nachteil zeigte. Dies gilt auch, obwohl für die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Morbidität keine (verwertbaren) Daten vorlagen. Es kann trotzdem davon ausgegangen werden, dass die UPS nicht in relevantem Ausmaß der PAP-Therapie bezüglich dieser Endpunkte unterlegen ist. Es ist keine Evidenz bekannt, die bei Personen mit OSA einen Vorteil der PAP-Therapie gegenüber Placebo oder einer konservativen Behandlung hinsichtlich dieser Endpunkte zeigt. Die vorhandene Evidenz legt tatsächlich stattdessen nahe, dass eine PAP-Therapie die Gesamtmortalität oder das kardiovaskuläre Risiko nicht statistisch signifikant reduziert (siehe z. B. [95-97]), und es ist nicht davon auszugehen, dass eine Therapie der OSA mittels UPS die Mortalität bzw. das kardiovaskuläre Risiko steigert.

In beiden Fragestellungen ließ die Studienlage keine Subgruppenanalysen für Studien mit Personen mit nur leichter oder mit nur mittelgradiger OSA zu, sodass Nutzaussagen zur UPS für Personen mit ausschließlich leichter OSA oder mit ausschließlich mittelgradiger OSA nicht anhand spezifischer Daten getroffen werden konnten.

In den Studien, auf denen die Nutzaussagen in beiden Fragestellungen basieren, waren zum Teil Personen mit leichter bis mittelgradiger OSA eingeschlossen, zum Teil aber Personen nur mit schwerer OSA bzw. mit leichter bis schwerer OSA (bzw. unklarem Schweregrad). Es sind jedoch keine Gründe dafür bekannt, dass die Nutzaussagen nicht auch für Personen mit leichter bis mittelgradiger OSA gelten sollten. Zugleich gaben auch bei beiden Fragestellungen in Bezug auf die Tagesschläfrigkeit 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). Die Nutzaussagen gelten daher auch für Personen mit leichter bis mittelgradiger OSA.

Hierbei ist zu beachten, dass sich eine Therapie mittels UPS nicht für alle Patientinnen und Patienten mit leichter oder mittelgradiger OSA eignet. So eignet sich eine Therapie mittels UPS beispielsweise nicht bei Zahnlosigkeit oder unzureichendem Restzahnbestand, bei ausgeprägter Parodontitis oder stark kariös zerstörtem Gebiss oder bei nicht ausreichender Fähigkeit zur Unterkieferprotrusion oder Mundöffnung [1,2,23].

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 Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ein Schaden nicht offensichtlich erkennbar. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Anwendung der UPS seit vielen Jahren und das Wirkprinzip der UPS keine schwerwiegenden Risiken erwarten oder erkennen lassen. Die



Datenlage bezüglich dieser Endpunkte steht daher den Nutzenaussagen beider Fragestellungen 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.

In der überwiegenden Mehrzahl der Studien in beiden Fragestellungen (siehe Abschnitte 4.2.1 und 4.3.1) wurden individuell hergestellte, 2-teilige Schienen untersucht, bei denen der eingestellte Protrusionsgrad durch individuelle Adjustierung festgelegt wurde. Studien, die einen direkten Vergleich von UPS mit versus ohne Adjustierung untersuchen, liegen bislang kaum vor [98].

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 (verwertbare) 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 Hinweis auf einen Nutzen der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition. Für die Fatigue ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der UPS im Vergleich zu einer Placeboschiene.

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 Abbruch 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 für Fragestellung 1 ein Vorteil der UPS hinsichtlich des Leitsymptoms der OSA, Tagesschläfrigkeit, im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition zeigen. Der Vorteil wird durch die Ergebnisse hinsichtlich anderer patientenrelevanter Endpunkte nicht infrage gestellt. Auch für die Fatigue zeigte sich ein Vorteil der UPS im Vergleich zu einer Placeboschiene.

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

Für die Tagesschläfrigkeit konnte ein Hinweis auf 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, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens, Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch 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 (verwertbaren) Daten vor.

Zusammenfassend zeigte sich für 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.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.1 vom 15.10.2019, wurde am 22.10.2019 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 20.11.2019 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 12.12.2019 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden im Kapitel „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

#### **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 UARS litten [41]. 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 ICD-10 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 [99].
- 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 Prüfintervention 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 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 [61].

### **Wahl des statistischen Modells für Metaanalysen**

- Bei den Metaanalysen 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 Forest Plots 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 Abschnitt A4.2).
- Die 1. 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 2. 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 3. 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 Schiendesign, sodass eine weitere Unterteilung nicht sinnvoll erschien.

### **Änderungen im Vorbericht 1.1 im Vergleich zur Version 1.0**

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

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht 1.1**

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

**Informationsbeschaffung**

- Infolge der Nachrecherche wurden weitere Studien bzw. Dokumente zu Fragestellung 2 identifiziert und in dem vorliegenden Bericht berücksichtigt.
- Die orientierende Recherche nach Literatur, der sich Angaben zu Nichtunterlegenheitsgrenzen für die ESS entnehmen lassen, wurde aktualisiert.

**Subgruppenanalysen**

Eine Subgruppenanalyse für die Tagesschläfrigkeit (ESS) bezüglich 1- und 2-teiliger Schienen wurde im Vorbericht nicht durchgeführt, da 2-teilige, sekundär miteinander verblockte Schienen nicht eindeutig zugeordnet werden konnten. Im Rahmen der Erörterung konnte die Frage der korrekten Zuordnung dieser Schienen geklärt werden. Vor diesem Hintergrund wurde in beiden Fragestellungen für einzelne Studien die Klassifizierung als 1- oder 2-teilige Schiene geändert. Es ergaben sich aus dem Anhörungsverfahren damit zusätzliche Subgruppenanalysen hinsichtlich der Merkmale 1- versus 2-Teiligkeit der Schiene sowie Einstellung der Protrusion:

- Es wurden bei beiden Fragestellungen Subgruppenanalysen vorgenommen, die 2-teilige Schienen mit 1-teiligen Schienen verglichen (siehe Abschnitte 4.2.4.2 und 4.3.4.2).
- Es wurde zu Fragestellung 1 eine Subgruppenanalyse vorgenommen, bei der unterschieden wurde, ob der jeweilige Protrusionsgrad der Schiene individuell für jede Patientin und jeden Patienten ermittelt und eingestellt wurde oder ob ein bestimmter, vorher festgelegter Protrusionsgrad für alle Patientinnen und Patienten zur Anwendung kam (siehe Abschnitt 4.2.4.2).

**Sensitivitätsanalysen zu den Ergebnissen zur Tagesschläfrigkeit in Fragestellung 1**

- In Fragestellung 1 wurden infolge des Anhörungsverfahrens für die Tagesschläfrigkeit Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in der für Studien ohne Berücksichtigung der Abhängigkeiten eine nachträgliche Korrektur der Standardfehler der Effektschätzer gemäß Cochrane-Handbuch [94] erfolgte.

**Sensitivitätsanalysen zu den Ergebnissen zur Tagesschläfrigkeit in Fragestellung 2**

- In Fragestellung 2 wurden infolge des Anhörungsverfahrens für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit, ermittelt mittels ESS, die bisher berechneten Sensitivitätsanalysen ersetzt durch 3 neu berechnete Sensitivitätsanalysen bezüglich der Berücksichtigung der Abhängigkeitsstruktur in den Studien (s. o.). Dabei wurden anstelle einer gemittelten Korrelation (vormals 0,85) die Korrelationen aus den Einzelstudien mit adäquater Berücksichtigung der Abhängigkeit für die Korrektur herangezogen.

**Berechnung von Hedges' g in Fragestellung 2**

- In Fragestellung 2 wurde für die Studie El-Solh 2017 die Anzahl der Patientinnen und Patienten korrigiert, die in den Metaanalysen zugrunde gelegt wurde.
- In Fragestellung 2 wurden bei der Berechnung von Hedges' g für die Studien, in denen nur Veränderungswerte vorlagen, die Standardabweichungen über den Mittelwert der medianen Standardabweichungen der Endwerte der anderen Studien geschätzt.



**Indikation der Therapie mittels UPS**

- In Kapitel 5 (Einordnung des Arbeitsergebnisses) sowie in Kapitel 1 (Hintergrund) wurden Informationen hinsichtlich der notwendigen prinzipiellen Voraussetzungen bzw. Indikation für eine Therapie mittels UPS ergänzt.

**Änderungen im Abschlussbericht 2.0 im Vergleich zur Version 1.0**

Die folgenden Änderungen waren notwendig, da sich durch eine Stellungnahme herausstellte, dass die Berechnung standardisierter Mittelwertdifferenzen inkl. Standardfehlern nicht korrekt war. Die Stellungnahme wird im Abschnitt A4.4.5 gewürdigt. Neben redaktionellen Änderungen ergab sich die Notwendigkeit zur Anpassung bestimmter Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht 2.0:

**Änderungen bei den Berechnungen der Ergebnisse**

Im Abschlussbericht Version 1.0 war die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenzen anhand von Hedges'  $g$  inklusive der dazugehörigen Standardfehler für die Studien im Cross-over-Design fehlerhaft, da die entsprechenden Umrechnungsformeln nicht korrekt angewendet wurden. Daher wurden alle Angaben zu Hedges'  $g$  neu berechnet und im Text sowie in den Abbildungen (Forest Plots) ggf. korrigiert. Die Korrektur betraf vor allem die Standardfehler für Hedges'  $g$ , die im Abschlussbericht Version 1.0 zu groß waren. Bei den Studien TOMADO und Johnston 2002 (Fragestellung 1) sowie Banhiran 2018 und Phillips 2013 (Fragestellung 2) wurde zur Berechnung von Hedges'  $g$  entgegen dem Abschlussbericht Version 1.0 die gepoolten Standardabweichungen zu Studienende herangezogen. Zudem führte die ursprüngliche Anwendung der Umrechnungsformeln im Abschlussbericht Version 1.0 zu der Aussage, dass die publizierten Ergebnisse der Cross-over-Studien mit den Ergebnissen unter Berücksichtigung einer Korrelation von 0,5 übereinstimmen. Diese Aussage wurde in den entsprechenden Textpassagen korrigiert. Anstelle der Korrelationen von 0,015, 0,790 und 0,877, die im Abschlussbericht Version 1.0 aus den Studien mit Berücksichtigung der Abhängigkeit der Daten für die Korrelationskorrektur inkorrekt abgeleitet wurden, fanden für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit, gemessen mittels ESS, die Korrelation von 0,6 (Hauptanalyse) sowie 0,4 und 0,8 (Sensitivitätsanalysen) Verwendung. Diese Korrelationsannahmen basieren auf den 4 Studien, für die die studienindividuellen Korrelationen  $Corr$  berechnet werden konnten, da neben Angaben zu Mittelwert und Standardabweichung zu Studienende auch Angaben zum Standardfehler für Mittelwertdifferenzen vorlagen oder aus den Konfidenzintervallbreiten bestimmt werden konnten (vgl. Abschnitt 4.2.4.2). Für die weiteren Endpunkte wurde ebenfalls eine Korrelation von 0,6 angenommen. Allerdings wichen die empirisch ermittelten Korrelationen für die ergänzend dargestellten Endpunkte AHI und ODI deutlich von 0,6 ab und es wurde für diese Endpunkte eine Korrelationsannahme von 0 getroffen, die zu plausiblen Standardfehlern führt.

Im Abschlussbericht 2.0 wurden zur Berechnung von Hedges'  $g$  (Schätzer und Standardfehler) für Cross-over-Studien folgende Berechnungsschritte durchgeführt, die auf den Formeln für standardisierte Mittelwertdifferenzen gemäß Abschnitt 23.2.7 des Cochrane-Handbuchs [94] basieren:

- Ausgangslage sind folgenden Angaben:

$MD$  = geschätzte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungen,

$N$  = Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Studie,

$SD_E, SD_C$  = Standardabweichungen unter beiden Behandlungen (E, C) und

$SE(MD)$  = Standardfehler für  $MD$  (ggf. aus Konfidenzintervallbreite berechnet).

Schätzer ( $SMD$ ) und Standardfehler ( $SE(SMD)$ ) für Hedges'  $g$  wurden aus diesen Angaben berechnet:

$$SMD = \frac{MD}{SD_{pooled}} \left( 1 - \frac{3}{8N - 9} \right)$$

mit

$$SD_{pooled} = \sqrt{(SD_E^2 + SD_C^2)/2}$$

und

$$SE(SMD) = \sqrt{\frac{1}{N} + \frac{SMD^2}{2N}} \times \sqrt{2 * (1 - Corr)}$$

mit

$$Corr = \frac{SD_E^2 + SD_C^2 - SE(MD)^2 \times N}{2 \times SD_E \times SD_C}.$$

Dabei kamen folgende Festlegungen zur Anwendung:

- Falls  $Corr$  kleiner als 0 war (was durch gerundete Angaben passieren kann, im Cross-over-Design aber unplausibel ist), wurde  $Corr = 0$  gesetzt.
- Falls  $SE(SMD)$  fehlte, wurde für  $Corr$  ein plausibler Wert angenommen.
- Falls  $SD_E$  und  $SD_C$  fehlten, wurden diese aus den Angaben der übrigen Studien approximiert (Mittelwert der Mediane pro Behandlung; für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit, gemessen mittels ESS:  $SD_E = SD_C = 4,5$ ).
- Für die Studie Gotsopoulos 2002 lagen Schätzungen für  $SMD$  vor. Daher wurde nur der Standardfehler  $SE(SMD)$  gemäß des hier beschriebenen Vorgehens korrigiert.
- Für die Studie Engleman 2002 lagen Schätzungen für  $SMD$  vor. Daher wurde nur der Standardfehler  $SE(SMD)$  korrigiert. Allerdings waren die verfügbaren Angaben zu den Mittelwerten und Standardabweichungen so stark gerundet (ohne Nachkommastellen), dass eine Berechnung von  $SE(SMD)$  gemäß des hier beschriebenen Vorgehens nicht sinnvoll erschien. Stattdessen wurden die berichteten p-Wert-Angaben zur Testung der  $SMD$  herangezogen und der  $SE(SMD)$  unter Annahme einer normalverteilten Teststatistik durch  $SE(SMD) = SMD / PROBIT(1 - \frac{pWert}{2})$  berechnet.

- Für die Studie El-Solh 2017 lagen bei den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität SF-36 keine Angaben zum Mittelwert und zur Standardabweichung zu Studienende in den einzelnen Gruppen vor, sodass eine Berechnung der gepoolten Standardabweichung auf die oben beschriebene Weise nicht möglich war. Daher wurden die *SMD* hier gemäß

$$SMD = \frac{MD}{SE(MD) \times \sqrt{\frac{N}{2(1 - Corr)}}}$$

berechnet, wobei für die Korrelation *Corr* der Wert 0,6 angenommen wurde.

Abweichend vom Abschlussbericht Version 1.0 wurden für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit, gemessen mittels ESS, bei Fragestellung 2 andere Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Mit diesen sollte geprüft werden, ob ein sinnvolles Poolen der Ergebnisse in einer Metaanalyse möglich ist, wenn eine für die Heterogenität verantwortliche Studie entfernt oder eine Verschiebungsprüfung durchgeführt wird. Zum einen wurden Analysen ohne die Studie Engleman 2002, die maßgeblich die Heterogenität hervorrief, durchgeführt. Zum anderen wurden Analysen durchgeführt, bei denen die Effektschätzungen der 3 Studien mit den größten Schätzungen für Hedges' *g* zugunsten der UPS (El-Solh 2017 [0,15], Ferguson 1997 [0,13], Gagnadoux 2009 [0,13]) in Richtung des Nulleffektes auf den Wert der Studie Phillips 2013 [0,07] verschoben wurden. Für diese 3 Studien wurde in diesen Analysen somit ein geringerer Nutzen für UPS angenommen als in den Studien selbst beobachtet.

## **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 A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3 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 Minstdauer 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 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

| <b>Einschlusskriterien</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Minstdauer der Anwendung der Interventionen beträgt 1 Woche                                                             |
| E7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>                                                                                  |
| <p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [100] 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 5) 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 [101]. 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 [102] 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 [103]. 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 [104] 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 [1,34,35]. 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 [85,87,89-91]. 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 [105].

### 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 eingestufteffekt 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).

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

### 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 6 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 6: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

|                                                                                                                                 |        | Anzahl Studien                                       |                                           |                                       |              |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|--------------|------|
|                                                                                                                                 |        | 1<br>(mit<br>statistisch<br>signifikantem<br>Effekt) | $\geq 2$                                  |                                       |              |      |
|                                                                                                                                 |        |                                                      | homogen                                   | heterogen                             |              |      |
|                                                                                                                                 |        |                                                      | Metaanalyse<br>statistisch<br>signifikant | gleichgerichtete Effekte <sup>a</sup> |              |      |
|                                                                                                                                 |        |                                                      |                                           | deutlich                              | mäßig        | nein |
| <b>Qualitative<br/>Ergebnis-<br/>sicherheit</b>                                                                                 | 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 21.08.2019 statt.

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

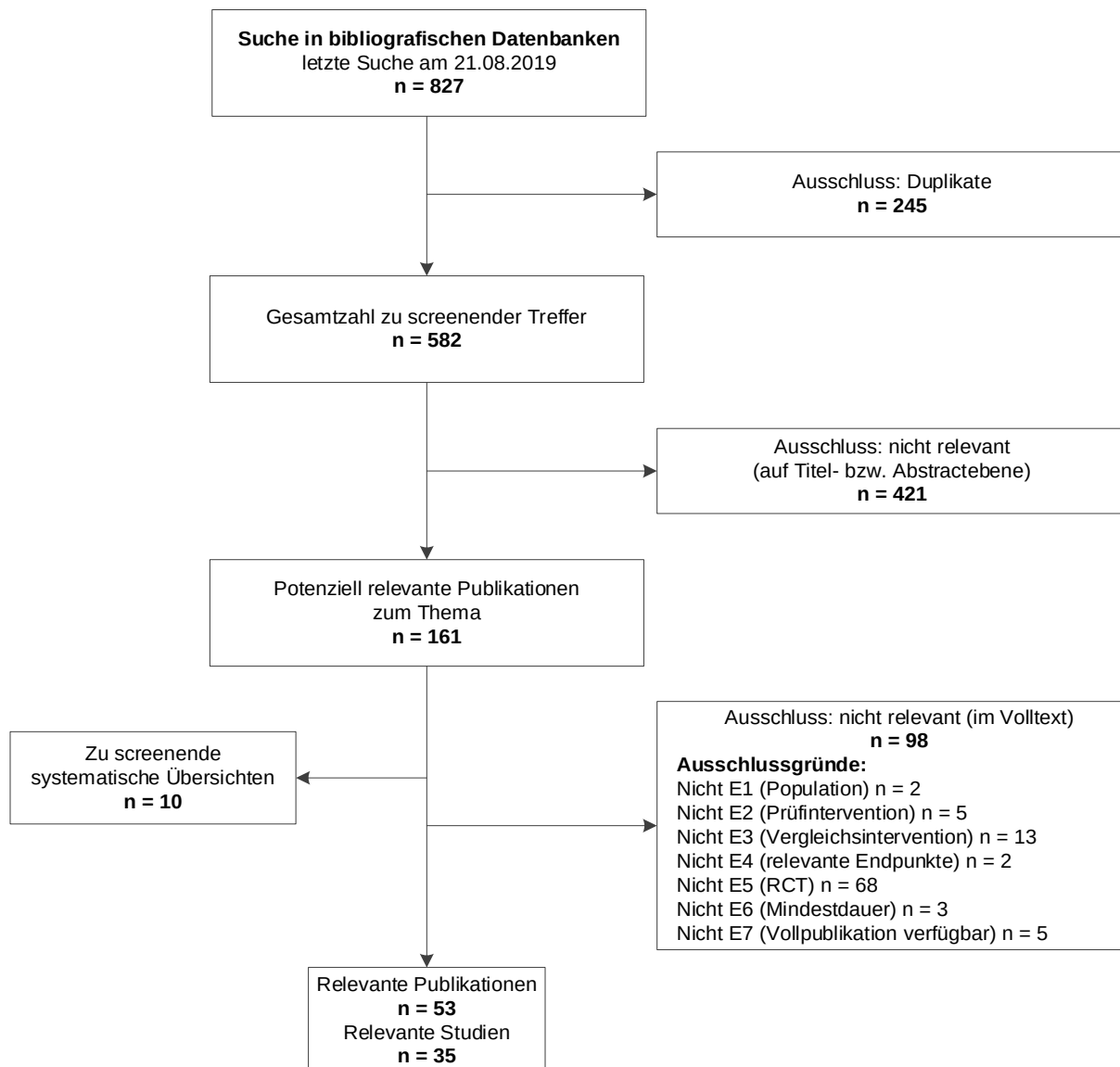


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

### A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 7):

Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

| Studie                                             | Studienregister-ID                   | Studienregister                                                                       | Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Fragestellung 1 UPS versus keine Behandlung</b> |                                      |                                                                                       |                                              |
| Aarab 2011                                         | NCT00950495                          | ClinicalTrials.gov [106]                                                              | nein                                         |
| Gagnadoux 2017                                     | NCT01426607                          | ClinicalTrials.gov [107]                                                              | nein                                         |
| Godoy 2017                                         | NCT02636621                          | ClinicalTrials.gov [108]                                                              | nein                                         |
| Marklund 2015                                      | NCT00477009                          | ClinicalTrials.gov [109]                                                              | nein                                         |
| Petri 2008                                         | NCT00243139                          | ClinicalTrials.gov [110]                                                              | nein                                         |
| TOMADO                                             | ISRCTN02309506                       | ISRCTN Registry [111]                                                                 | nein                                         |
| <b>Fragestellung 2 UPS versus PAP-Therapie</b>     |                                      |                                                                                       |                                              |
| Aarab 2011                                         | NCT00950495                          | ClinicalTrials.gov [106]                                                              | nein                                         |
| Banhiran 2018                                      | NCT02766179<br>TCTR20140901002       | ClinicalTrials.gov [112]<br>Thai Clinical Trials Registry [113]                       | nein                                         |
| COMET                                              | NCT01461473                          | ClinicalTrials.gov [64]                                                               | ja [65]                                      |
| De Vries 2019                                      | NCT01588275                          | ClinicalTrials.gov [114]                                                              | nein                                         |
| El-Solh 2017                                       | NCT01569022<br>NCT01535586           | ClinicalTrials.gov [115]<br>ClinicalTrials.gov [116]                                  | ja [117]                                     |
| Gagnadoux 2009                                     | NCT00152672                          | ClinicalTrials.gov [118]                                                              | nein                                         |
| Glos 2016                                          | DRKS00007772                         | Deutsches Register Klinischer Studien [119]                                           | nein                                         |
| Hoekema 2006                                       | NTR106 (Trial NL75 neue Bezeichnung) | Netherlands Trial Register [120]                                                      | nein                                         |
| Phillips 2013                                      | ACTRN12607000289415                  | Australian New Zealand Clinical Trials Registry [121]                                 | nein                                         |
| Schütz 2013                                        | NCT01289392                          | ClinicalTrials.gov [108]                                                              | ja [122]                                     |
| Yamamoto 2019                                      | UMIN000014723                        | University Hospital Medical Information Network (UMIN) Clinical Trials Registry [123] | nein                                         |

In den Studienregistern wurden 8 laufende, 2 geplante, 4 Studien mit unklarem Status und 2 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 22.08.2019 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 8). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 8: Übersicht über Autorenanfragen

| Studie                                                                                                                                                                                                            | Inhalt der Anfrage                                                                                                                | Antwort eingegangen<br>ja / nein | Inhalt der Antwort                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Abgeschlossene Studien</b>                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                   |                                  |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Fleetham 1998 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                        | ▪ 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 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                           | ▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Studienbericht                                                                          | nein                             | ▪ entfällt                                                                                                                                                                                                                               |
| COMET<br>NCT01461473                                                                                                                                                                                              | ▪ bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für Publikation für Stage II von COMET, die multi-zentrische randomisierte Studie | ja                               | ▪ Ankündigung einer Weiterleitung der E-Mail an verantwortliche Person, keine weiteren Antworten                                                                                                                                         |
| de Vries 2019<br>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.                                                                                    |
| <b>Studien mit unklarem Status</b>                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                   |                                  |                                                                                                                                                                                                                                          |
| IRCT20140716<br>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].<br>ESS: Epworth Sleepiness Scale. PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index (Pittsburgh Schlafqualitätsindex); UPS: Unterkieferprotrusionsschiene |                                                                                                                                   |                                  |                                                                                                                                                                                                                                          |

#### A3.1.2.5 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 9):



Tabelle 9: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

| Studie        | Verfügbare Dokumente ([Zitat]) |
|---------------|--------------------------------|
| de Vries 2019 | Vollpublikation [66]           |

Im zugehörigen Studienregistereintrag wurde der Hinweis auf die zwischenzeitlich veröffentlichte Ergebnispublikation [66] gefunden.

### A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 37 relevante Studien (75 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 10). Die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1.

Tabelle 10: Studienpool der Nutzenbewertung

| Studie                                                                       | Verfügbare Dokumente                      |                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                                              | Vollpublikation<br>(in Fachzeitschriften) | Registereintrag/Ergebnisbericht<br>aus Studienregistern |
| <b>Fragestellung 1 – UPS versus keine Behandlung bzw. Placebo-Behandlung</b> |                                           |                                                         |
| Aarab 2010 <sup>a</sup>                                                      | ja [57]                                   | nein                                                    |
| Aarab 2011                                                                   | ja [36,50-52]                             | ja [106] / nein                                         |
| Andrén 2013                                                                  | ja [55]                                   | nein / nein                                             |
| Barnes 2004 <sup>a</sup>                                                     | ja [37]                                   | nein / nein                                             |
| Blanco 2005 <sup>b</sup>                                                     | ja [38]                                   | nein / nein                                             |
| Bloch 2000                                                                   | ja [44]                                   | nein / nein                                             |
| Dal-Fabbro 2014 <sup>a</sup>                                                 | ja [26]                                   | nein / nein                                             |
| Durán-Cantolla 2015 <sup>a</sup>                                             | ja [60]                                   | nein / nein                                             |
| Gagnadoux 2017                                                               | ja [46,47]                                | ja [107] / nein                                         |
| Godoy 2017                                                                   | ja [41]                                   | ja [108] / nein                                         |
| Gotsopoulos 2002                                                             | ja [56,124,125]                           | nein / nein                                             |
| Hans 1997 <sup>b</sup>                                                       | ja [39]                                   | nein / nein                                             |
| Johnston 2002                                                                | ja [58]                                   | nein / nein                                             |
| Lam 2007                                                                     | ja [29]                                   | nein / nein                                             |
| Marklund 2015                                                                | ja [42,43]                                | ja [109] / nein                                         |
| Marklund 2016 <sup>b</sup>                                                   | Ja [40]                                   | nein / nein                                             |
| Mehta 2001                                                                   | ja [59]                                   | nein / nein                                             |
| Petri 2008                                                                   | ja [45]                                   | ja [110] / nein                                         |
| Sjöholm 1994                                                                 | ja [54]                                   | nein / nein                                             |
| Teixeira 2013                                                                | ja [53]                                   | nein / nein                                             |
| TOMADO                                                                       | ja [48,49]                                | ja [111] / nein                                         |

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Studienpool der Nutzenbewertung (Fortsetzung)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Verfügbare Dokumente                      |                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Vollpublikation<br>(in Fachzeitschriften) | Registereintrag/Ergebnisbericht<br>aus Studienregistern |
| <b>Fragestellung 2 – UPS versus PAP-Therapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                           |                                                         |
| Aarab 2011                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ja [36,50-52]                             | ja [106] / nein                                         |
| Arya 2014                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ja [73]                                   | nein / nein                                             |
| Banhiran 2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ja [28]                                   | ja <sup>c</sup> [112,113] / nein                        |
| Barnes 2004 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ja [37]                                   | nein / nein                                             |
| COMET <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | nein                                      | ja [64] / ja [65]                                       |
| Dal-Fabbro 2014 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ja [26]                                   | nein / nein                                             |
| De Vries 2019 <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ja [66]                                   | ja [114] / nein                                         |
| El-Solh 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ja [76]                                   | ja [115,116] / ja [117]                                 |
| Engleman 2002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ja [68]                                   | nein / nein                                             |
| Ferguson 1996 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ja [69]                                   | nein / nein                                             |
| Ferguson 1997                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ja [70]                                   | nein / nein                                             |
| Gagnadoux 2009 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ja [71,126]                               | ja [118] / nein                                         |
| Glos 2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ja [67]                                   | ja [119] / nein                                         |
| Hoekema 2006                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ja [30,77-84]                             | ja [120] / nein                                         |
| Lam 2007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ja [29]                                   | nein / nein                                             |
| Phillips 2013                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ja [74,127]                               | ja [121] / nein                                         |
| Randerath 2002 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ja [27]                                   | nein / nein                                             |
| Schütz 2013 <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ja [63]                                   | ja [108] / ja [122]                                     |
| Tan 2002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ja [72]                                   | nein / nein                                             |
| Yamamoto 2019 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ja [75]                                   | ja [123] / nein                                         |
| a: Cross-over-Studie mit nicht berücksichtigter Abhängigkeitsstruktur der Daten<br>b: nur formal eingeschlossen, da keine verwertbaren Daten<br>c: Laut Registereintrag sind die Ergebnisse an ClinicalTrials.gov übermittelt, jedoch noch nicht veröffentlicht.<br>PAP: Positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck); UPS: Unterkieferprotrusionsschiene |                                           |                                                         |

### A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 11 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.

Tabelle 11: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Dokumentart, Zitat           | Studientyp | Geplante Fallzahl | Status (ggf. geplantes Studienende) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------|-------------------|-------------------------------------|
| <b>Fragestellung 1 – UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                              |            |                   |                                     |
| IRCT2014071618509N1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Studienregistereintrag [128] | RCT        | 50                | unklar <sup>a</sup>                 |
| NCT00213434                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Studienregistereintrag [129] | RCT        | k. A.             | abgeschlossen (06/2006)             |
| NCT01005940                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Studienregistereintrag [130] | RCT        | 40                | unklar <sup>b</sup> (12/2014)       |
| NCT01461486                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Studienregistereintrag [131] | RCT        | 90                | unklar <sup>b</sup> (11/2015)       |
| NCT02011425                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Studienregistereintrag [132] | RCT        | 18 <sup>c</sup>   | abgeschlossen (02/2017)             |
| NCT02948894                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Studienregistereintrag [133] | RCT        | 100               | laufend (05/2022)                   |
| NCT03167684                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Studienregistereintrag [134] | RCT        | 50                | laufend (03/2020)                   |
| NCT03189173                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Studienregistereintrag [135] | RCT        | 40                | laufend (06/2019)                   |
| NCT03665818                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Studienregistereintrag [136] | RCT        | 100               | laufend (09/2019)                   |
| ORACLE (NCT02325089)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Studienregistereintrag [137] | RCT        | 500               | laufend (12/2020)                   |
| RBR-93 ggrm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Studienregistereintrag [138] | RCT        | 70                | unklar <sup>d</sup> (10/2014)       |
| UMIN000025731                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Studienregistereintrag [139] | RCT        | 30                | laufend                             |
| <b>Fragestellung 2 – UPS versus PAP-Therapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                              |            |                   |                                     |
| CTRI/2018/04/013345                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Studienregistereintrag [140] | RCT        | 30                | geplant <sup>e</sup>                |
| NCT01461486                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Studienregistereintrag [131] | RCT        | 90                | unklar <sup>b</sup> (11/2015)       |
| CHOICE (NCT02242617)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Studienregistereintrag [141] | RCT        | 60                | laufend (12/2018)                   |
| NCT02953028                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Studienregistereintrag [142] | RCT        | 119 <sup>c</sup>  | laufend (12/2020)                   |
| NCT04021810                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Studienregistereintrag [143] | RCT        | 105               | geplant (01/2021)                   |
| <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> |                              |            |                   |                                     |

### 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 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten (Fragestellung 1)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Studie              | Studien-design          | Patientenzahl (randomisiert) N | Intervention                                   | Vergleich                                      | Ort und Zeitraum der Durchführung | Interventionsdauer | Relevante Endpunkte <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|-------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bloch 2000          | Cross-over<br>(3-armig) | 24                             | UPS<br>(2 Arten: Monoblock und Herbst-schiene) | keine Behandlung                               | Schweiz<br>k. A.                  | je 1 Woche         | Tagesschläfrigkeit (ESS) Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (Einzelfrage zur Beeinträchtigung bei täglichen Aufgaben, Einzelfrage zur Leistungsfähigkeit, Einzelfrage zum Energielevel)<br>ergänzend: AHI |
| Dal-Fabbro 2014     | Cross-over<br>(3-armig) | 39                             | UPS                                            | CPAP<br>Placebo (Unter-kieferteil der Schiene) | Brasilien<br>k. A.                | je 1 Monat         | Tagesschläfrigkeit (ESS)<br>ergänzend: AHI                                                                                                                                                                                                               |
| Durán-Cantolla 2015 | Cross-over              | 42                             | UPS                                            | Placebo (inaktive Schiene)                     | Spanien<br>k. A.                  | je 12 Wochen       | <b>primär:</b><br>ergänzend: AHI<br><b>sekundär:</b><br>Schlafqualität (Einzelfrage)<br>psychische Symptome (Einzelfragen)<br>SUE                                                                                                                        |
| Gagnadoux 2017      | parallel                | 150                            | UPS                                            | Placebo (Ober-kieferteil der Schiene)          | Frankreich<br>03/2011–11/2014     | 2 Monate           | Tagesschläfrigkeit (ESS)<br>Fatigue (Einzelfrage)<br>ergänzend: AHI, ODI                                                                                                                                                                                 |

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Studie           | Studien-<br>design    | Patientenzahl<br>(randomi-<br>siert) N | Inter-<br>vention | Vergleich                                                 | Ort und<br>Zeitraum der<br>Durchführung | Interventions-<br>dauer                                                            | Relevante Endpunkte <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------|-----------------------|----------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Marklund<br>2015 | parallel              | 96                                     | UPS               | Placebo (Gaumen-<br>platte)                               | Schweden<br>05/2007–08/2011             | 4 Monate                                                                           | Tagesschläfrigkeit (ESS)<br>somatische Symptome – Kopfschmerzen (Tage mit<br>Kopfschmerzen, längster Kopfschmerz, Intensität<br>des Kopfschmerzes, Kopfschmerz vorhanden)<br>kognitive Leistungsfähigkeit – Vigilanz (MURT-<br>Test)<br>gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)<br>Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am<br>beruflichen und sozialen Leben (FOSQ)<br>ergänzend: AHI |
| Mehta<br>2001    | Cross-<br>over        | 28                                     | UPS               | Placebo (Unter-<br>kieferteil der<br>Schiene)             | Australien<br>k. A.                     | je 1 Woche                                                                         | Abbruch wegen UE<br>ergänzend: AHI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Petri 2008       | parallel<br>(3-armig) | 93                                     | UPS               | Placebo (inaktive,<br>andere Schiene)<br>keine Behandlung | Dänemark<br>k. A.                       | 4 Wochen                                                                           | <b>primär:</b><br>ergänzend: AHI<br><b>sekundär:</b><br>Tagesschläfrigkeit (ESS)<br>gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)<br>Abbruch wegen UE                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Sjöholm<br>1994  | Cross-<br>over        | 6                                      | UPS               | Placebo (Ober-<br>kieferteil, andere<br>Schiene)          | Finnland<br>k. A.                       | je 2 Monate                                                                        | ergänzend: ODI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Teixeira<br>2013 | Cross-<br>over        | 19                                     | UPS               | Placebo (Gaumen-<br>platte)                               | Brasilien<br>k. A.                      | UPS: MW 6,5<br>Monate (SD: 2,0)<br>inaktive Schiene:<br>MW 3,8 Monate<br>(SD: 0,8) | ergänzend: AHI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Studie | Studien-<br>design                        | Patientenzahl<br>(randomi-<br>siert) N | Inter-<br>vention                        | Vergleich        | Ort und<br>Zeitraum der<br>Durchführung | Interventions-<br>dauer                                     | Relevante Endpunkte <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                        |
|--------|-------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TOMADO | Cross-<br>over<br>(4-armig <sup>h</sup> ) | 90                                     | UPS 1 <sup>i</sup><br>UPS 2 <sup>j</sup> | keine Behandlung | Großbritannien<br>12/2010–07/2012       | UPS: jeweils<br>6 Wochen<br>keine Behand-<br>lung: 4 Wochen | Tagesschläfrigkeit (ESS)<br>gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)<br>Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am<br>beruflichen und sozialen Leben (FOSQ)<br>SUE<br>Abbruch wegen UE<br>ergänzend: AHI, ODI |

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](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT00950495 [106])  
f: Anzahl rekrutierter Patientinnen und Patienten; keine Angabe der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten  
g: Rekrutierungszeitraum  
h: Es wurden 3 verschiedene UPS mit keiner Behandlung verglichen. In der Nutzenbewertung wurden die individuell hergestellte Schiene und die Boil-and-Bite-Schiene betrachtet und damit 2 Schientypen, die sich maximal voneinander unterscheiden. Bei der 3. UPS handelte es sich um eine Mischform, bei der auf Grundlage einer Boil-and-Bite-Schiene eine UPS individuell hergestellt wurde. Der Studienarm mit dieser Mischform wurde nicht berücksichtigt.  
i: thermolabile (Boil-and-Bite)Schiene („SleepPro 1“), nicht adjustierbar (nicht titrierbar)  
j: individuell hergestellte Schiene („bMAD“), 2-teilig, aber sekundär verblockt  
AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BAI: Beck Anxiety Inventory; BDI: Beck Depression Inventory; bMAD: Bespoke mandibular Advancement Device; 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 (Sauerstoffsättigungsindex); 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 13: 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"> <li>▪ Alter &gt; 18 Jahre</li> <li>▪ AHI 5–45/h</li> <li>▪ ≥ 2 Symptome einer OSA (z. B. Schnarchen, exzessive Tagesschläfrigkeit)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atemwegs- oder Schlafstörungen, die nicht durch OSA bedingt sind</li> <li>▪ BMI &gt; 40</li> <li>▪ Medikation, die die Atmung oder den Schlaf beeinflussen könnte</li> <li>▪ Periodic limb movement disorder (periodische Bewegungsstörungen der Gliedmaßen)</li> <li>▪ frühere Behandlung mit UPS oder CPAP</li> <li>▪ reversible morphologische Fehlbildungen der oberen Atemwege (z. B. vergrößerte Tonsillen)</li> <li>▪ anhand einer funktionellen Untersuchung des Kauapparats diagnostizierte temporomandibuläre Störungen</li> <li>▪ unbehandelte parodontale Probleme</li> <li>▪ Zahnschmerzen</li> <li>▪ unzureichender Halt für das Tragen einer Schiene</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSG (AHI)</li> <li>▪ Erhebung relevanter Symptome</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: 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"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit OSA</li> <li>▪ Alter &gt; 18 Jahre</li> <li>▪ AHI 5–45/h</li> <li>▪ ESS <math>\geq</math> 10</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq</math> 2 Symptome nach der American Academy of Sleep Medicine Task Force (z. B. nicht erholsamer Schlaf, Tagesschläfrigkeit)</li> </ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atemwegs- oder Schlafstörungen, die nicht durch OSA bedingt sind</li> <li>▪ BMI &gt; 40 kg/m<sup>2</sup></li> <li>▪ Medikation, die den Schlaf oder die Atmung beeinflussen könnte</li> <li>▪ Periodic limb movement disorder (periodische Bewegungsstörungen der Gliedmaßen)</li> <li>▪ frühere Behandlung mit CPAP oder UPS</li> <li>▪ reversible morphologische Fehlbildungen der oberen Atemwege (z. B. vergrößerte Tonsillen)</li> <li>▪ andere Krankheiten wie z. B. psychiatrische Störungen</li> <li>▪ temporomandibuläre Störungen</li> <li>▪ unbehandelte parodontale Probleme</li> <li>▪ Zahnschmerzen</li> <li>▪ unzureichender Halt für das Tragen einer Schiene</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSG (AHI)</li> <li>▪ Erhebung relevanter Symptome</li> </ul>                                                                             |
| Andrén 2013 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AHI <math>\geq</math> 10/h</li> <li>▪ systemische Hypertonie mit einem ambulanten systolischen Blutdruck von &gt; 140 mmHg oder ambulanten diastolischen Blutdruck von &gt; 90 mmHg zu 2 verschiedenen Zeitpunkten</li> <li>▪ keine Behandlung mit UPS oder CPAP zum Zeitpunkt der Studie</li> <li>▪ ausreichende Anzahl von Zähnen zum Tragen einer Schiene</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ambulanter systolischer Blutdruck von &gt; 180 mmHg oder ambulanter diastolischer Blutdruck von &gt; 110 mmHg</li> <li>▪ BMI &gt; 35</li> <li>▪ Vorhofflimmern</li> <li>▪ chronische obstruktive Lungenkrankheit</li> <li>▪ Epilepsie</li> <li>▪ schwere psychiatrische Erkrankungen</li> <li>▪ maximale Vorverlagerung des Unterkiefers von &lt; 6 mm</li> <li>▪ fehlende schwedische Sprachkenntnisse</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSG (AHI)</li> <li>▪ Erhebung eines relevanten Symptoms (Tagesschläfrigkeit)</li> <li>▪ ambulante somnografische Aufzeichnung</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: 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"> <li>Alter &gt; 18 Jahre<sup>a</sup></li> <li>AHI 5–30/h gemäß Übernacht-PSG<sup>a</sup></li> <li>gesundes und ausreichendes Gebiss, um die Schiene tragen zu können</li> </ul>                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 2 Zähne jeweils im Ober- und Unterkiefer rechts und links</li> <li>minimale Sauerstoffsättigung &lt; 75 % in der REM-, und &lt; 80 % in der NREM-Schlafphase</li> <li>klinisch relevante Begleiterkrankungen wie z. B. Diabetes, instabile ischämische Herzkrankheit<sup>a</sup></li> <li>zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schädel-Hirn-Trauma mit Bewusstseinsverlust &gt; 15 Min., psychiatrische Erkrankungen oder Substanzmissbrauch in der Vergangenheit<sup>a</sup></li> <li>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<sup>a</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG (AHI)</li> </ul>                |
| Bloch 2000  | <ul style="list-style-type: none"> <li>OSA Diagnostik basierend auf               <ul style="list-style-type: none"> <li>AHI <math>\geq</math> 5/h oder</li> <li>schlafunterbrechendes Schnarchen mit Arousal Index &gt; 20/h</li> </ul> </li> <li>typische Krankengeschichte, wie exzessive Tagesschläfrigkeit, gewohnheitsmäßiges Schnarchen, nächtliche Apnoen</li> <li>Ablehnen einer PAP-Therapie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Vorhandensein anderer Schlafstörungen, die die Schlafqualität beeinträchtigen können (internistische, neurologische oder psychiatrische Störungen)</li> <li>Vorbehandlung akuter Zahnerkrankungen oder gingivaler Erkrankungen notwendig, sonst Ausschluss</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG (AHI, Arousal Index)</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: 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"> <li>Alter 25–65 Jahre</li> <li>mittelgradige bis schwere OSA (klinische Kriterien erfüllt und AHI <math>\geq</math> 20/h)</li> <li>BMI <math>&lt;</math> 35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>Bezahnung in gutem Zustand</li> <li>Unterkieferprotrusion um mindestens 7 mm möglich</li> </ul>                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>parodontale Erkrankungen</li> <li>schwerwiegende temporomandibuläre Dysfunktion</li> <li>andere Schlafstörungen</li> <li>Störungen, die einer CPAP-Nutzung entgegenstehen</li> <li>Alkohol- oder Drogenabusus</li> <li>frühere Behandlung der OSA</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG (AHI)</li> </ul>                                              |
| Durán-Cantolla 2015 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter <math>&gt;</math> 18 Jahre</li> <li>chronisches Schnarchen an <math>&gt;</math> 5 Tagen/Woche gemäß Angaben des Bett-/Zimmergenossen und mit Schnarchen <math>\geq</math> 30 % während der Nachtruhe</li> <li>durch PSG bestätigte leichte bis mittelgradige OSA (AHI <math>\geq</math> 5/h bis <math>&lt;</math> 30/h)</li> <li>Bett-/Zimmergenosse, der Auskunft über das Schlafverhalten der Person geben kann</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hochrisiko-Beruf oder Betätigung gefährlicher Maschinen</li> <li>mittelgradige oder schwere Tagesschläfrigkeit</li> <li>Koronarerkrankungen, akute Gefäßerkrankungen (<math>&lt;</math> 3 Monate), chronische und schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Langzeitbehandlung mit Theophyllin</li> <li>temporomandibuläre Gelenkerkrankungen oder Parodontitis</li> <li>mandibuläre Protrusionskapazität <math>&lt;</math> 6 mm und / oder <math>&lt;</math> 10 Zähne in jedem Kiefer</li> <li>schwere kognitive Störungen und / oder Patientinnen und Patienten, deren Antworten in den Fragebogen durch chronische und schwere Erkrankungen beeinflusst sein könnten</li> <li>Schwangerschaft (zwischen dem 3. Monat und 3 Monate nach der Entbindung)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG (AHI)</li> <li>respiratorische Polygrafie zu Hause</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: 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"> <li>Alter 18–70 Jahre</li> <li>schwere OSA (AHI <math>\geq 30</math>/h)</li> <li>UPS als Zweitlinientherapie vorgesehen aufgrund von CPAP-Intoleranz</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>BMI <math>\geq 32</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>vorangegangene kardiovaskuläre Erkrankungen</li> <li>andere Schlafstörungen als OSA</li> <li>zentrale Schlafapnoe (central apnea index <math>\geq 5</math>)</li> <li>ESS <math>\geq 16</math></li> <li>unzureichende Zahnstruktur oder Erkrankung des temporomandibulären Gelenks, die eine UPS-Behandlung kontraindiziert</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG (AHI)</li> </ul>                                            |
| Godoy 2017        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: 25–50 Jahre</li> <li>BMI <math>\leq 30</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>Upper Airway Resistance Syndrom:               <ul style="list-style-type: none"> <li>AHI <math>\leq 5</math>/h</li> <li>ESS <math>\geq 10</math> und / oder MFIS <math>\geq 38</math></li> <li>RDI <math>&gt; 5</math> und / oder Atemflusslimitation <math>&gt; 30</math> % der gesamten Schlafzeit</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Substanzabusus</li> <li>unbehandelte klinische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen</li> <li>weniger als 6 h Schlaf</li> <li>kranio-mandibuläre Dysfunktion oder Zahnerkrankungen, die die Verwendung einer UPS verhindern</li> <li>schlechter Zahnzustand</li> <li>andere Schlafstörungen</li> </ul>                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG (AHI, RDI)</li> <li>Erhebung relevanter Symptome</li> </ul> |
| Gotso-poulos 2002 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter <math>&gt; 20</math> Jahre</li> <li>OSA (RDI <math>\geq 10</math>/h)</li> <li><math>\geq 2</math> der folgenden Symptome:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Tagesschläfrigkeit</li> <li>Schnarchen</li> <li>bemerkte Apnoen</li> <li>fragmentierter Schlaf</li> </ul> </li> <li>Unterkieferprotrusion <math>\geq 3</math> mm möglich</li> </ul>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>zentrale Schlafapnoe vorherrschend</li> <li>psychische Störung</li> <li>Gebrauch von Betäubungsmitteln, Sedativa oder psychoaktiven Substanzen</li> <li>unzureichender Zahnstatus</li> <li>Parodontopathien oder Karies</li> <li>übermäßiger Würgereflex</li> </ul>                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG (RDI)</li> <li>Erhebung relevanter Symptome</li> </ul>      |
| Johnston 2002     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Entsättigungen <math>\geq 10</math>/h, wobei ein Ereignis einem Rückgang der arteriellen Sauerstoffsättigung von <math>\geq 4</math> % entsprach</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>schwerwiegende Begleiterkrankung einschließlich Lungenerkrankung</li> <li>Zahnlosigkeit</li> <li>unzureichende Anzahl gesunder Zähne, um die Schiene zu tragen</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Übernacht-Oximetrie zu Hause</li> </ul>                         |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: 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"> <li>▪ AHI <math>\geq</math> 5–40/h</li> <li>▪ ESS &gt; 9 bei Patientinnen und Patienten mit AHI 5–20/h</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schläfrigkeit, die ein Risiko für die Patientin oder den Patienten oder andere darstellt</li> <li>▪ instabile medizinische Erkrankungen</li> <li>▪ zusätzlich zur OSA weitere Schlafstörungen</li> <li>▪ vorherige chirurgische Eingriffe an den oberen Atemwegen (außer wegen nasaler Probleme)</li> <li>▪ Schwangerschaft</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSG (AHI)</li> <li>▪ Erhebung eines relevanten Symptoms</li> </ul> |
| Marklund 2015 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter 20–70 Jahre</li> <li>▪ BMI &lt; 35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>▪ Tagesschläfrigkeit mit mindestens 1 der folgenden Merkmale:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ESS <math>\geq</math> 10</li> <li>▫ Tagesschläfrigkeit angegeben als „oft“ oder „immer“</li> <li>▫ tagsüber unwillentliches Einschlafen „manchmal“, „oft“ oder „immer“ (auf einer Skala mit den Antwortoptionen „niemals“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“)</li> <li>▫ tagsüber unwillentliches Einschlafen mindestens 1-mal in der Woche</li> </ul> </li> <li>▪ Schnarchen mit AHI &lt; 5/h<sup>b</sup> oder Patientinnen und Patienten mit leichter bis mittelgradiger OSA (AHI &lt; 30/h)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hypertrophe Tonsillen Grad 3 oder 4 (Friedman-Skala)</li> <li>▪ psychiatrische Erkrankungen oder Demenz</li> <li>▪ unbehandelte Karies oder akute Parodontitis</li> <li>▪ unzureichende Anzahl gesunder Zähne, um die Schiene zu tragen</li> <li>▪ Unfähigkeit, den Unterkiefer um mindestens 5 mm zu protrudieren</li> <li>▪ Berufskraftfahrer</li> <li>▪ Teilnahme an anderen Studien</li> <li>▪ Interessenkonflikt („bias“) in Bezug auf die Studie</li> <li>▪ andere Krankheiten, die eine sofortige wirksame Behandlung der Schlafapnoe verlangen<sup>c</sup></li> <li>▪ Weichteilgewebeabnormitäten im Bereich des Rachens<sup>c</sup></li> <li>▪ Schwangerschaft</li> <li>▪ gegenwärtig andere Behandlung der Schlafapnoe<sup>c</sup></li> <li>▪ schwere kranio-mandibuläre Krankheiten<sup>c</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSG (AHI)</li> <li>▪ Erhebung eines relevanten Symptoms</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: 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"> <li>▪ eine durch PSG bestätigte OSA mit einem AHI <math>\geq 10</math>/h</li> <li>▪ mindestens 2 Symptome einer OSA (Schnarchen, fragmentierter Schlaf, bemerkte Apnoen, Tagesschläfrigkeit)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Parodontopathien</li> <li>▪ Zahnlosigkeit</li> <li>▪ verstärkter Würgereflex</li> <li>▪ regelmäßige Einnahme von Beruhigungsmitteln</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSG (AHI)</li> <li>▪ Erhebung relevanter Symptome</li> </ul>                                                                                         |
| Petri 2008    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter &gt; 20 Jahre</li> <li>▪ AHI &gt; 5/h</li> <li>▪ ausreichende Anzahl von Zähnen zum Tragen einer Schiene</li> </ul>                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwere körperliche oder psychiatrische Erkrankungen</li> <li>▪ Parodontopathien</li> <li>▪ temporomandibuläre Dysfunktion</li> <li>▪ Schwangerschaft</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSG (AHI)</li> </ul>                                                                                                                                 |
| Sjöholm 1994  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leichte<sup>d</sup> bis mittelgradige OSA</li> <li>▪ mindestens 50 % Obstruktion am Zungengrund während Müller-Manövers</li> </ul>                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zahnbogen ohne Zähne</li> <li>▪ schwere Parodontopathie</li> <li>▪ zu wenige Zähne, um der Schiene ausreichend Halt zu bieten</li> <li>▪ &lt; 8 mm maximale Protrusion des Unterkiefers</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>                                                                                                                                     |
| Teixeira 2013 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leichte bis mittelgradige OSA</li> </ul>                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt; 8 Zähne jeweils im Ober- oder Unterkiefer, womit kein fester Halt der Schiene gewährleistet ist</li> <li>▪ schwere Parodontitis, wodurch der durch die Schiene einwirkende Druck zu Zahnverlust führen könnte</li> <li>▪ temporomandibuläre Dysfunktion, wodurch der durch die Schiene einwirkende Druck auf das Kiefergelenk eine Verschlechterung der Erkrankung bewirken könnte</li> <li>▪ primäres Schnarchen (AHI &lt; 5/h)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSG (AHI)</li> <li>▪ diagnostizierter Ausschluss einer Atemwegsobstruktion im oberen Teil der oberen Atemwege (Nase oder Nasenrachenraum)</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: 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"> <li>Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>leichte bis mittelgradige OSA (AHI 5/h bis <math>&lt; 30</math>/h)</li> <li>symptomatische Tagesschläfrigkeit (ESS <math>\geq 9</math>)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>zentrale Schlafapnoe oder andere Schlafstörungen</li> <li>schlechte Schlafhygiene oder medikamentöse Behandlung, die Auswirkungen auf die Symptome oder die Beurteilung der Wirksamkeit der UPS haben kann</li> <li>schwere oder instabile kardiovaskuläre Erkrankung, die eine CPAP-Behandlung notwendig machen</li> <li>medizinische oder psychiatrische Störungen, die eine negative Wechselwirkung mit UPS oder eine verzerrte Interpretation ihrer Wirksamkeit bedingen können</li> <li>parodontitische Erkrankungen oder Karies, teilweise oder vollständige Zahnlosigkeit, Vorhandensein von festen kieferorthopädischen Vorrichtungen</li> <li>Schmerzen oder Erkrankung des temporomandibulären Gelenks</li> <li>Vorgeschichte des Bruxismus</li> <li>eingeschränkte Mundöffnungsfähigkeit oder vorstehender Unterkiefer</li> <li>respiratorische Insuffizienz</li> <li>frühere UPS-Behandlung</li> <li>Unterdrückung der Schläfrigkeit, die zu erheblichen patientenspezifischen Sicherheitsbedenken führt</li> <li>Schwangerschaft</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG (AHI)</li> <li>Erhebung eines relevanten Symptoms (symptomatische Tagesschläfrigkeit)</li> </ul> |
| <p>a: Die Informationen entstammen der folgenden Studie, auf die bei Barnes 2004 hinsichtlich der Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien verwiesen wird: Barnes 2002 [144].</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 14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1)

| Studie<br>Gruppe                                                                                 | N   | Alter<br>[Jahre]<br>MW (SD) | Geschlecht<br>[w / m]<br>%              | Schweregrad<br>der OSA<br>gemäß AHI-<br>MW (SD) | Studien-<br>abbrucher<br>n (%) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|
| Aarab 2010                                                                                       |     |                             |                                         |                                                 |                                |
| alle Behandlungssequenzen                                                                        | 20  | 50 (8)                      | 35 <sup>a</sup> / 65 <sup>a</sup>       | 21,6 (11,1)                                     | 3 (15 <sup>a</sup> )           |
| Aarab 2011                                                                                       |     |                             |                                         |                                                 |                                |
| UPS                                                                                              | 21  | 50 (9)                      | 19 <sup>a</sup> / 81 <sup>a</sup>       | 22,1 (10,8)                                     | 4 (19 <sup>a</sup> )           |
| nCPAP                                                                                            | 22  | 54 (10)                     | 32 <sup>a</sup> / 68 <sup>a</sup>       | 20,9 (9,8)                                      | 6 (27 <sup>a</sup> )           |
| Placebo (Gaumenplatte)                                                                           | 21  | 51 (10)                     | 29 <sup>a</sup> / 71 <sup>a</sup>       | 20,1 (8,7)                                      | 2 (10 <sup>a</sup> )           |
| Andrén 2013                                                                                      |     |                             |                                         |                                                 |                                |
| UPS                                                                                              | 36  | 57 (8)                      | 17 <sup>a</sup> / 83                    | 23 (16)                                         | 2 (6 <sup>a</sup> )            |
| Placebo (inaktive Schiene)                                                                       | 36  | 59 (9)                      | 25 <sup>a</sup> / 75                    | 24 (17)                                         | 1 (3 <sup>a</sup> )            |
| Barnes 2004                                                                                      |     |                             |                                         |                                                 |                                |
| alle Behandlungssequenzen                                                                        | 114 | 47 (1)                      | 20 / 80                                 | 21,3 (1,3 <sup>b</sup> )                        | 34 (30 <sup>a</sup> )          |
| Bloch 2000                                                                                       |     |                             |                                         |                                                 |                                |
| UPS (Herbstschiene)                                                                              | 24  | 51 (2 <sup>b</sup> )        | 4 <sup>a</sup> / 96 <sup>a</sup>        | 26,7 (3,3 <sup>b</sup> )                        | 0 (0)                          |
| UPS (Monoblock)                                                                                  |     |                             |                                         |                                                 |                                |
| keine Behandlung                                                                                 |     |                             |                                         |                                                 |                                |
| Dal-Fabbro 2014                                                                                  |     |                             |                                         |                                                 |                                |
| UPS                                                                                              | 39  | 47 (9) <sup>c</sup>         | 17 <sup>a, c</sup> / 83 <sup>a, c</sup> | 42,3 <sup>c</sup> (4,5 <sup>b, c</sup> )        | 10                             |
| CPAP                                                                                             |     |                             |                                         |                                                 |                                |
| Placebo (Unterkieferteil der Schiene)                                                            |     |                             |                                         |                                                 |                                |
| Durán-Cantolla 2015                                                                              |     |                             |                                         |                                                 |                                |
| beide Behandlungssequenzen (Placebo – inaktive Schiene / UPS & UPS / Placebo – inaktive Schiene) | 42  | 47 (9)                      | 21 <sup>a</sup> / 79                    | 15,3 (10,2)                                     | 4 (10)                         |
| Gagnadoux 2017                                                                                   |     |                             |                                         |                                                 |                                |
| UPS                                                                                              | 75  | 55 (10)                     | 21 / 79 <sup>a</sup>                    | 40 <sup>d</sup> [34,0; 50,5] <sup>e</sup>       | 11 (15 <sup>a</sup> )          |
| Placebo (Oberkieferteil der Schiene)                                                             | 75  | 53 (11)                     | 7 / 93 <sup>a</sup>                     |                                                 | 10 (13 <sup>a</sup> )          |
| Godoy 2017                                                                                       |     |                             |                                         |                                                 |                                |
| UPS                                                                                              | 19  | 43 (9) <sup>f</sup>         | 80 <sup>a, f</sup> / 20 <sup>a, f</sup> | 1,8 (3,8) <sup>f</sup>                          | 4                              |
| Placebo (inaktive, andere Schiene)                                                               | 17  | 45 (6) <sup>f</sup>         | 60 <sup>a, f</sup> / 40 <sup>a, f</sup> | 2,5 (3,4) <sup>f</sup>                          | 2                              |
| Gotsopoulos 2002                                                                                 |     |                             |                                         |                                                 |                                |
| Behandlungssequenz AB <sup>g</sup>                                                               | 36  | 48 (11)                     | 17 / 83                                 | 26,9 (15,4)                                     | 0 (0)                          |
| Behandlungssequenz BA <sup>g</sup>                                                               | 37  | 48 (11)                     | 22 / 78                                 |                                                 | 0 (0)                          |

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Studie<br>Gruppe                                                                                                                          | N  | Alter<br>[Jahre]<br>MW (SD) | Geschlecht<br>[w / m]<br>%              | Schweregrad<br>der OSA<br>gemäß AHI-<br>MW (SD) | Studien-<br>abbrecher<br>n (%) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Johnston 2002</b>                                                                                                                      |    |                             |                                         |                                                 |                                |
| beide Behandlungssequenzen<br>(Placebo – Oberkieferenteil, andere<br>Schiene / UPS & UPS / Placebo –<br>Oberkieferenteil, andere Schiene) | 21 | 55 (7) <sup>h</sup>         | 20 <sup>a, h</sup> / 80 <sup>a, h</sup> | 31,9 (21,2) <sup>h</sup>                        | 1 (5)                          |
| <b>Lam 2007</b>                                                                                                                           |    |                             |                                         |                                                 |                                |
| UPS + konservative Maßnahmen                                                                                                              | 34 | 45 (2) <sup>b</sup>         | 24 <sup>a</sup> / 76                    | 20,9 (1,7) <sup>b</sup>                         | 4 (12 <sup>a</sup> )           |
| CPAP + konservative<br>Maßnahmen                                                                                                          | 34 | 45 (1) <sup>b</sup>         | 21 <sup>a</sup> / 79                    | 23,8 (1,9) <sup>b</sup>                         | 1 (3 <sup>a</sup> )            |
| konservative Maßnahmen                                                                                                                    | 33 | 47 (2) <sup>b</sup>         | 21 <sup>a</sup> / 79                    | 19,3 (1,9) <sup>b</sup>                         | 5 (15 <sup>a</sup> )           |
| <b>Marklund 2015</b>                                                                                                                      |    |                             |                                         |                                                 |                                |
| UPS                                                                                                                                       | 48 | 50 (11) <sup>i</sup>        | 27 / 73 <sup>i</sup>                    | 15,6 (9,8) <sup>i</sup>                         | 3 (6 <sup>a</sup> )            |
| Placebo (Gaumenplatte)                                                                                                                    | 48 | 54 (9) <sup>j</sup>         | 37 / 63 <sup>j</sup>                    | 15,3 (10,5) <sup>j</sup>                        | 2 (4 <sup>a</sup> )            |
| <b>Mehta 2001</b>                                                                                                                         |    |                             |                                         |                                                 |                                |
| Behandlungssequenz Placebo<br>(Unterkieferenteil der Schiene) /<br>UPS / UPS                                                              | 14 | 48 (7) <sup>k</sup>         | 17 / 83 <sup>k</sup>                    |                                                 |                                |
| Behandlungssequenz UPS /<br>Placebo (Unterkieferenteil der<br>Schiene) / Placebo<br>(Unterkieferenteil der Schiene)                       | 14 | 48 (11) <sup>k</sup>        | 25 / 75 <sup>k</sup>                    | 27 <sup>l</sup> (3 <sup>b, l</sup> )            | 4 (14 <sup>a</sup> )           |
| <b>Petri 2008</b>                                                                                                                         |    |                             |                                         |                                                 |                                |
| UPS                                                                                                                                       | 33 | 50 (11) <sup>m</sup>        | 15 <sup>a, m</sup> / 85 <sup>a, m</sup> | 39,1 (23,8) <sup>m</sup>                        | 6 (18 <sup>a</sup> )           |
| Placebo (inaktive, andere<br>Schiene)                                                                                                     | 30 | 50 (10) <sup>m</sup>        | 20 <sup>a, m</sup> / 80 <sup>a, m</sup> | 32,6 (22,0) <sup>m</sup>                        | 5 (17 <sup>a</sup> )           |
| keine Behandlung                                                                                                                          | 30 | 49 (10) <sup>m</sup>        | 21 <sup>a, m</sup> / 79 <sup>a, m</sup> | 34,3 (26,3) <sup>m</sup>                        | 1 (3 <sup>a</sup> )            |
| <b>Sjöholm 1994</b>                                                                                                                       |    |                             |                                         |                                                 |                                |
| Placebo (Oberkieferenteil, andere<br>Schiene) / UPS                                                                                       | 6  | 43 (25–53) <sup>n</sup>     | 0 / 100                                 | k. A. <sup>o</sup>                              | 0 (0)                          |
| UPS / Placebo (Oberkieferenteil,<br>andere Schiene)                                                                                       |    |                             |                                         |                                                 |                                |
| <b>Teixeira 2013</b>                                                                                                                      |    |                             |                                         |                                                 |                                |
| Placebo (Gaumenplatte) / UPS /<br>UPS                                                                                                     | 19 | 49 (10)                     | 42 <sup>a</sup> / 58 <sup>a</sup>       | 16,3 (7,2)                                      | 0 (0)                          |
| UPS / Placebo (Gaumenplatte) /<br>Placebo                                                                                                 |    |                             |                                         |                                                 |                                |
| <b>TOMADO</b>                                                                                                                             |    |                             |                                         |                                                 |                                |
| alle Behandlungssequenzen                                                                                                                 | 90 | 51 (12)                     | 20 / 80                                 | 13,8 (6,2)                                      | 16 (18 <sup>a</sup> )          |

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 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 |

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Studie     | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Vergleich                                                                                                                       |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aarab 2010 | <p><b>UPS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ im Mittel 39 Wochen Behandlung</li> <li>▪ <b>Art der Schiene:</b> 2-teilig</li> <li>▪ <b>Schienensystem:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ adjustierbarer Protrusionsgrad</li> <li>▫ konstante interinzisale vertikale Öffnung von 6 mm in allen Protrusionsgraden</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Herstellung:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Material:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie:</b> 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</li> <li>▪ <b>Protrusion:</b> mandibuläre Protrusion mit 0, 25, 50 und 75 % der maximalen Protrusion je Patient in zufälliger Reihenfolge</li> <li>▪ <b>Erreichter Protrusionsgrad:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Protrusionsintervall:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 0, 25, 50 und 75 % der maximalen Protrusion in zufälliger Reihenfolge</li> <li>▫ Wechsel des Protrusionsgrades im Mittel alle 3 Wochen</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Titrationsperiode:</b> k. A.</li> </ul> | <p><b>Placebo (inaktive Schiene):</b></p> <p>UPS-Schiene mit Protrusionsgrad von 0 % der maximalen Protrusion (siehe links)</p> |

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)



Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Studie         | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Vergleich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gagnadoux 2017 | <b>UPS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eingewöhnungsphase 6 Wochen mit UPS, dann 1 Woche Wash-out.</li> <li>▪ <b>Behandlungsdauer:</b> 2 Monate</li> <li>▪ <b>Art der Schiene:</b> 2-teilig, adjustierbar durch laterale Attachments in verschiedenen Größen</li> <li>▪ <b>Schienensystem:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Herstellung:</b> individuell gefertigt</li> <li>▪ <b>Material:</b> Acryl</li> <li>▪ <b>Protrusionsintervall:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Erreichter Protrusionsgrad:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Titrationsperiode:</b> ja (während der Eingewöhnungsphase), 1 mm alle 1 bis 2 Wochen</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Placebo-Schiene:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eingewöhnungsphase 6 Wochen mit UPS, dann 1 Woche Wash-out.</li> <li>▪ <b>Behandlungsdauer:</b> 2 Monate</li> <li>▪ Placebo: Schiene besteht nur aus Oberteil der UPS</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Godoy 2017     | <b>UPS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Behandlungsdauer:</b> 1,5 Jahre</li> <li>▪ <b>Art der Schiene:</b> 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</li> <li>▪ <b>Schienensystem:</b> „Brazilian Dental Appliance“; 2 Acrylplatten</li> <li>▪ <b>Herstellung:</b> individuelle Anfertigung, aber kommerziell erhältlich</li> <li>▪ <b>Material:</b> Acryl</li> <li>▪ <b>Protrusionsintervall:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Erreichter Protrusionsgrad:</b> zunächst Vorverlagerung des Unterkiefers auf 50 % des maximal möglichen Unterkieferprotrusionsgrades; dann wöchentliche Vorverlagerung um 1 mm, bis 80 % der maximal noch komfortablen Protrusion erreicht waren</li> <li>▪ <b>Titrationsperiode:</b> k. A.</li> </ul> | <b>Placebo (inaktive Schiene)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Behandlungsdauer:</b> 1,5 Jahre</li> <li>▪ 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.</li> <li>▪ Es handelt sich nicht um eine inaktive Schiene derselben Art wie die UPS, um einen möglichen Effekt einer inaktiven UPS auszuschließen.</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)



Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Studie        | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Vergleich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Teixeira 2013 | <p><b>UPS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 6,5 (2,0) Monate (MW [SD]) Behandlung</li> <li>▪ 1 Woche Wash-out zwischen den Interventionen</li> <li>▪ <b>Art der Schiene:</b> 2-teilig</li> <li>▪ volle okklusale Abdeckung der Zähne, damit während des Tragens der Schiene die Positionierung der Zähne beibehalten bleibt</li> <li>▪ 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.</li> <li>▪ 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.</li> <li>▪ Am unteren Block sind beidseitig 2 Adamsklammern an den ersten Prämolaren und Eckzähnen angebracht und können beim Fehlen dieser Zähne ebenfalls versetzt werden.</li> <li>▪ 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.</li> <li>▪ Die Gummibändchen sind von mittlerer Stärke und haben einen Umfang von 4,76 mm.</li> <li>▪ <b>Schienensystem:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Herstellung:</b> individuelle Anfertigung</li> <li>▪ <b>Material:</b> selbstaushärtendes Acryl-Harz</li> <li>▪ <b>Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Protrusion:</b> mandibuläre Protrusion mit 75 % der maximalen Protrusion</li> <li>▪ <b>Erreichter Protrusionsgrad:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Protrusionsintervall:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Titrationsperiode:</b> k. A.</li> </ul> | <p><b>Placebo-Schiene (Gaumenplatte):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3,8 (0,8) Monate (MW [SD]) Behandlung</li> <li>▪ 1 Woche Wash-out zwischen den Interventionen</li> <li>▪ <b>Art der Schiene:</b> 1-teilig</li> <li>▪ nur maxilläre Schiene (Gaumenplatte), welche den gesamten Gaumen abdeckt und mit einer Wölbung für die Zunge versehen ist</li> <li>▪ 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).</li> <li>▪ <b>Schienensystem:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Herstellung:</b> individuelle Anfertigung</li> <li>▪ <b>Material:</b> Acryl</li> <li>▪ <b>Begleitende Maßnahmen:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Protrusion:</b> keine Vorverlagerung des Unterkiefers</li> <li>▪ <b>Erreichter Protrusionsgrad:</b> nicht zutreffend</li> <li>▪ <b>Protrusionsintervall:</b> nicht zutreffend</li> <li>▪ <b>Titrationsperiode:</b> nicht zutreffend</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

### A3.2.1.2 Angaben zur Operationalisierung extrahierter Endpunkte

In der folgenden Tabelle 16 werden die Operationalisierungen aller Endpunkte dargestellt, die in Fragestellung 1 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind und extrahiert wurden.

Tabelle 16: Operationalisierung von in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkten (Fragestellung 1)

| Studie      | Endpunkte                             |                |                    |                                            |                                                                                                                              |                        |                  |                     |         |                                        |                            |                                       |                                                                                                |
|-------------|---------------------------------------|----------------|--------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------|---------------------|---------|----------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | Mortalität                            | Morbidität     |                    |                                            |                                                                                                                              |                        |                  |                     |         |                                        |                            | LQ                                    |                                                                                                |
|             | Gesamt mortalität/<br>Gesamtüberleben | Schlafqualität | Tagesschläfrigkeit | Kognitive Leistungsfähigkeit<br>(Vigilanz) | Kognitive Leistungsfähigkeit<br>(exekutive Funktionen)                                                                       | Depressive Symptomatik | Angstsymptomatik | Psychische Symptome | Fatigue | Somatische Symptome<br>(Kopfschmerzen) | Kardiovaskuläre Morbidität | Gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität | Aktivitäten des täglichen Lebens<br>sowie Teilhabe am beruflichen<br>und sozialen Leben (FOSQ) |
| Aarab 2010  | -                                     | -              | ESS                | -                                          | -                                                                                                                            | -                      | -                | -                   | -       | -                                      | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| Aarab 2011  | -                                     | -              | -                  | -                                          | -                                                                                                                            | -                      | -                | SCL-90-R            | -       | -                                      | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| Andrén 2013 | -                                     | -              | ESS                | -                                          | -                                                                                                                            | -                      | -                | -                   | -       | -                                      | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| Barnes 2004 | -                                     | -              | ESS                | PVT                                        | Zahlen-<br>spanne<br>rückwärts<br><br>Trail<br>Making<br>Test B<br><br>FAS-Test /<br>COWAT<br><br>PASAT 1,2<br><br>PASAT 2,4 | BDI                    | -                | POMS                | -       | -                                      | -                          | SF-36                                 | FOSQ                                                                                           |
| Bloch 2000  | -                                     | -              | ESS                | -                                          | -                                                                                                                            | -                      | -                | -                   | -       | -                                      | -                          | -                                     | Einzel-<br>fragen                                                                              |

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Operationalisierung von in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkten (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Studie                  | Endpunkte                            |                  |                    |                                            |                                                                                 |                        |                  |                     |                  |                                        |                            |                                       |                                                                                                |
|-------------------------|--------------------------------------|------------------|--------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------|---------------------|------------------|----------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | Mortalität                           | Morbidität       |                    |                                            |                                                                                 |                        |                  |                     |                  |                                        |                            | LQ                                    |                                                                                                |
|                         | Gesamtmortalität/<br>Gesamtüberleben | Schlafqualität   | Tagesschläfrigkeit | Kognitive Leistungsfähigkeit<br>(Vigilanz) | Kognitive Leistungsfähigkeit<br>(exekutive Funktionen)                          | Depressive Symptomatik | Angstsymptomatik | Psychische Symptome | Fatigue          | Somatische Symptome<br>(Kopfschmerzen) | Kardiovaskuläre Morbidität | Gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität | Aktivitäten des täglichen Lebens<br>sowie Teilhabe am beruflichen<br>und sozialen Leben (FOSQ) |
| Dal-Fabbro<br>2014      | -                                    | -                | ESS                | -                                          | -                                                                               | -                      | -                | -                   | -                | -                                      | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| Durán-<br>Cantolla 2015 | -                                    | Einzel-<br>frage | ESS                | -                                          | -                                                                               | -                      | -                | Einzel-<br>fragen   | -                | -                                      | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| Gagnadoux<br>2017       | -                                    | -                | ESS                | -                                          | -                                                                               | -                      | -                | -                   | Einzel-<br>frage | -                                      | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| Godoy 2017              | -                                    | PSQI             | ESS                | PVT                                        | -                                                                               | BDI                    | BAI              | -                   | MFIS             | -                                      | -                          | -                                     | FOSQ                                                                                           |
| Gotsopoulos<br>2002     | -                                    | -                | ESS                | -                                          | Zahlen-<br>spanne<br>rückwärts<br><br>Trail<br>Making<br>Test B<br><br>FAS-Test | BDI                    | -                | POMS                | -                | -                                      | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| Johnston<br>2002        | -                                    | Einzel-<br>frage | ESS                | -                                          | -                                                                               | -                      | -                | -                   | -                | -                                      | -                          | -                                     | -                                                                                              |

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Operationalisierung von in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkten (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Endpunkte                            |                |                     |                                            |                                                        |                        |                  |                     |         |                                                                                                                      |                            |                                       |                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------|---------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------|------------------|---------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Mortalität                           | Morbidität     |                     |                                            |                                                        |                        |                  |                     |         |                                                                                                                      |                            | LQ                                    |                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Gesamtmortalität/<br>Gesamtüberleben | Schlafqualität | Tages schläfrigkeit | Kognitive Leistungsfähigkeit<br>(Vigilanz) | Kognitive Leistungsfähigkeit<br>(exekutive Funktionen) | Depressive Symptomatik | Angstsymptomatik | Psychische Symptome | Fatigue | Somatische Symptome<br>(Kopfschmerzen)                                                                               | Kardiovaskuläre Morbidität | Gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität | Aktivitäten des täglichen Lebens<br>sowie Teilhabe am beruflichen<br>und sozialen Leben (FOSQ) |
| Lam 2007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | -                                    | -              | ESS                 | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -       | -                                                                                                                    | -                          | SF-36                                 | -                                                                                              |
| Marklund<br>2015                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | -                                    | -              | ESS                 | MURT                                       | -                                                      | -                      | -                | -                   | -       | k. A. zur<br>Erhebungsmethode;<br>Erfassung von<br>Länge, Intensität,<br>Dauer und<br>Charakter der<br>Kopfschmerzen | -                          | SF-36                                 | FOSQ                                                                                           |
| Mehta 2001                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -                                    | -              | -                   | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -       | -                                                                                                                    | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| Petri 2008                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -                                    | -              | ESS                 | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -       | -                                                                                                                    | -                          | SF-36                                 | -                                                                                              |
| Sjöholm 1994                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -                                    | -              | -                   | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -       | -                                                                                                                    | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| Teixeira 2013                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                                    | -              | -                   | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -       | -                                                                                                                    | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| TOMADO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                    | -              | ESS                 | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -       | -                                                                                                                    | -                          | SF-36                                 | FOSQ                                                                                           |
| -: keine Daten extrahiert<br>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 17 dargestellt.

Tabelle 17: 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 <sup>a</sup>        | 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 <sup>b</sup> | ja / nein <sup>b</sup> | 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

Für die Berechnung von Hedges' g mussten z. T. Korrelationsannahmen getroffen werden, um bei Cross-over-Studien Standardfehler berechnen zu können. Es wurde grundsätzlich eine Korrelation von 0,6 angenommen (vgl. Abschnitt 4.2.4.2 sowie Abschnitt A1.2). Eine Ausnahme bilden die ergänzend dargestellten Endpunkte AHI und ODI, für die eine Korrelation von 0 angesetzt wurde.

**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 18 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Tagesschläfrigkeit dargestellt.

Tabelle 18: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Tagesschläfrigkeit (Fragestellung 1)

| Studie                                                                                                                                                                                                                   | Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber         | 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 <sup>a</sup> / nein <sup>b</sup> | nein                          | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| TOMADO                                                                                                                                                                                                                   | niedrig                                    | nein                                | ja                            | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| a: für Vergleich Unterkieferprotrusionsschiene versus Placebo<br>b: für Vergleich Unterkieferprotrusionsschiene versus keine Behandlung<br>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 19 die Ergebnisse für die ESS der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist in Abbildung 2 dargestellt und die dazugehörigen Sensitivitätsanalysen in Abbildung 3 und Abbildung 4.

Tabelle 19: Ergebnisse Endpunkt zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 1)

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

(Fortsetzung)



Tabelle 19: Ergebnisse Endpunkt zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 1)  
(Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br>Auswertungs-<br>zeitpunkt | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |                      | Werte<br>Studienende |                      | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |       | Intervention vs.<br>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 <sup>o</sup>             | [−2,3;<br>0,3] <sup>o</sup>   | k. A.  |
| Placebo (Oberkie-<br>ferteil 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,<br>andere Schiene)                                   | 15             | 11                     | 12                   | 7,2                  | 8,0                  | k. A.                                                   | k. A. |                               |                               |        |
| Gotsopoulos 2002 (Cross-over)                                           |                |                        |                      |                      |                      |                                                         |       |                               |                               |        |
| 4 Wochen                                                                |                |                        |                      |                      |                      |                                                         |       |                               |                               |        |
| UPS                                                                     | 73             | 10,9                   | 4,8                  | 7,1                  | 4,5                  | k. A.                                                   | k. A. | 0,6 <sup>p</sup>              | k. A.                         | < 0,01 |
| Placebo (Oberkie-<br>ferteil der Schiene)                               |                |                        |                      | 9,1                  | 5,1                  | k. A.                                                   | k. A. |                               |                               |        |
| Johnston 2002 (Cross-over)                                              |                |                        |                      |                      |                      |                                                         |       |                               |                               |        |
| 4–6 Wochen                                                              |                |                        |                      |                      |                      |                                                         |       |                               |                               |        |
| UPS                                                                     | 18             | 13,90                  | 6,39                 | 11,61                | 6,73                 | k. A.                                                   | k. A. | 0,94 <sup>q</sup>             | [−1,43;<br>3,32] <sup>q</sup> | 0,414  |
| Placebo (andere<br>Schiene,<br>Oberkieferteil)                          |                |                        |                      | 12,56                | 6,29                 | k. A.                                                   | k. A. |                               |                               |        |
| Lam 2007 <sup>r</sup> (Parallel)                                        |                |                        |                      |                      |                      |                                                         |       |                               |                               |        |
| 10 Wochen                                                               |                |                        |                      |                      |                      |                                                         |       |                               |                               |        |
| UPS +<br>konservative<br>Maßnahmen                                      | 34             | 12                     | 1 <sup>i</sup>       | 9                    | 1 <sup>i</sup>       | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.                         | n. s.  |
| keine Behandlung<br>(konservative<br>Maßnahmen)                         | 33             | 12                     | 1 <sup>i</sup>       | 10                   | 1 <sup>i</sup>       | k. A.                                                   | k. A. |                               |                               |        |
| Marklund 2015 (Parallel)                                                |                |                        |                      |                      |                      |                                                         |       |                               |                               |        |
| 4 Monate                                                                |                |                        |                      |                      |                      |                                                         |       |                               |                               |        |
| UPS                                                                     | 45             | 11 <sup>k</sup>        | [8; 15] <sup>l</sup> | 6 <sup>k</sup>       | [5; 11] <sup>l</sup> | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.                         | 0,17   |
| Placebo<br>(Gaumenplatte)                                               | 46             | 11 <sup>k</sup>        | [8; 13] <sup>l</sup> | 9 <sup>k</sup>       | [5; 12] <sup>l</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |                               |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ergebnisse Endpunkt zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

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

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ergebnisse Endpunkt zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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: 2,5; 95 %-KI: [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.  
 bMAD: Bespoke mandibular Advancement Device; 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. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert um Korrelation von 0,6  
 ESS  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

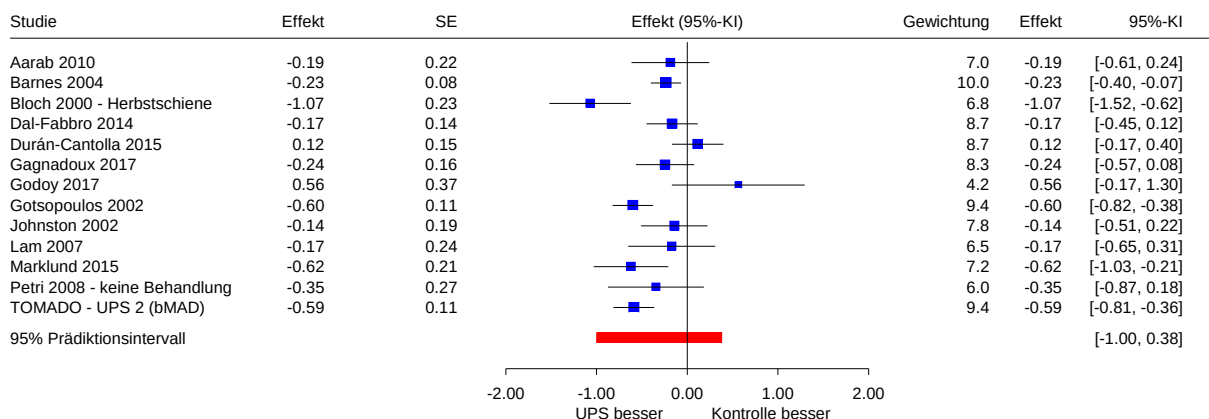


Abbildung 2: ESS – Hauptanalyse; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert um Korrelation von 0,4  
ESS  
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

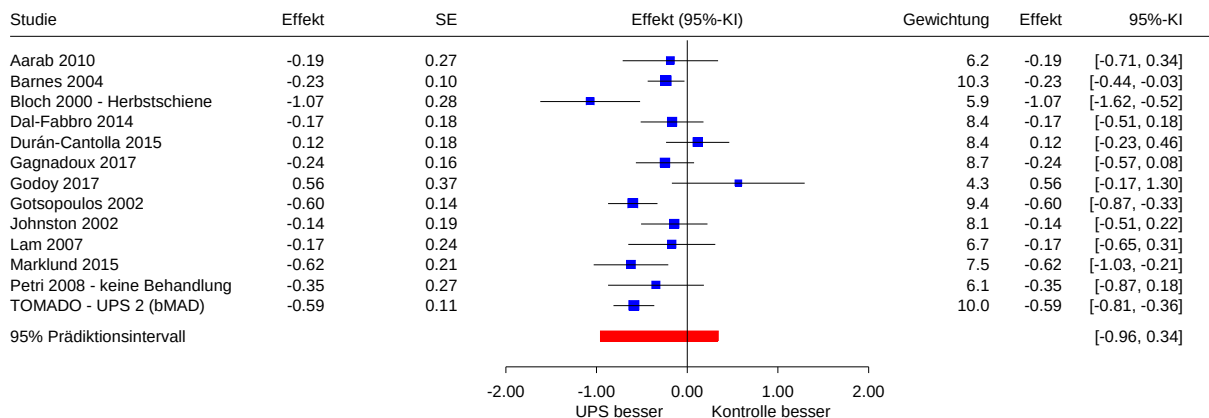


Abbildung 3: ESS – Sensitivitätsanalyse; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,4; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert um Korrelation von 0,8  
ESS  
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

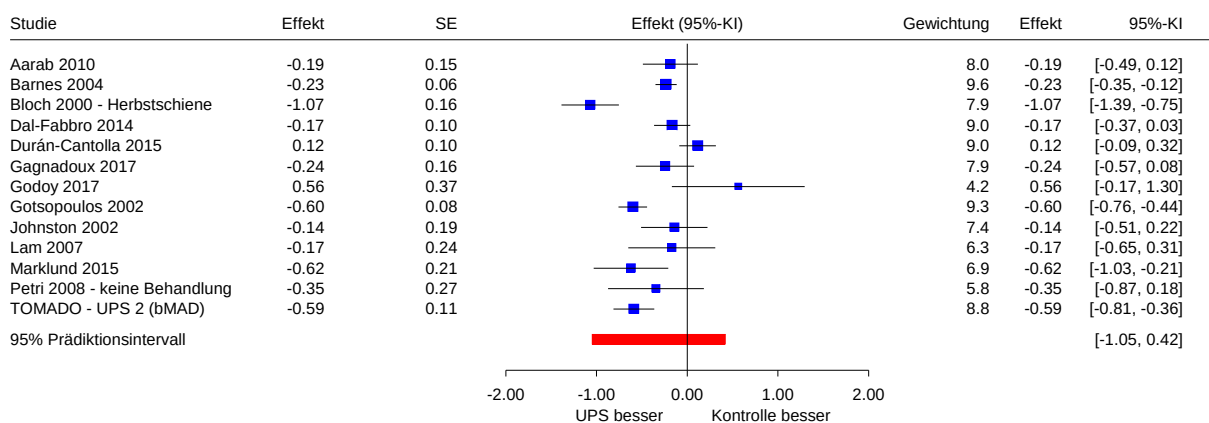


Abbildung 4: ESS – Sensitivitätsanalyse; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,8; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

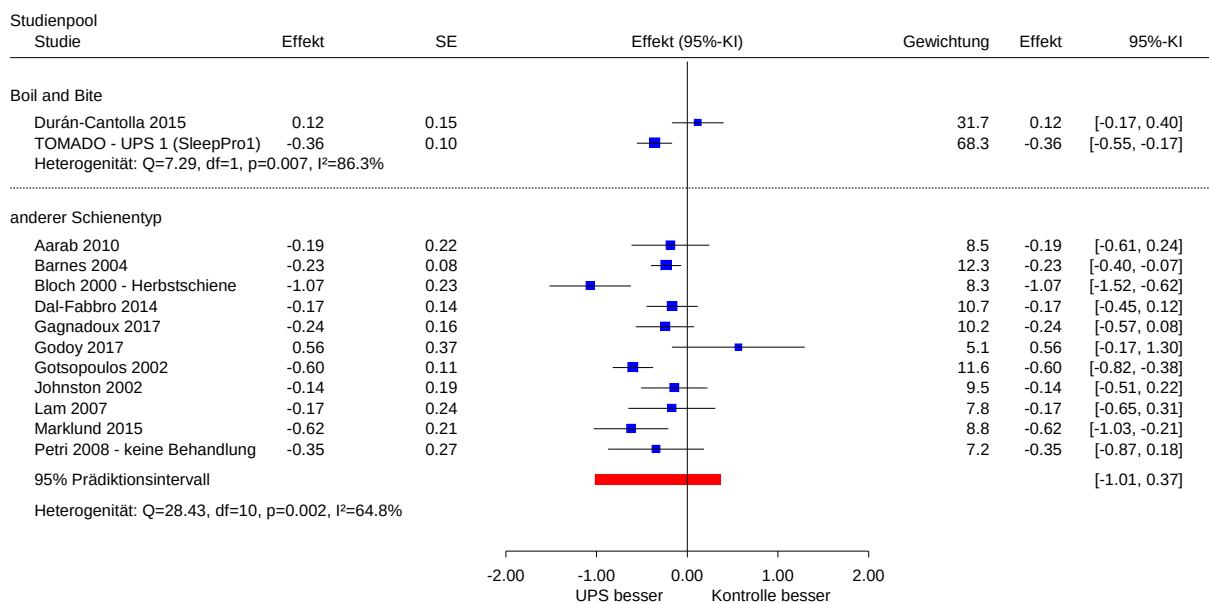
## Subgruppenanalysen zur ESS

### Subgruppenanalyse bezüglich des Schienentyps

#### Boil-and-Bite-Schiene versus individuell angefertigte Schiene

Die metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenanalyse ist in Abbildung 5 dargestellt.

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert um Korrelation von 0,6  
ESS - Subgruppenanalyse Schienentyp



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.72, df=1, p=0.398, I²=0%

Abbildung 5: ESS; Subgruppenanalyse bezüglich Schienentyp – Boil-and-Bite versus individuelle Herstellung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

*2-teilige Schiene versus 1-teilige Schiene*

Die metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenanalyse ist in Abbildung 6 dargestellt.

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert um Korrelation von 0,6  
ESS - Subgruppenanalyse 1-/2-teilig

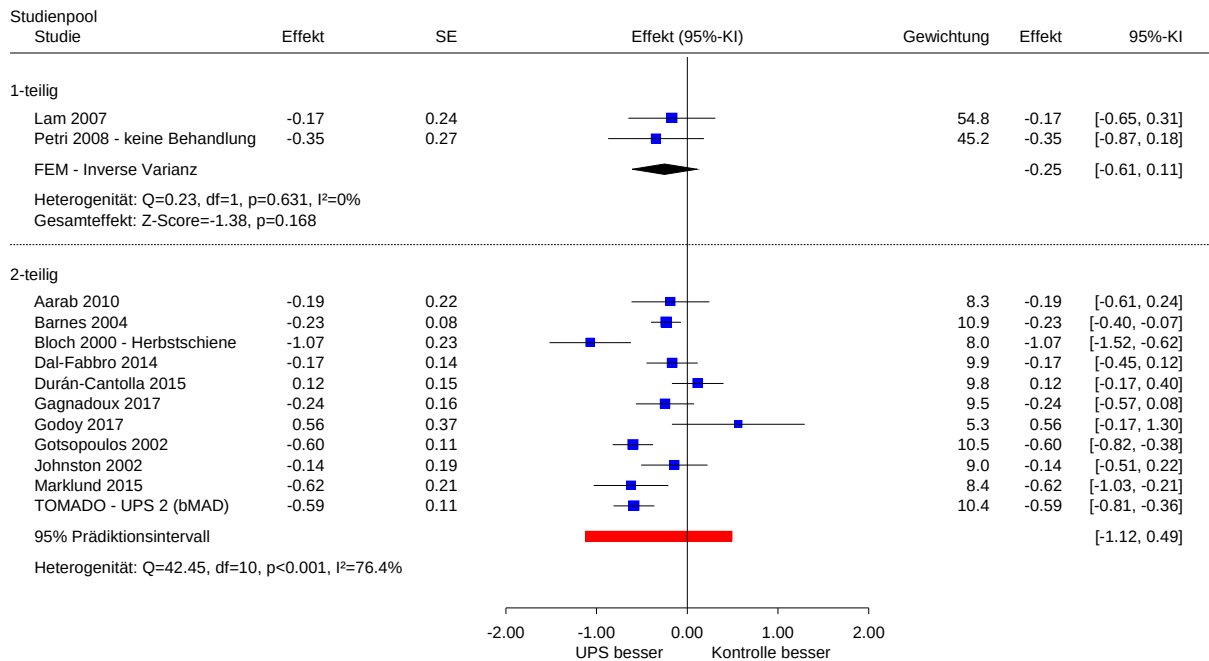
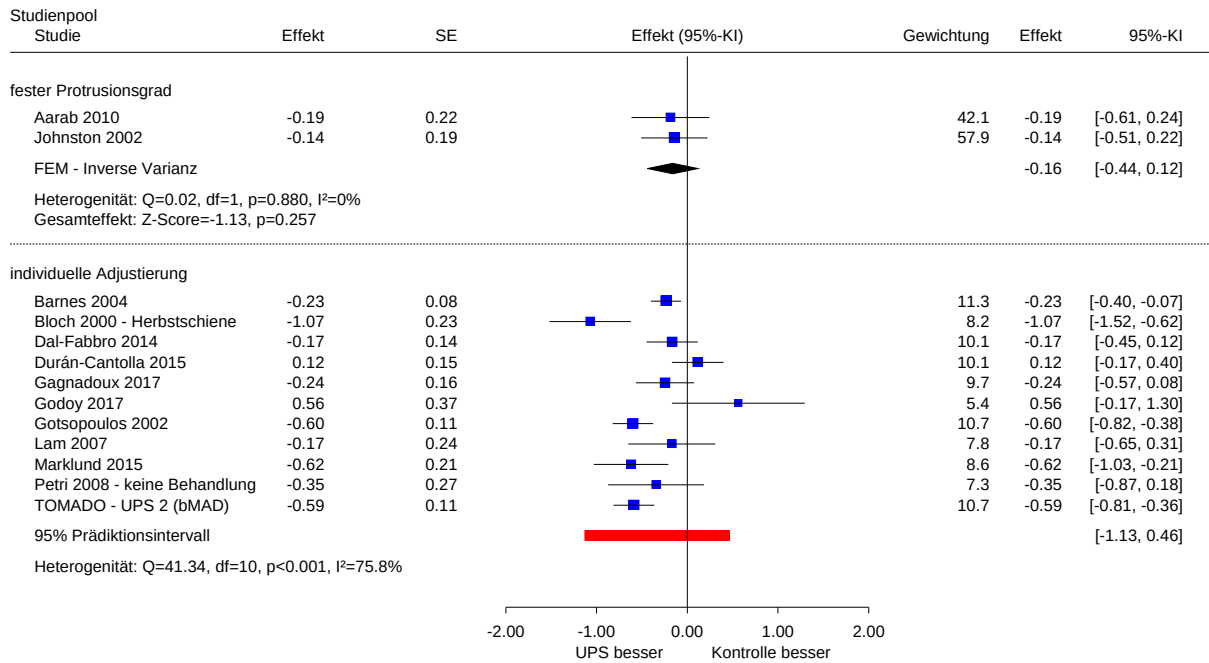


Abbildung 6: ESS; Subgruppenanalyse bezüglich Schienentyp – 2-teilig versus 1-teilig; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

### Schienen mit individuell adjustiertem Protrusionsgrad versus Schienen mit voreingestellter Protrusion

Die metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenanalyse ist in Abbildung 7 dargestellt.

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert um Korrelation von 0,6  
ESS - Subgruppenanalyse Protrusionsgrad



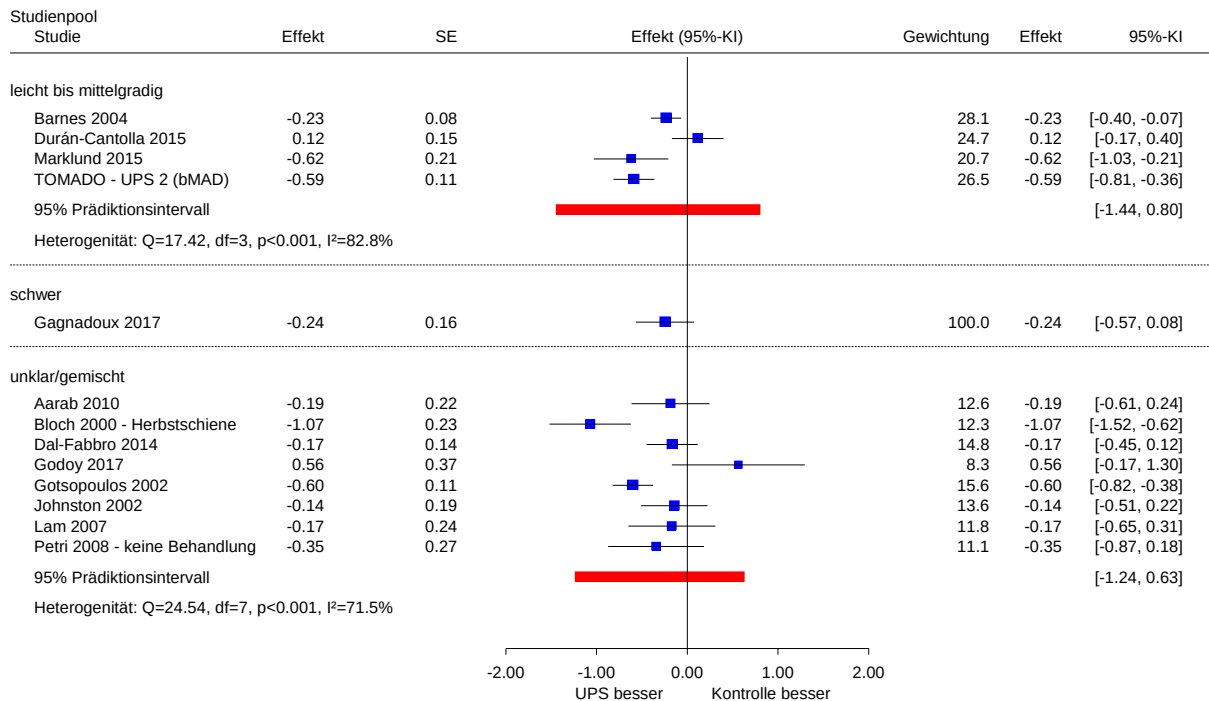
Heterogenität zwischen Studienpools:  $Q=0.87$ ,  $df=1$ ,  $p=0.351$ ,  $I^2=0\%$

Abbildung 7: ESS; Subgruppenanalyse bezüglich Protrusion; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

**Subgruppenanalyse bezüglich des Schweregrads der OSA**

Die metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenanalyse ist in Abbildung 8 dargestellt.

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert um Korrelation von 0,6  
ESS - Subgruppenanalyse Schweregrad



Heterogenität zwischen Studienpools:  $Q=0.12$ ,  $df=2$ ,  $p=0.943$ ,  $I^2=0\%$

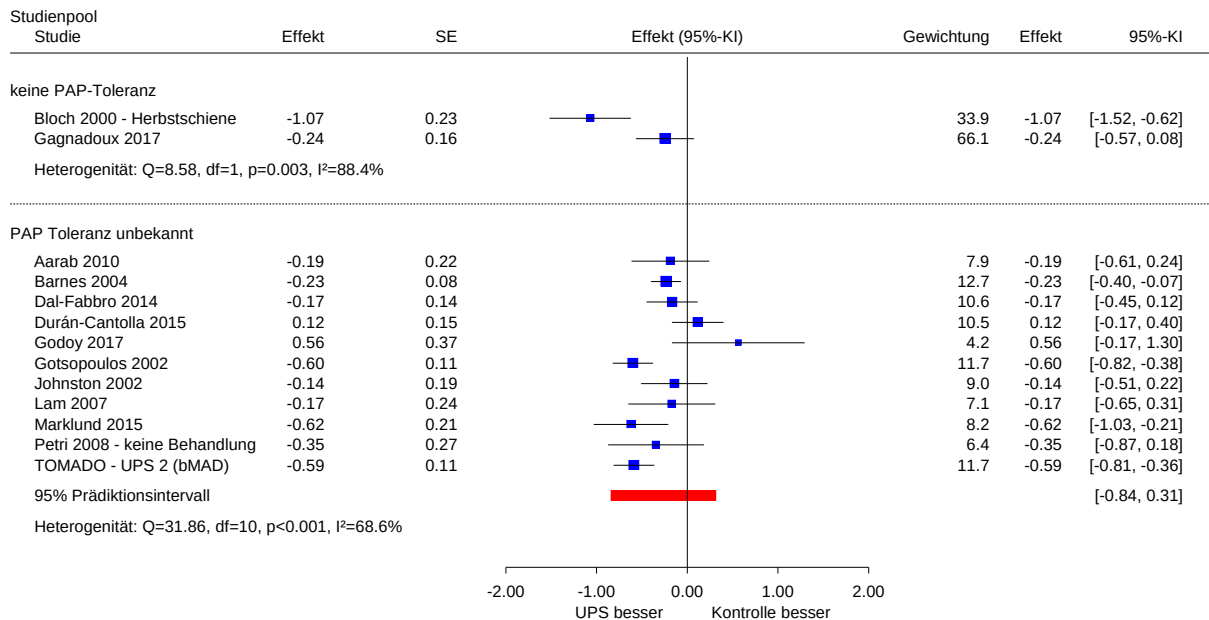
Abbildung 8: ESS; Subgruppenanalyse bezüglich Schweregrad der OSA; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)



### Subgruppenanalyse bezüglich Toleranz gegenüber PAP-Therapie

Die metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenanalyse ist in Abbildung 9 dargestellt.

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert um Korrelation von 0,6  
ESS - Subgruppenanalyse PAP Toleranz



Heterogenität zwischen Studienpools:  $Q=2.62$ ,  $df=1$ ,  $p=0.106$ ,  $I^2=61.8\%$

Abbildung 9: ESS; Subgruppenanalyse hinsichtlich PAP-Toleranz; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

### Subgruppenanalyse bezüglich der Vergleichsintervention

Die metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenanalyse mit einer Korrelation von 0,6 für diejenigen Cross-over-Studien, die die Abhängigkeitsstruktur der Daten nicht berücksichtigt hatten, ist in Abbildung 10 dargestellt. Die metaanalytischen Zusammenfassungen der Sensitivitätsanalysen für diese Subgruppenanalyse mit Annahme einer Korrelation von 0,4 bzw. 0,8 sind in Abbildung 11 und Abbildung 12 dargestellt (für eine Begründung der Auswahl dieser Korrelationen siehe Abschnitt 4.2.4.2). Tabelle 20 stellt im Überblick für die Subgruppe UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition dar, welchen prozentualen Anteil am Gesamtgewicht die Studien mit statistisch signifikantem und zugleich klinisch relevantem Effekt innerhalb dieser Sensitivitätsanalysen ausmachen.

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert um Korrelation von 0,6  
ESS - Subgruppenanalyse Kontrollintervention

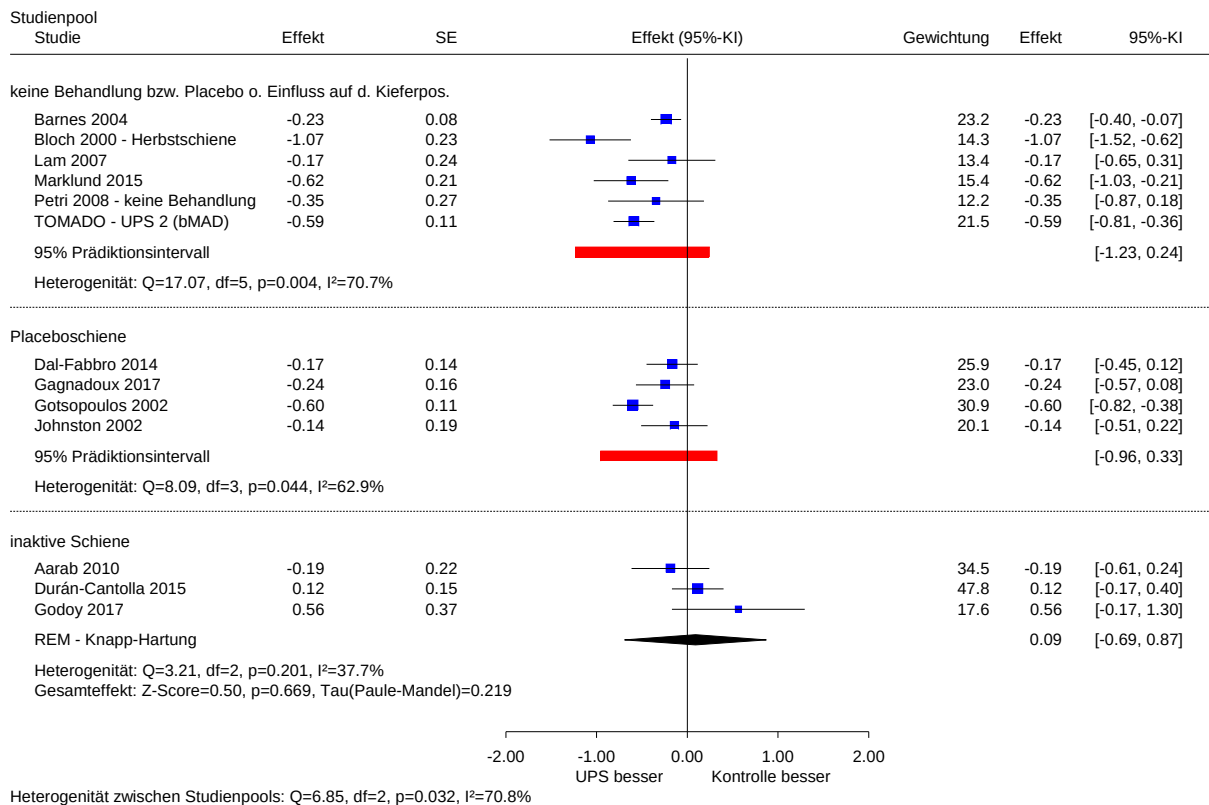


Abbildung 10: ESS; Subgruppenanalyse hinsichtlich Vergleichsintervention; Hauptanalyse: Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert um Korrelation von 0,4  
ESS - Subgruppenanalyse Kontrollintervention

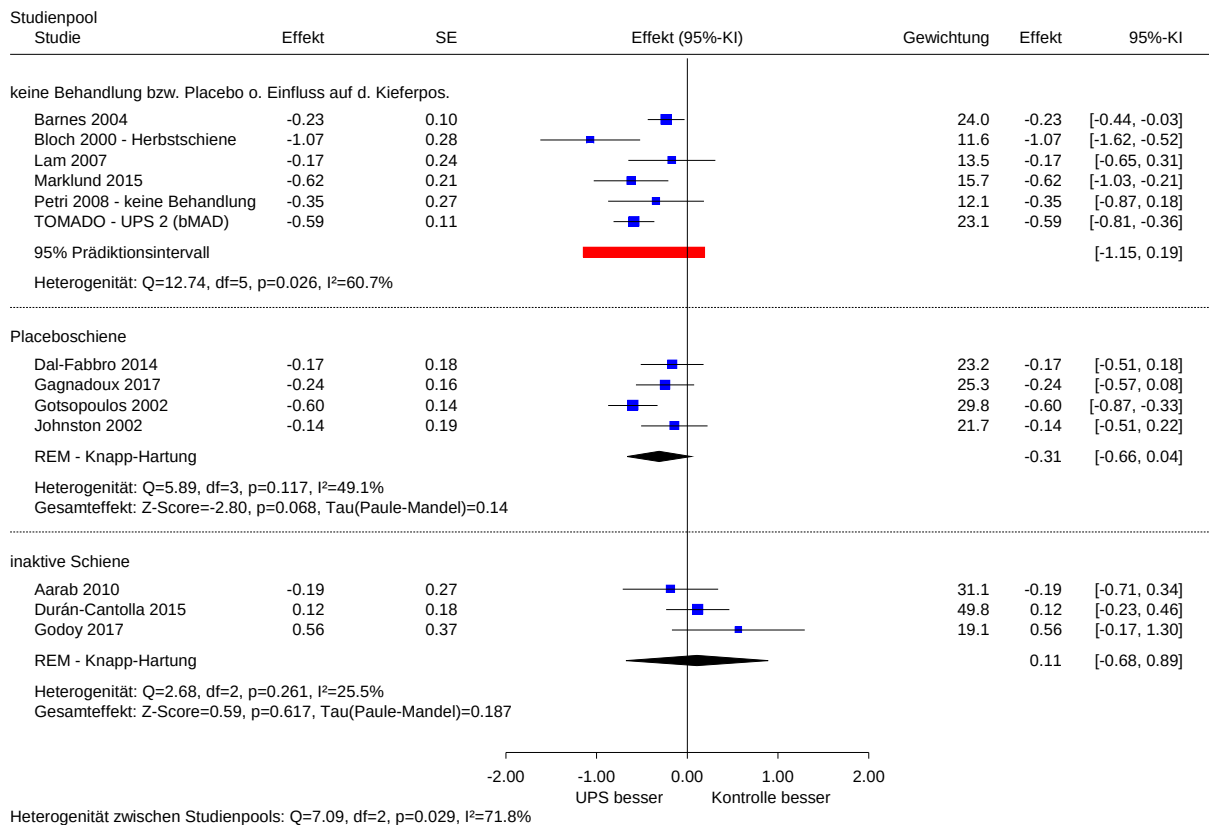


Abbildung 11: ESS; Subgruppenanalyse hinsichtlich Vergleichsintervention; Sensitivitätsanalyse: Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,4; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert um Korrelation von 0,8  
ESS - Subgruppenanalyse Kontrollintervention

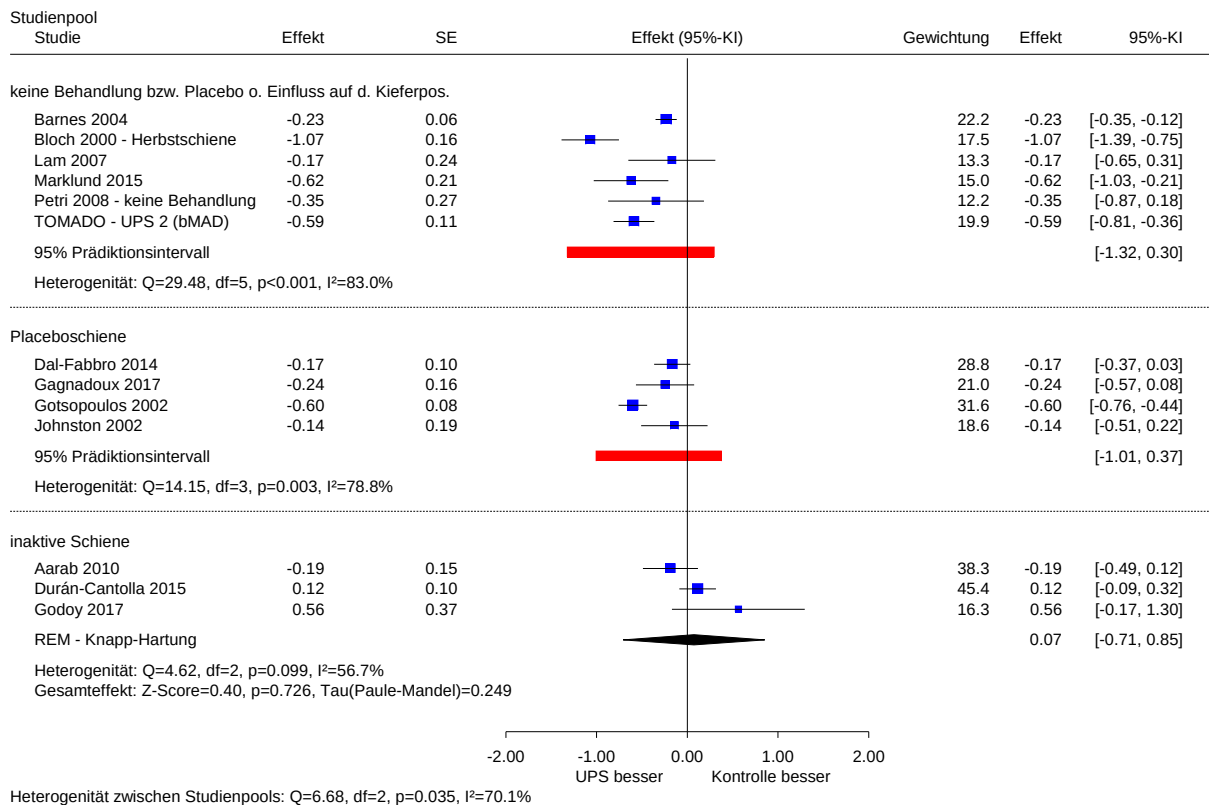


Abbildung 12: ESS; Subgruppenanalyse hinsichtlich Vergleichsintervention; Sensitivitätsanalyse: Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,8; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

Tabelle 20: Hauptanalyse und Sensitivitätsanalysen zum Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition (Fragestellung 1): Summation der Studienanteile mit statistisch signifikantem und zugleich klinisch relevantem Effekt

| Analysen zur Berücksichtigung unberücksichtigter Datenkorrelation in Cross-over-Studien <sup>a</sup> | Angenommene Korrelation | Dargestellt in | Anteil der Studien mit statistisch signifikantem und zugleich klinisch relevantem Effekt (in %) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hauptanalyse                                                                                         | 0,6                     | Abbildung 10   | 51,2 (= 14,3 + 15,4 + 21,5)                                                                     |
| Sensitivitätsanalyse 1                                                                               | 0,4                     | Abbildung 11   | 50,4 (= 11,6 + 15,7 + 23,1)                                                                     |
| Sensitivitätsanalyse 2                                                                               | 0,8                     | Abbildung 12   | 52,4 (= 17,5 + 15,0 + 19,9)                                                                     |

a: ohne Berücksichtigung der jeweils weiteren Studienarme aus den Studien Bloch 2000 und TOMADO

### A3.2.2.3 Endpunkt Schlafqualität

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schlafqualität

In der folgenden Tabelle 21 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Schlafqualität dargestellt.

Tabelle 21: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Schlafqualität (Fragestellung 1)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| Durán-Cantolla 2015 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                   | hoch                                       | unklar                      | unklar                        | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Godoy 2017 <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                            | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Johnston 2002 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                         | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| a: Einzelfrage zur Schlafqualität<br>b: PSQI – Subjektive Schlafqualität (Komponente 1) und PSQI – Schlafstörungen (Komponente 5)<br>c: Einzelfrage zur Müdigkeit bei Erwachen<br>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 22, Tabelle 23 und Tabelle 24 die Ergebnisse bezüglich der Schlafqualität der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt.

Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt Schlafqualität – Pittsburgh Sleep Quality Index (Fragestellung 1)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                                                                                                                                                                                                                                         | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |     | Werte<br>Studienende |     | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                            |                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|-----|----------------------|-----|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|----------------------------|--------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                | MW                     | SD  | MW                   | SD  | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]                  | p-Wert             |
| Auswertungs-zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |                            |                    |
| UPS vs. keine Behandlung bzw. Placebobehandlung                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |                            |                    |
| 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. | −0,2 <sup>b</sup>             | [−1,77; 1,37] <sup>b</sup> | 0,796 <sup>b</sup> |
| Placebo (inaktive, andere Schiene)                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 15             | 2                      | 2   | 2,2                  | 2,2 | k. A.                                      | k. A. |                               |                            |                    |
| 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. | 0,1 <sup>b</sup>              | [−1,02; 1,22] <sup>b</sup> | 0,857 <sup>b</sup> |
| Placebo (inaktive, andere Schiene)                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 15             | 1,8                    | 1,5 | 1,7                  | 1,4 | 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: 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 23: Ergebnisse zum Endpunkt Schlafqualität – Müdigkeit bei Erwachsenen (Fragestellung 1)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br><br>Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |      | Werte<br>Studienende |      | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                               |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|------|----------------------|------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                | MW                     | SD   | MW                   | SD   | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]                     | p-Wert             |
| UPS vs. keine Behandlung bzw. Placebobehandlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                               |                    |
| 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             | 3,45                   | 1,15 | 2,58                 | 1,26 | k. A.                                      | k. A. | 0,58 <sup>b</sup>             | [−0,11;<br>1,27] <sup>b</sup> | 0,094 <sup>b</sup> |
| Placebo<br>(Oberkieferenteil,<br>andere Schiene)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 19             |                        |      | 3,16                 | 1,38 | 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.<br>b: Schätzmethode unklar<br>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 24: Ergebnisse zum Endpunkt Schlafqualität – besserer Schlaf

| Vergleich<br>Instrument<br><br>Studie (Design)<br><br>Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | UPS |                                                  |      | Placebo<br>(inaktive Schiene) |                                                  |      | Intervention vs. Vergleich |                              |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------|------|-------------------------------|--------------------------------------------------|------|----------------------------|------------------------------|--------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N   | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignissen |      | N                             | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignissen |      | OR                         | [95 %-KI]                    | p-Wert             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     | n                                                | %    |                               | n                                                | %    |                            |                              |                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |                                                  |      |                               |                                                  |      |                            |                              |                    |
| UPS vs. keine Behandlung bzw. Placebobehandlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |                                                  |      |                               |                                                  |      |                            |                              |                    |
| Einzelfrage zum besseren Schlaf <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |                                                  |      |                               |                                                  |      |                            |                              |                    |
| Durán-Cantolla 2015 (Cross-over)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |                                                  |      |                               |                                                  |      |                            |                              |                    |
| 12 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |                                                  |      |                               |                                                  |      |                            |                              |                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 39  | 23                                               | 60,5 | 38                            | 11                                               | 28,9 | 3,53 <sup>b</sup>          | [1,37;<br>9,10] <sup>b</sup> | 0,008 <sup>b</sup> |
| a: Patientinnen und Patienten erklärten, besser zu schlafen; angegeben sind Anzahl und Anteil der Patientinnen und Patienten, die der Frage zustimmten.<br>b: OR [95 %-KI]; p-Wert: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [145]])<br>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 25 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz) dargestellt.

Tabelle 25: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kognitive Leistungsfähigkeit – Vigilanz (Fragestellung 1)

| Studie                                                                                                                               | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkt-erheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| Barnes 2004 <sup>a</sup>                                                                                                             | niedrig                                     | ja                           | ja                            | ja                                    | ja                       | niedrig                                   |
| Godoy 2017 <sup>a</sup>                                                                                                              | hoch                                        | n. b.                        | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Marklund 2015 <sup>b</sup>                                                                                                           | niedrig                                     | ja                           | ja                            | ja                                    | ja                       | niedrig                                   |
| a: Psychomotor Vigilance Test (PVT)<br>b: Multiple Unprepared Reaction Time (MURT)<br>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 26 die Ergebnisse bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz) der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytischen Zusammenfassungen sind in Abbildung 13, Abbildung 14, Abbildung 15, Abbildung 16, Abbildung 17 und Abbildung 18 dargestellt.



Tabelle 26: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – Psychomotor Vigilance Test (PVT) und Multiple Unprepared Reaction Time (MURT) Test (Fragestellung 1)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – Psychomotor Vigilance Test (PVT) und Multiple Unprepared Reaction Time (MURT) Test (Fragestellung 1)  
(Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                                          | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |     | Werte<br>Studienende |      | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |                           | Intervention vs.<br>Vergleich |               |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|-----|----------------------|------|---------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------|--------|
|                                                                                                                     |                | MW                     | SD  | MW                   | SD   | MW                                                      | SD                        | Differenz                     | [95 %-KI]     | p-Wert |
| Auswertungs-zeitpunkt                                                                                               |                |                        |     |                      |      |                                                         |                           |                               |               |        |
| 1,5 Jahre                                                                                                           |                |                        |     |                      |      |                                                         |                           |                               |               |        |
| Letzte Messung des Tages (16:00 Uhr)                                                                                |                |                        |     |                      |      |                                                         |                           |                               |               |        |
| UPS                                                                                                                 | 15             | 3,5                    | 5,8 | 16,1                 | 46,8 | k. A.                                                   | k. A.                     | k. A.                         | k. A.         | k. A.  |
| Placebo (inaktive, andere Schiene)                                                                                  | 15             | 9                      | 27  | 9,7                  | 21,6 | k. A.                                                   | k. A.                     |                               |               |        |
| PVT – Auslassungsfehler <sup>i</sup> (durchschnittliche Anzahl, höhere Werte zeigen eine schlechtere Vigilanz an)   |                |                        |     |                      |      |                                                         |                           |                               |               |        |
| Godoy 2017 (Parallel)                                                                                               |                |                        |     |                      |      |                                                         |                           |                               |               |        |
| 1,5 Jahre                                                                                                           |                |                        |     |                      |      |                                                         |                           |                               |               |        |
| 1. Messung des Tages (8:00 Uhr)                                                                                     |                |                        |     |                      |      |                                                         |                           |                               |               |        |
| UPS                                                                                                                 | 15             | 4,8                    | 6,4 | 3,2                  | 4,2  | k. A.                                                   | k. A.                     | k. A.                         | k. A.         | k. A.  |
| Placebo (inaktive, andere Schiene)                                                                                  | 15             | 3,0                    | 3,7 | 2,9                  | 7,2  | 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.                     | k. A.                         | k. A.         | k. A.  |
| Placebo (inaktive, andere Schiene)                                                                                  | 15             | 2,3                    | 4,7 | 2,0                  | 6,6  | k. A.                                                   | k. A.                     |                               |               |        |
| MURT-Test – Reaktionszeit <sup>j</sup> (durchschnittliche Anzahl, höhere Werte zeigen eine schlechtere Vigilanz an) |                |                        |     |                      |      |                                                         |                           |                               |               |        |
| Marklund 2015 (Parallel)                                                                                            |                |                        |     |                      |      |                                                         |                           |                               |               |        |
| 4 Monate                                                                                                            |                |                        |     |                      |      |                                                         |                           |                               |               |        |
| UPS                                                                                                                 | 45             | 273                    | 62  | 264                  | 54   | −9,0 <sup>k</sup>                                       | [−19,3; 1,4] <sup>l</sup> | −9                            | [−35,2; 16,0] | n. s.  |
| Placebo (Gaumenplatte)                                                                                              | 46             | 273                    | 55  | 273                  | 68   | 0,0 <sup>k</sup>                                        | [−10,9; 11] <sup>l</sup>  |                               |               |        |

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: in der Studienpublikation bezeichnet als „errors“ und definiert als Anzahl der Reaktionen mit einer Reaktionszeit < 100 ms

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.

e: Standardfehler

f: In der Studienpublikation bezeichnet als „lapses“ und definiert als Anzahl der Reaktionen mit einer Reaktionszeit > 500 ms.

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – Psychomotor Vigilance Test (PVT) und Multiple Unprepared Reaction Time (MURT) Test (Fragestellung 1)  
(Fortsetzung)

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 [146] 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 [146] 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. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
PVT Auslassungsfehler - erste Messung

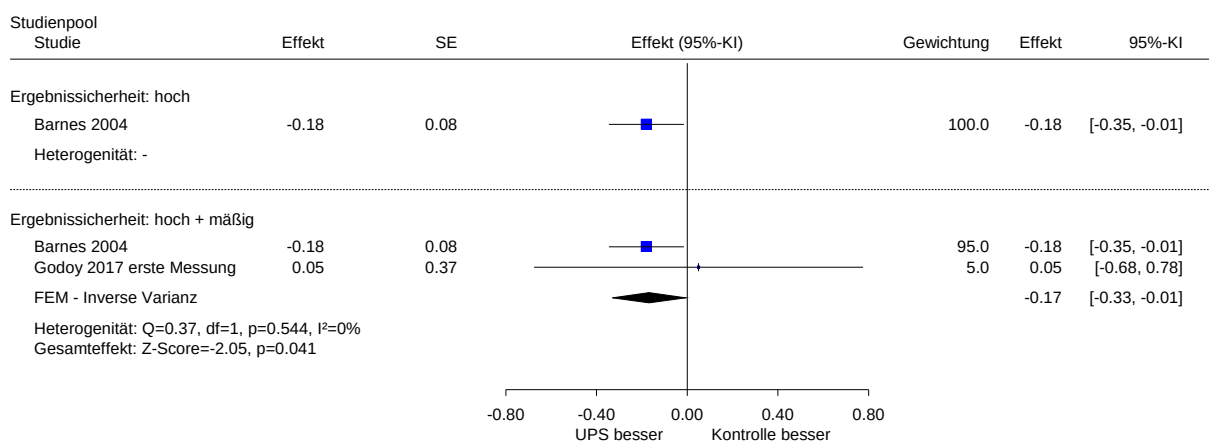


Abbildung 13: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) – Auslassungsfehler; Godoy 2017 1. Messung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
PVT Auslassungsfehler - letzte Messung

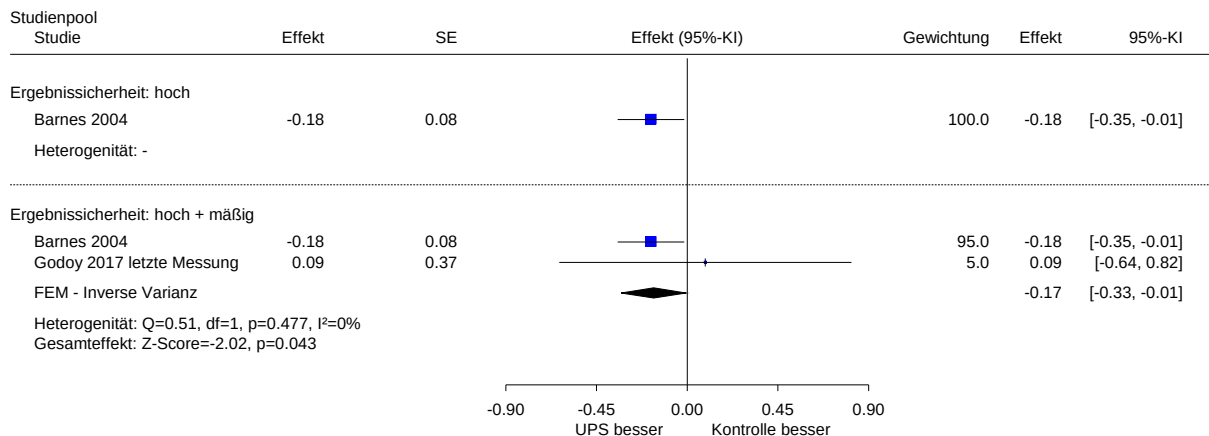


Abbildung 14: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) – Auslassungsfehler; Godoy 2017 letzte Messung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
PVT Fehlstarts - erste Messung

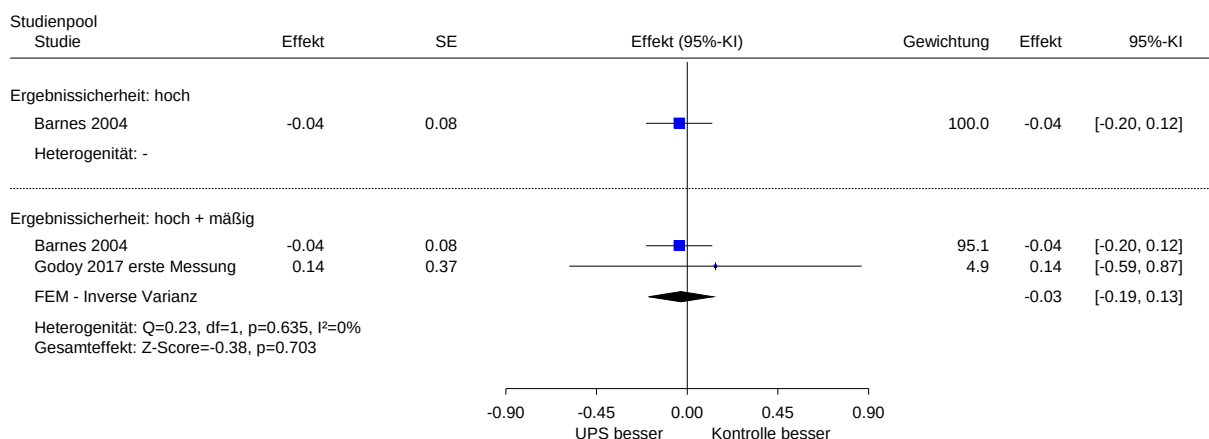


Abbildung 15: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) – Fehlstarts; Godoy 1. Messung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
PVT Fehlstarts - letzte Messung

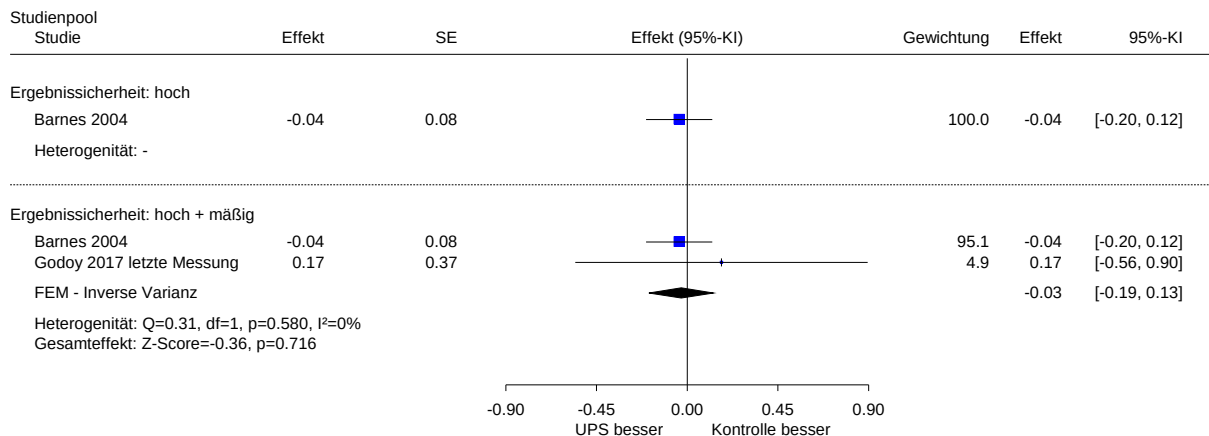


Abbildung 16: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) – Fehlstarts; Godoy letzte Messung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle  
PVT - mittlere Reaktionszeit/MURT Test Reaktionszeit - erste Messung

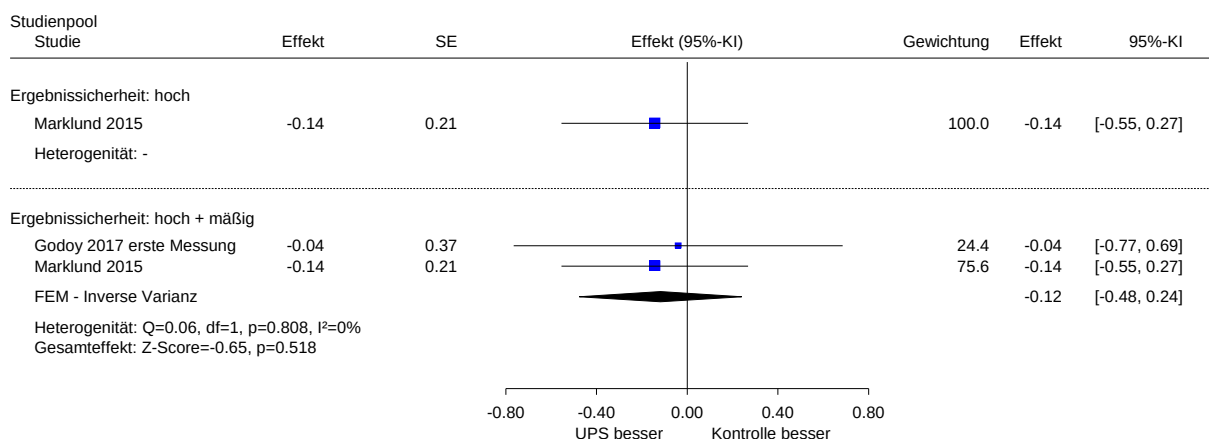


Abbildung 17: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) und Multiple Unprepared Reaction Time (MURT) – Reaktionszeit; Godoy 1. Messung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle  
PVT - mittlere Reaktionszeit/MURT Test Reaktionszeit - letzte Messung

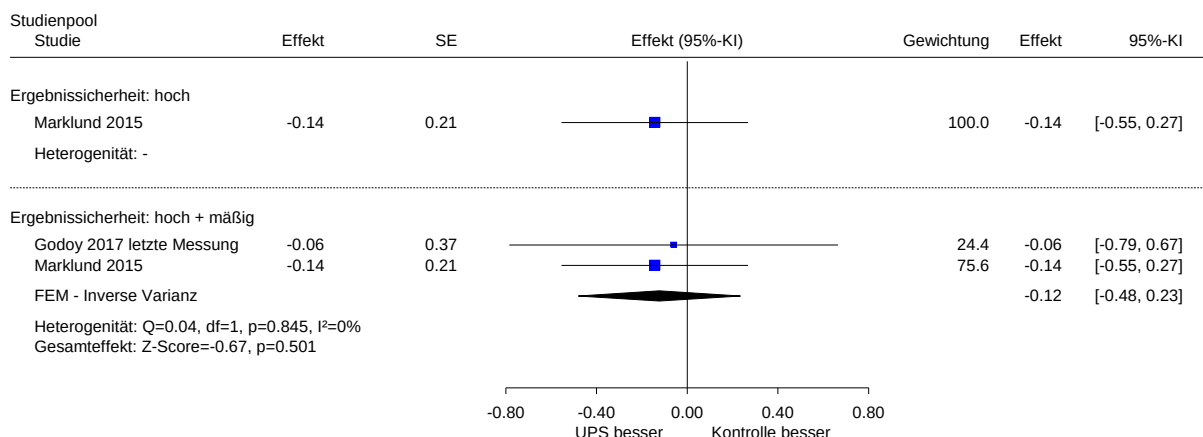


Abbildung 18: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz): Psychomotor Vigilance Test (PVT) und Multiple Unprepared Reaction Time (MURT) – Reaktionszeit; Godoy letzte Messung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

#### A3.2.2.5 Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)

##### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu kognitiver Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)

In Tabelle 27 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) dargestellt.

Tabelle 27: 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 <sup>a</sup>      | niedrig                                     | ja                          | ja                            | ja                                    | ja                       | niedrig                                   |
| Gotsopoulos 2002 <sup>b</sup> | 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 28 die Ergebnisse für die kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytischen Zusammenfassungen sind in Abbildung 19, Abbildung 20 und Abbildung 21 dargestellt.

Tabelle 28: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 1)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                                                                      | N <sup>a</sup>   | Werte<br>Studienbeginn |                  | Werte<br>Studienende |                  | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |           |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|------------------|----------------------|------------------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|-----------|--------|
|                                                                                                                                                 |                  | MW                     | SD               | MW                   | SD               | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI] | p-Wert |
| Auswertungs-zeitpunkt                                                                                                                           |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| UPS vs. keine Behandlung bzw. Placebobehandlung                                                                                                 |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| Zahlenspanne rückwärts (keine explizite Angabe der Auswertungsart, vermutlich Zahlenspannenlänge, höhere Werte zeigen eine bessere Leistung an) |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| Barnes 2004 (Cross-over)                                                                                                                        |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| 3 Monate                                                                                                                                        |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| UPS                                                                                                                                             | 114 <sup>b</sup> | 4,4                    | 0,1 <sup>c</sup> | 4,6                  | 0,1 <sup>c</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s.  |
| Placebo (Tablette)                                                                                                                              |                  |                        |                  | 4,8                  | 0,1 <sup>c</sup> | k. A.                                      | k. A. |                               |           |        |
| Gotsopoulos 2002 (Cross-over)                                                                                                                   |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| 4 Wochen                                                                                                                                        |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| UPS                                                                                                                                             | 73               | 8,0                    | 2,9              | 8,1                  | 2,8              | k. A.                                      | k. A. | 0,1 <sup>d</sup>              | k. A.     | n. s.  |
| Placebo (Oberkie-<br>ferteil der Schiene)                                                                                                       |                  |                        |                  | 8,0                  | 2,5              | k. A.                                      | k. A. |                               |           |        |
| 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 <sup>b</sup> | 85,9                   | 4,4 <sup>c</sup> | 76,0                 | 3,7 <sup>c</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s.  |
| Placebo (Tablette)                                                                                                                              |                  |                        |                  | 74,2                 | 3,6 <sup>c</sup> | k. A.                                      | k. A. |                               |           |        |
| Gotsopoulos 2002 (Cross-over)                                                                                                                   |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| 4 Wochen                                                                                                                                        |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| UPS                                                                                                                                             | 73               | 70,0                   | 30,4             | 65,2                 | 25,9             | k. A.                                      | k. A. | 0,04 <sup>d</sup>             | k. A.     | n. s.  |
| Placebo (Oberkie-<br>ferteil der Schiene)                                                                                                       |                  |                        |                  | 65,9                 | 31,5             | 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 <sup>b</sup> | 43,2                   | 1,1 <sup>c</sup> | 46,3                 | 1,1 <sup>c</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s.  |
| Placebo (Tablette)                                                                                                                              |                  |                        |                  | 46,3                 | 1,0 <sup>c</sup> | k. A.                                      | k. A. |                               |           |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

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: -1,01; 95 %-KI: [-1,33; -0,69]

h: eigene Berechnung; Hedges' g: 0,00; 95 %-KI: [-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. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
Trailmaking Test B

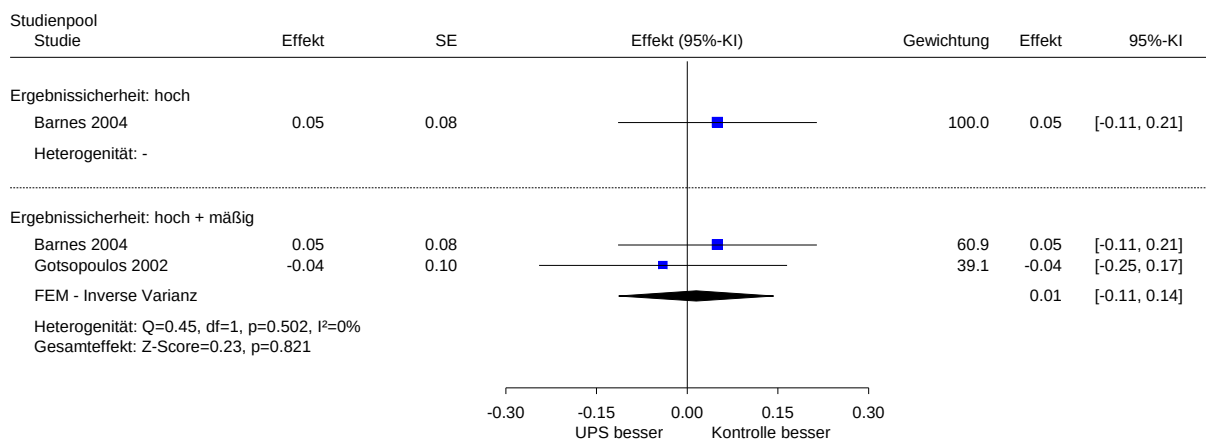


Abbildung 19: Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) – Trail Making Test B; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
Zahlenspanne rückwärts

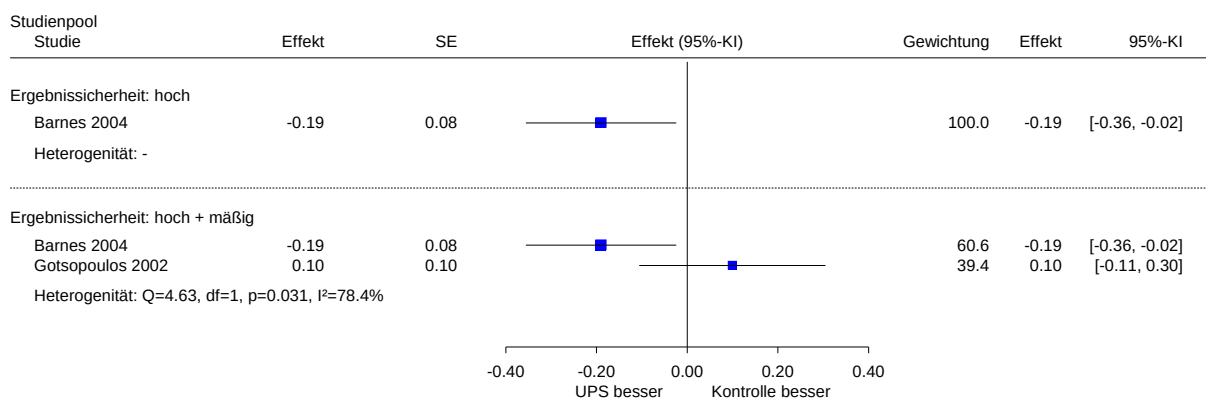


Abbildung 20: Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) – Zahlenspanne rückwärts; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
COWAT/FAS Test

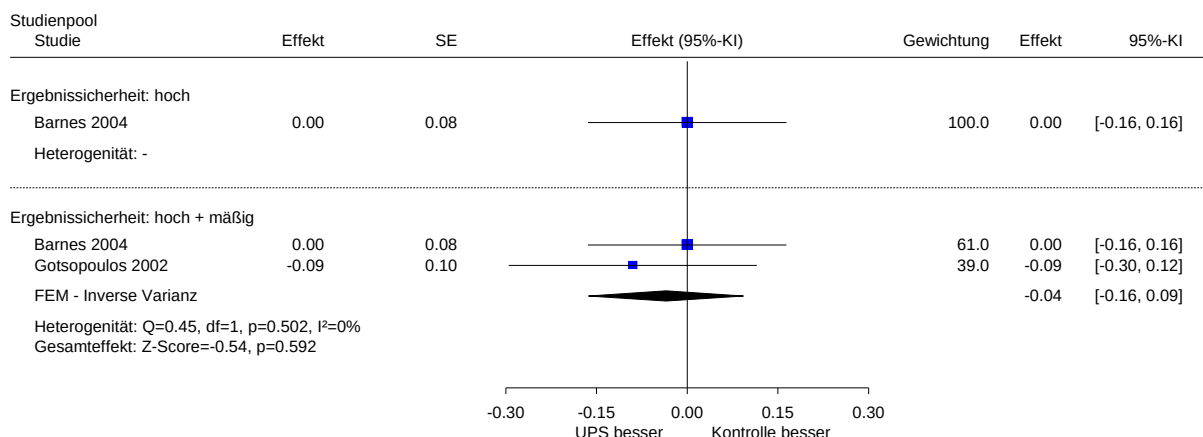


Abbildung 21: Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) – FAS-Test / COWAT; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

### A3.2.2.6 Endpunkt depressive Symptomatik

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur depressiven Symptomatik

In Tabelle 29 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur depressiven Symptomatik dargestellt.

Tabelle 29: 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 30 die Ergebnisse bezüglich der depressiven Symptomatik der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist in Abbildung 22 dargestellt.

Tabelle 30: Depressive Symptomatik – Beck Depression Inventory (Fragestellung 1)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br><i>Auswertungs-<br/>zeitpunkt</i>                           | N <sup>a</sup>   | Werte<br>Studienbeginn |                  | Werte<br>Studienende |                  | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |           |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|------------------|----------------------|------------------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|-----------|--------|
|                                                                                                           |                  | MW                     | SD               | MW                   | SD               | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI] | p-Wert |
| UPS vs. keine Behandlung bzw. Placebobehandlung                                                           |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| BDI                                                                                                       |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| BDI Gesamtscore (Wertebereich 0–63, höhere Werte zeigen eine stärker ausgeprägte Symptomatik an)          |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| Barnes 2004 (Cross-over)                                                                                  |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| 3 Monate                                                                                                  |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| UPS                                                                                                       | 114 <sup>b</sup> | 9,2                    | 0,5 <sup>c</sup> | 6,9                  | 0,5 <sup>c</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s.  |
| Placebo (Tablette)                                                                                        |                  |                        |                  | 7,7                  | 0,6 <sup>c</sup> | 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               | 5,8                    | 4,0              | 4,2                  | 4,3              | k. A.                                      | k. A. | 0,2 <sup>d</sup>              | k. A.     | n. s.  |
| Placebo (Oberkie-<br>ferteil der Schiene)                                                                 |                  |                        |                  | 5,0                  | 4,3              | k. A.                                      | k. A. |                               |           |        |
| BDI kognitiv-affektiver Faktor <sup>e</sup> (höhere Werte zeigen eine stärker ausgeprägte Symptomatik an) |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| Gotsopoulos 2002 (Cross-over)                                                                             |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| 4 Wochen                                                                                                  |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| UPS                                                                                                       | 73               | 2,4                    | 2,2              | 2,1                  | 2,8              | k. A.                                      | k. A. | 0,1 <sup>d</sup>              | k. A.     | n. s.  |
| Placebo (Oberkie-<br>ferteil der Schiene)                                                                 |                  |                        |                  | 2,3                  | 2,8              | k. A.                                      | k. A. |                               |           |        |
| BDI somatischer Faktor <sup>f</sup> (höhere Werte zeigen eine stärker ausgeprägte Symptomatik an)         |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| Gotsopoulos 2002 (Cross-over)                                                                             |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| 4 Wochen                                                                                                  |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| UPS                                                                                                       | 73               | 3,3                    | 2,3              | 2,1                  | 2,1              | k. A.                                      | k. A. | 0,3 <sup>d</sup>              | k. A.     | n. s.  |
| Placebo (Oberkie-<br>ferteil der Schiene)                                                                 |                  |                        |                  | 2,7                  | 2,1              | k. A.                                      | k. A. |                               |           |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 30: 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. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
BDI  
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)

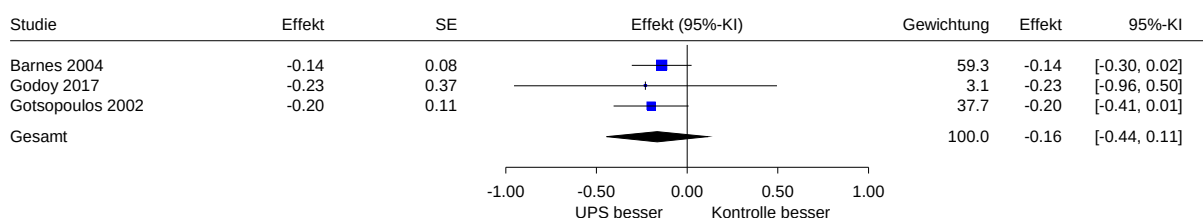


Abbildung 22: Depressive Symptomatik; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

### A3.2.2.7 Endpunkt Angstsymptomatik

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Angstsymptomatik

In Tabelle 31 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Angstsymptomatik dargestellt.

Tabelle 31: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials:  
Angstsymptomatik – Beck Anxiety Inventory (Fragestellung 1)

| Studie                                         | Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verbindung Endpunkt-erheber | 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 32 die Ergebnisse bezüglich der Angstsymptomatik der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt.

Tabelle 32: Ergebnisse zum Endpunkt Angstsymptomatik (Fragestellung 1)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br><br>Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |      | Werte<br>Studienende |      | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                              |                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|------|----------------------|------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|------------------------------|--------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                | MW                     | SD   | MW                   | SD   | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]                    | p-Wert             |
| UPS vs. keine Behandlung bzw. Placebobehandlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                              |                    |
| 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. | –9,6 <sup>b</sup>             | [–26,3;<br>7,1] <sup>b</sup> | 0,249 <sup>b</sup> |
| Placebo<br>(inaktive, andere<br>Schiene)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 15             | 22,5                   | 33,4 | 20,3                 | 26,6 | 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.<br>b: eigene Berechnung (t-Test)<br>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 33 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu psychischen Symptomen dargestellt.

Tabelle 33: 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 <sup>a</sup>                                                                                                                                                               | niedrig                                     | ja                          | nein                          | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Barnes 2004 <sup>b</sup>                                                                                                                                                              | niedrig                                     | nein                        | ja                            | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Durán-Cantolla 2015 <sup>c</sup>                                                                                                                                                      | hoch                                        | unklar                      | unklar                        | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Gotsopoulos 2002 <sup>b</sup>                                                                                                                                                         | hoch                                        | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| a: Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R)<br>b: Profile of Mood States (POMS)<br>c: Einzelfragen zum Wohlbefinden und zur Stimmung<br>ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet |                                             |                             |                               |                                       |                          |                                           |

### Ergebnisse zu psychischen Symptomen

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung werden in Tabelle 34, Tabelle 35 und Tabelle 36 die Ergebnisse bezüglich der psychischen Symptome der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist in Abbildung 23 dargestellt.

Tabelle 34: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Profile of Mood States (Fragestellung 1)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Profile of Mood States (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)



Tabelle 34: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Profile of Mood States (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                                                                                                                                                                                                                         | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |     | Werte<br>Studienende |     | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |           |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|-----|----------------------|-----|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|-----------|--------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                | MW                     | SD  | MW                   | SD  | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI] | p-Wert |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                          |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| POMS – Reizbarkeit (Wertebereich 0–48, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)                                                                                                                                                                                                     |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| Gotsopoulos 2002 (Cross-over)                                                                                                                                                                                                                                                                      |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| 4 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 73             | 7,8                    | 6,9 | 5,8                  | 7,2 | k. A.                                      | k. A. | 0,2 <sup>d</sup>              | k. A.     | n. s.  |
| Placebo (Oberkie-<br>ferteil der Schiene)                                                                                                                                                                                                                                                          |                |                        |     | 6,7                  | 6,7 | k. A.                                      | k. A. |                               |           |        |
| POMS – Tatkraft (Wertebereich 0–32, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)                                                                                                                                                                                                        |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| Gotsopoulos 2002 (Cross-over)                                                                                                                                                                                                                                                                      |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| 4 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 73             | 16,0                   | 5,8 | 17,9                 | 6,3 | k. A.                                      | k. A. | 0,4 <sup>d</sup>              | k. A.     | n. s.  |
| Placebo (Oberkie-<br>ferteil der Schiene)                                                                                                                                                                                                                                                          |                |                        |     | 15,7                 | 6,6 | k. A.                                      | k. A. |                               |           |        |
| POMS – Müdigkeit (Wertebereich 0–28, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)                                                                                                                                                                                                       |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| Gotsopoulos 2002 (Cross-over)                                                                                                                                                                                                                                                                      |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| 4 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 73             | 10,2                   | 6,7 | 6,9                  | 5,7 | k. A.                                      | k. A. | 0,3 <sup>d</sup>              | k. A.     | n. s.  |
| Placebo (Oberkie-<br>ferteil der Schiene)                                                                                                                                                                                                                                                          |                |                        |     | 8,8                  | 6,3 | k. A.                                      | k. A. |                               |           |        |
| POMS – Verwirrung (Wertebereich 0–28, höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an)                                                                                                                                                                                                      |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| Gotsopoulos 2002 (Cross-over)                                                                                                                                                                                                                                                                      |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| 4 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 73             | 8,0                    | 3,5 | 6,8                  | 3,6 | k. A.                                      | k. A. | 0,2 <sup>d</sup>              | k. A.     | n. s.  |
| Placebo (Oberkie-<br>ferteil der Schiene)                                                                                                                                                                                                                                                          |                |                        |     | 7,4                  | 3,7 | 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: 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. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6

POMS Gesamtscore

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

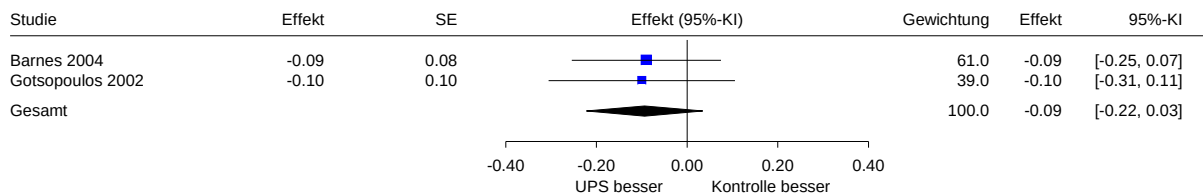


Abbildung 23: Psychische Symptome – Profile of Mood States; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

Tabelle 35: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Symptom Checklist-90-Revised (Fragestellung 1)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                                                | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |                 | Werte<br>Studienende |                 | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                              |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|------------------------------|--------------------|
|                                                                                                                           |                | MW <sup>b</sup>        | SD <sup>b</sup> | MW <sup>b</sup>      | SD <sup>b</sup> | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]                    | p-Wert             |
| Auswertungs-zeitpunkt                                                                                                     |                |                        |                 |                      |                 |                                            |       |                               |                              |                    |
| UPS vs. keine Behandlung bzw. Placebobehandlung                                                                           |                |                        |                 |                      |                 |                                            |       |                               |                              |                    |
| SCL-90-R Global Severity Index <sup>c</sup> (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 <sup>d</sup>              | [-12,03; 29,63] <sup>d</sup> | 0,397 <sup>d</sup> |
| Placebo<br>(Gaumenplatte)                                                                                                 | 19             | 162,0                  | 90,7            | 124,1                | 24,0            | k. A.                                      | k. A. |                               |                              |                    |

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Symptom Checklist-90-Revised (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                                                | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |                 | Werte<br>Studienende |                 | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                               |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|
|                                                                                                                           |                | MW <sup>b</sup>        | SD <sup>b</sup> | MW <sup>b</sup>      | SD <sup>b</sup> | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]                     | p-Wert             |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                                                 |                |                        |                 |                      |                 |                                            |       |                               |                               |                    |
| 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 <sup>d</sup>             | [–4,6;<br>4,2] <sup>d</sup>   | 0,927 <sup>d</sup> |
| Placebo<br>(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 <sup>d</sup>            | [–8,09;<br>7,89] <sup>d</sup> | 0,980 <sup>d</sup> |
| Placebo<br>(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 <sup>d</sup>            | [–4,22;<br>4,62] <sup>d</sup> | 0,928 <sup>d</sup> |
| Placebo<br>(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 <sup>d</sup>             | [–4,85;<br>2,45] <sup>d</sup> | 0,509 <sup>d</sup> |
| Placebo<br>(Gaumenplatte)                                                                                                 | 19             | 15,6                   | 9,7             | 14,1                 | 6,8             | k. A.                                      | k. A. |                               |                               |                    |

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Symptom Checklist-90-Revised (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                                               | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |                 | Werte<br>Studienende |                 | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                               |                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|
|                                                                                                                          |                | MW <sup>b</sup>        | SD <sup>b</sup> | MW <sup>b</sup>      | SD <sup>b</sup> | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]                     | p-Wert             |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                                                |                |                        |                 |                      |                 |                                            |       |                               |                               |                    |
| 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 <sup>d</sup>              | [-0,73;<br>3,13] <sup>d</sup> | 0,217 <sup>d</sup> |
| Placebo<br>(Gaumenplatte)                                                                                                | 19             | 8,6                    | 4,6             | 7,5                  | 2,6             | k. A.                                      | k. A. |                               |                               |                    |
| SCL-90-R Skala Phobische Angst <sup>c</sup> (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 <sup>d</sup>             | [-3,74;<br>1,34] <sup>d</sup> | 0,345 <sup>d</sup> |
| Placebo<br>(Gaumenplatte)                                                                                                | 19             | 9,2                    | 6,7             | 8,9                  | 5,5             | 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: Geschätzt mithilfe eines linearen gemischten Modells mit erklärender Variable „Befragungszeitpunkt“

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.

d: eigene Berechnung (t-Test)

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

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

Tabelle 36: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Einzelfragen zum Wohlbefinden und zur Stimmung (Fragestellung 1)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br>Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                                                                                             | UPS |                                                  |      |  | Placebo<br>(inaktive Schiene) |                                                  |      |  | Intervention vs. Vergleich |                 |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------|------|--|-------------------------------|--------------------------------------------------|------|--|----------------------------|-----------------|--------------------|
|                                                                                                                                                                                                                     | N   | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignissen |      |  | N                             | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignissen |      |  | OR                         | [95 %-KI]       | p-Wert             |
|                                                                                                                                                                                                                     |     | n                                                | %    |  |                               | n                                                | %    |  |                            |                 |                    |
|                                                                                                                                                                                                                     |     |                                                  |      |  |                               |                                                  |      |  |                            |                 |                    |
| UPS vs. keine Behandlung bzw. Placebobehandlung                                                                                                                                                                     |     |                                                  |      |  |                               |                                                  |      |  |                            |                 |                    |
| Einzelfrage zum Wohlbefinden <sup>a</sup>                                                                                                                                                                           |     |                                                  |      |  |                               |                                                  |      |  |                            |                 |                    |
| Durán-Cantolla 2015 (Cross-over)                                                                                                                                                                                    |     |                                                  |      |  |                               |                                                  |      |  |                            |                 |                    |
| 12 Wochen                                                                                                                                                                                                           | 39  | 18                                               | 47,4 |  | 38                            | 11                                               | 28,9 |  | 2,1                        | [0,82;<br>5,40] | 0,126 <sup>b</sup> |
| Einzelfrage zur Stimmung <sup>c</sup>                                                                                                                                                                               |     |                                                  |      |  |                               |                                                  |      |  |                            |                 |                    |
| Durán-Cantolla 2015 (Cross-over)                                                                                                                                                                                    |     |                                                  |      |  |                               |                                                  |      |  |                            |                 |                    |
| 12 Wochen                                                                                                                                                                                                           | 39  | 8                                                | 21,0 |  | 38                            | 7                                                | 18,4 |  | 1,14                       | [0,37;<br>3,54] | 0,864 <sup>b</sup> |
| a: „Patients declared to feel better during the day time“; angegeben sind Anzahl und Anteil der Patientinnen und Patienten, die der Frage zustimmten.                                                               |     |                                                  |      |  |                               |                                                  |      |  |                            |                 |                    |
| b: p-Wert: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [145]]).                                                                                                                                   |     |                                                  |      |  |                               |                                                  |      |  |                            |                 |                    |
| c: „Patients declared to have better mood“; angegeben sind Anzahl und Anteil der Patientinnen und Patienten, die der Frage zustimmten.                                                                              |     |                                                  |      |  |                               |                                                  |      |  |                            |                 |                    |
| 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 37 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu somatischen Symptomen – Kopfschmerz dargestellt.

Tabelle 37: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: somatische Symptome – Kopfschmerzen (Fragestellung 1)

| Studie                  | Endpunkübergreifendes<br>Verzerrungspotenzial | Verblindung<br>Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat<br>umgesetzt | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches<br>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 38 und Tabelle 39 die Ergebnisse bezüglich der somatischen Symptome – Kopfschmerzen der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt.

Tabelle 38: Ergebnisse zum Endpunkt somatische Symptome – Kopfschmerzen (Fragestellung 1)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br><br>Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                                                                                                                | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |                     | Werte<br>Studienende |                     | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |           |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|-----------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                            |                | MW                     | SD                  | MW                   | SD                  | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI] | p-Wert            |
| UPS vs. keine Behandlung bzw. Placebobehandlung                                                                                                                                                                                            |                |                        |                     |                      |                     |                                            |       |                               |           |                   |
| Tage mit Kopfschmerzen                                                                                                                                                                                                                     |                |                        |                     |                      |                     |                                            |       |                               |           |                   |
| Marklund 2015 (Parallel)                                                                                                                                                                                                                   |                |                        |                     |                      |                     |                                            |       |                               |           |                   |
| 4 Monate                                                                                                                                                                                                                                   |                |                        |                     |                      |                     |                                            |       |                               |           |                   |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                        | 45             | 5 <sup>b</sup>         | (2–38) <sup>c</sup> | 3 <sup>b</sup>       | (0–10) <sup>c</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | 0,87 <sup>d</sup> |
| Placebo<br>(Gaumenplatte)                                                                                                                                                                                                                  | 46             | 7 <sup>b</sup>         | (0–20) <sup>c</sup> | 4 <sup>b</sup>       | (0–12) <sup>c</sup> | k. A.                                      | k. A. |                               |           |                   |
| Längster Kopfschmerz (Stunden pro Tag)                                                                                                                                                                                                     |                |                        |                     |                      |                     |                                            |       |                               |           |                   |
| Marklund 2015 (Parallel)                                                                                                                                                                                                                   |                |                        |                     |                      |                     |                                            |       |                               |           |                   |
| 4 Monate                                                                                                                                                                                                                                   |                |                        |                     |                      |                     |                                            |       |                               |           |                   |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                        | 45             | 2 <sup>b</sup>         | (1–14) <sup>c</sup> | 1 <sup>b</sup>       | (0–2) <sup>c</sup>  | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | 0,56 <sup>d</sup> |
| Placebo<br>(Gaumenplatte)                                                                                                                                                                                                                  | 46             | 1 <sup>b</sup>         | (0–4) <sup>c</sup>  | 1 <sup>b</sup>       | (0–3) <sup>c</sup>  | k. A.                                      | k. A. |                               |           |                   |
| Intensität des Kopfschmerzes (kein Kopfschmerz = 0; leicht = 1; moderat = 2; schwer = 3)                                                                                                                                                   |                |                        |                     |                      |                     |                                            |       |                               |           |                   |
| Marklund 2015 (Parallel)                                                                                                                                                                                                                   |                |                        |                     |                      |                     |                                            |       |                               |           |                   |
| 4 Monate                                                                                                                                                                                                                                   |                |                        |                     |                      |                     |                                            |       |                               |           |                   |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                        | 45             | 2 <sup>b</sup>         | (1–2) <sup>c</sup>  | 1 <sup>b</sup>       | (0–2) <sup>c</sup>  | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | 0,54 <sup>d</sup> |
| Placebo<br>(Gaumenplatte)                                                                                                                                                                                                                  | 46             | 2 <sup>b</sup>         | (1–2) <sup>c</sup>  | 2 <sup>b</sup>       | (1–2) <sup>c</sup>  | 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: Median                                                                                                                                                                                                                                  |                |                        |                     |                      |                     |                                            |       |                               |           |                   |
| c: Interquartilsabstand                                                                                                                                                                                                                    |                |                        |                     |                      |                     |                                            |       |                               |           |                   |
| d: 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 39: Ergebnisse zum Endpunkt somatische Symptome – Kopfschmerz vorhanden (Fragestellung 1)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br>Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                              | UPS |                                                  |    |  | Placebo<br>(Gaumenplatte) |                                                  |    | Intervention vs.<br>Vergleich |                              |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------|----|--|---------------------------|--------------------------------------------------|----|-------------------------------|------------------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | N   | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignissen |    |  | N                         | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignissen |    | OR                            | [95 %-KI]                    | p-Wert            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     | n                                                | %  |  |                           |                                                  |    |                               |                              |                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |                                                  |    |  |                           | n                                                | %  |                               |                              |                   |
| UPS vs. keine Behandlung bzw. Placebobehandlung                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |                                                  |    |  |                           |                                                  |    |                               |                              |                   |
| Kopfschmerz vorhanden                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |                                                  |    |  |                           |                                                  |    |                               |                              |                   |
| Marklund 2015 (Parallel)                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |                                                  |    |  |                           |                                                  |    |                               |                              |                   |
| 4 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |                                                  |    |  |                           |                                                  |    |                               |                              |                   |
| Baseline                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 45  | 38 <sup>a</sup>                                  | 84 |  | 46                        | 35 <sup>a</sup>                                  | 77 | 1,08 <sup>a</sup>             | [0,44;<br>2,65] <sup>a</sup> | 0,93 <sup>a</sup> |
| 4 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 45  | 32 <sup>a</sup>                                  | 71 |  | 46                        | 32 <sup>a</sup>                                  | 70 |                               |                              |                   |
| a: OR, KI (asymptotisch) und p-Wert: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [145]])<br>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl<br>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 40 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Fatigue dargestellt.

Tabelle 40: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Fatigue (Fragestellung 1)

| Studie                                                                                                                 | Endpunkübergreifendes<br>Verzerrungspotenzial | Verblindung<br>Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat<br>umgesetzt | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches<br>Verzerrungspotenzial |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------|
| Gagnadoux 2017 <sup>a</sup>                                                                                            | hoch                                          | n. b.                          | n. b.                            | n. b.                                    | n. b.                    | hoch                                         |
| Godoy 2017 <sup>b</sup>                                                                                                | hoch                                          | n. b.                          | n. b.                            | n. b.                                    | n. b.                    | hoch                                         |
| a: Einzelfrage zu Fatigue<br>b: Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)<br>ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet |                                               |                                |                                  |                                          |                          |                                              |

## Ergebnisse zur Fatigue

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung werden in Tabelle 41 und Tabelle 42 die Ergebnisse bezüglich der Fatigue der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt.

Tabelle 41: Tabelle zum Endpunkt Fatigue – Einzelfrage (Fragestellung 1)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br><br>Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                                                                         | UPS |                                                  |      | Placebo<br>(Oberkieferteil der<br>Schiene) |                                                  |      | Intervention vs.<br>Vergleich |                            |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------|------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|------|-------------------------------|----------------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                     | N   | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignissen |      | N                                          | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignissen |      | OR                            | [95 %-KI]                  | p-Wert               |
|                                                                                                                                                                                                     |     | n                                                | %    |                                            | n                                                | %    |                               |                            |                      |
|                                                                                                                                                                                                     |     |                                                  |      |                                            |                                                  |      |                               |                            |                      |
| UPS vs. keine Behandlung bzw. Placebobehandlung                                                                                                                                                     |     |                                                  |      |                                            |                                                  |      |                               |                            |                      |
| Einzelfrage zur Fatigue                                                                                                                                                                             |     |                                                  |      |                                            |                                                  |      |                               |                            |                      |
| Gagnadoux 2017 (Parallel)                                                                                                                                                                           |     |                                                  |      |                                            |                                                  |      |                               |                            |                      |
| 2 Monate                                                                                                                                                                                            |     |                                                  |      |                                            |                                                  |      |                               |                            |                      |
| deutlich reduziert                                                                                                                                                                                  | 75  | 19 <sup>a</sup>                                  | 25,0 | 75                                         | 3 <sup>a</sup>                                   | 3,6  | 8,14 <sup>b, c</sup>          | [2,29; 28,90] <sup>b</sup> | < 0,001 <sup>b</sup> |
| reduziert                                                                                                                                                                                           | 75  | 40 <sup>a</sup>                                  | 53,6 | 75                                         | 24 <sup>a</sup>                                  | 32,1 | –                             | –                          | –                    |
| unverändert                                                                                                                                                                                         | 75  | 15 <sup>a</sup>                                  | 19,6 | 75                                         | 36 <sup>a</sup>                                  | 48,2 | –                             | –                          | –                    |
| erhöht                                                                                                                                                                                              | 75  | 0 <sup>a</sup>                                   | 0,0  | 75                                         | 11 <sup>a</sup>                                  | 14,3 | –                             | –                          | –                    |
| nicht anwendbar                                                                                                                                                                                     | 75  | 1 <sup>a</sup>                                   | 1,8  | 75                                         | 1 <sup>a</sup>                                   | 1,8  | –                             | –                          | –                    |
| a: eigene Berechnung                                                                                                                                                                                |     |                                                  |      |                                            |                                                  |      |                               |                            |                      |
| b: OR, KI (asymptotisch) und p-Wert: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [145]])                                                                                          |     |                                                  |      |                                            |                                                  |      |                               |                            |                      |
| 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 42: Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue – Modified Fatigue Impact Scale (Fragestellung 1)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                                                                                                                                                                                                      | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |      | Werte<br>Studienende |      | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs. Vergleich |                                 |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|------|----------------------|------|--------------------------------------------|-------|----------------------------|---------------------------------|--------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                | MW                     | SD   | MW                   | SD   | MW                                         | SD    | Differenz                  | [95 %-KI]                       | p-Wert             |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                       |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                            |                                 |                    |
| UPS vs. keine Behandlung bzw. Placebobehandlung                                                                                                                                                                                                                                 |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                            |                                 |                    |
| 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. | -12,70 <sup>b</sup>        | [-39,07;<br>13,67] <sup>b</sup> | 0,332 <sup>b</sup> |
| Placebo (inaktive,<br>andere Schiene)                                                                                                                                                                                                                                           | 15             | 51,8                   | 46,9 | 48                   | 34,9 | 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: 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 43 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt.

Tabelle 43: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials:  
gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36

| Studie                                                                                                                                                                                                                             | Endpunktübergreifendes<br>Verzerrungspotenzial | Verblindung<br>Endpunkterheber      | ITT-Prinzip adäquat<br>umgesetzt | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches<br>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 <sup>a</sup> / nein <sup>b</sup> | nein                             | ja                                       | ja                       | hoch                                         |
| TOMADO                                                                                                                                                                                                                             | niedrig                                        | nein                                | nein                             | ja                                       | ja                       | hoch                                         |
| a: für Vergleich Unterkieferprotrusionsschiene versus Placebo<br>b: für Vergleich Unterkieferprotrusionsschiene versus keine Behandlung<br>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 44 die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung sind in Abbildung 24, Abbildung 25, Abbildung 26, Abbildung 27, Abbildung 28, Abbildung 29, Abbildung 30, Abbildung 31, Abbildung 32 und Abbildung 33 dargestellt.

Tabelle 44: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design) | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |      | Werte<br>Studienende |      | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |      | Intervention vs.<br>Vergleich |                               |        |
|--------------------------------------------|----------------|------------------------|------|----------------------|------|--------------------------------------------|------|-------------------------------|-------------------------------|--------|
|                                            |                | MW                     | SD   | MW                   | SD   | MW                                         | SD   | Differenz                     | [95 %-KI]                     | p-Wert |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                  |                |                        |      |                      |      |                                            |      |                               |                               |        |
| SF-36 MCS – Vitalität                      |                |                        |      |                      |      |                                            |      |                               |                               |        |
| Marklund 2015 (Parallel)                   |                |                        |      |                      |      |                                            |      |                               |                               |        |
| 4 Monate                                   |                |                        |      |                      |      |                                            |      |                               |                               |        |
| UPS                                        | 45             | 46,6                   | 19,3 | 61,6                 | 18,6 | k. A                                       | k. A | 8,6 <sup>f</sup>              | [-0,8;<br>18,0] <sup>f</sup>  | k. A   |
| Placebo<br>(Gaumenplatte)                  | 46             | 45,0                   | 23,3 | 53,0                 | 25,3 | k. A                                       | 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 | 1,5 <sup>f</sup>              | [-8,1;<br>11,1] <sup>f</sup>  | k. A   |
| Placebo<br>(Gaumenplatte)                  | 46             | 79,1                   | 23,6 | 84,1                 | 23,7 | k. A                                       | 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 | 1,9 <sup>f</sup>              | [-12,1;<br>15,9] <sup>f</sup> | k. A   |
| Placebo<br>(Gaumenplatte)                  | 46             | 86,4                   | 28,1 | 81,8                 | 34,8 | k. A                                       | 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 | 1,1 <sup>f</sup>              | [-5,5;<br>7,6] <sup>f</sup>   | k. A   |
| Placebo<br>(Gaumenplatte)                  | 46             | 76,4                   | 16,2 | 78,7                 | 16,3 | k. A                                       | 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 | 2,2 <sup>f</sup>              | [-1,8;<br>6,3] <sup>f</sup>   | k. A   |
| Placebo<br>(Gaumenplatte)                  | 46             | 45,3                   | 8,5  | 46,0                 | 10,3 | k. A                                       | k. A |                               |                               |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br><br>Auswertungs-<br>zeitpunkt | N <sup>a</sup>  | Werte<br>Studienbeginn |      | Werte<br>Studienende |      | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>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. | 0,9 <sup>f</sup>              | [-3,8;<br>5,6] <sup>f</sup> | k. A.  |
| Placebo<br>(Gaumenplatte)                                                   | 46              | 46,1                   | 10,5 | 47,2                 | 12,1 | k. A.                                      | k. A. |                               |                             |        |
| UPS vs. Placebo                                                             |                 |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                             |        |
| SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung                                   |                 |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                             |        |
| Petri 2008 (Parallel)                                                       |                 |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                             |        |
| 4 Wochen                                                                    |                 |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                             |        |
| UPS                                                                         | 27 <sup>g</sup> | 60,7                   | 21,9 | 66,7                 | 20,8 | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.                       | k. A.  |
| Placebo (inaktive,<br>andere Schiene)                                       | 25 <sup>g</sup> | 66,6                   | 22,4 | 66,0                 | 22,1 | k. A.                                      | k. A. |                               |                             |        |
| SF-36 – Vitalität                                                           |                 |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                             |        |
| Petri 2008 (Parallel)                                                       |                 |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                             |        |
| 4 Wochen                                                                    |                 |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                             |        |
| UPS                                                                         | 27 <sup>g</sup> | 41,5                   | 23,4 | 59,4                 | 24,7 | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.                       | k. A.  |
| Placebo (inaktive,<br>andere Schiene)                                       | 25 <sup>g</sup> | 47,8                   | 26,7 | 47,0                 | 26,4 | k. A.                                      | k. A. |                               |                             |        |
| SF-36 – psychisches Wohlbefinden                                            |                 |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                             |        |
| Petri 2008 (Parallel)                                                       |                 |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                             |        |
| 4 Wochen                                                                    |                 |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                             |        |
| UPS                                                                         | 27 <sup>g</sup> | 71,0                   | 14,7 | 76,4                 | 13,8 | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.                       | k. A.  |
| Placebo (inaktive,<br>andere Schiene)                                       | 25 <sup>g</sup> | 78,4                   | 19,5 | 80,4                 | 12,9 | k. A.                                      | k. A. |                               |                             |        |
| SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS)                                      |                 |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                             |        |
| Petri 2008 (Parallel)                                                       |                 |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                             |        |
| 4 Wochen                                                                    |                 |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                             |        |
| UPS                                                                         | 27 <sup>g</sup> | 45,5                   | 9,5  | 46,5                 | 8,0  | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.                       | k. A.  |
| Placebo (inaktive,<br>andere Schiene)                                       | 25 <sup>k</sup> | 48,1                   | 9,2  | 47,5                 | 11,2 | k. A.                                      | k. A. |                               |                             |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)



Tabelle 44: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design) | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |       | Werte<br>Studienende |       | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |           |                     |
|--------------------------------------------|----------------|------------------------|-------|----------------------|-------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|-----------|---------------------|
|                                            |                | MW                     | SD    | MW                   | SD    | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI] | p-Wert              |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                  |                |                        |       |                      |       |                                            |       |                               |           |                     |
| SF-36 – Vitalität                          |                |                        |       |                      |       |                                            |       |                               |           |                     |
| TOMADO (Cross-over)                        |                |                        |       |                      |       |                                            |       |                               |           |                     |
| 6 Wochen                                   |                |                        |       |                      |       |                                            |       |                               |           |                     |
| UPS 1 <sup>h</sup>                         | 81             | k. A.                  | k. A. | 45,80                | 21,94 | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s. <sup>i</sup>  |
| UPS 2 <sup>j</sup>                         | 77             | k. A.                  | k. A. | 54,03                | 21,35 | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | < 0,05 <sup>i</sup> |
| 4 Wochen <sup>k</sup>                      |                |                        |       |                      |       |                                            |       |                               |           |                     |
| 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 <sup>h</sup>                         | 81             | k. A.                  | k. A. | 69,54                | 20,30 | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s. <sup>i</sup>  |
| UPS 2 <sup>j</sup>                         | 77             | k. A.                  | k. A. | 70,62                | 22,07 | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s. <sup>i</sup>  |
| 4 Wochen <sup>k</sup>                      |                |                        |       |                      |       |                                            |       |                               |           |                     |
| 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 <sup>h</sup>                         | 80             | k. A.                  | k. A. | 77,08                | 31,19 | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s. <sup>i</sup>  |
| UPS 2 <sup>j</sup>                         | 77             | k. A.                  | k. A. | 80,09                | 32,56 | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s. <sup>i</sup>  |
| 4 Wochen <sup>k</sup>                      |                |                        |       |                      |       |                                            |       |                               |           |                     |
| 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 <sup>h</sup>                         | 81             | k. A.                  | k. A. | 73,98                | 17,00 | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s. <sup>i</sup>  |
| UPS 2 <sup>j</sup>                         | 77             | k. A.                  | k. A. | 75,06                | 18,02 | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s. <sup>i</sup>  |
| 4 Wochen <sup>k</sup>                      |                |                        |       |                      |       |                                            |       |                               |           |                     |
| keine Behandlung                           | 78             | k. A.                  | k. A. | 71,33                | 18,25 | k. A.                                      | k. A. | –                             | –         | –                   |

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

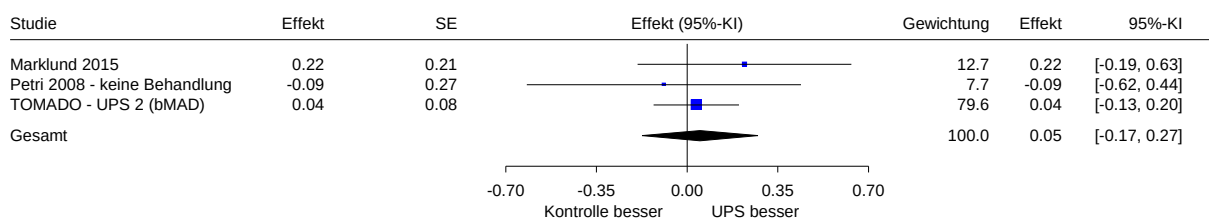
k: Interventionsdauer betrug nur 4 Wochen, da im Gegensatz zu den UPS-Studienarmen der 4-wöchigen Behandlungsphase keine 2-wöchige Eingewöhnungsphase vorausging.

(Fortsetzung)

Tabelle 44: 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  
 bMAD: Bespoke mandibular Advancement Device; 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

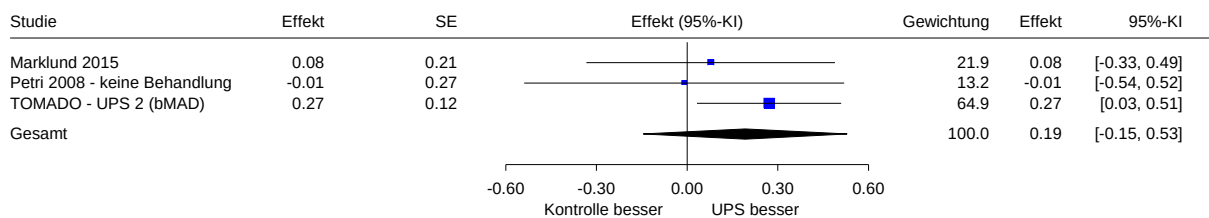
UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
 SF-36 - körperlicher Summenscore (PCS)  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität:  $Q=0.96$ ,  $df=2$ ,  $p=0.618$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z-Score=0.95,  $p=0.441$ ,  $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 24: SF-36 – körperlicher Summenscore; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
 SF-36 - psychischer Summenscore (MCS)  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität:  $Q=1.28$ ,  $df=2$ ,  $p=0.528$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z-Score=2.45,  $p=0.134$ ,  $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 25: SF-36 – psychischer Summenscore; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
SF-36 - allgemeine Gesundheitswahrnehmung  
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzcorr.)

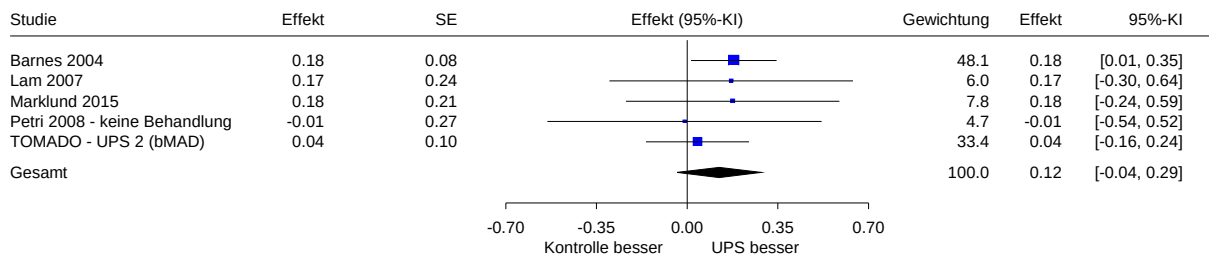


Abbildung 26: SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
SF-36 - Vitalität  
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

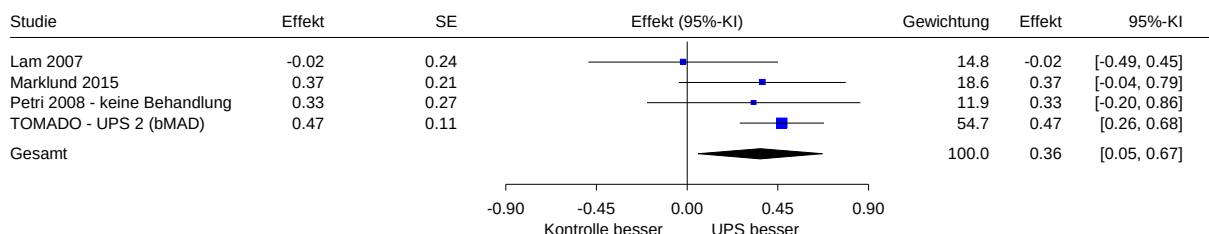


Abbildung 27: SF-36 – Vitalität; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
SF-36 - körperliche Funktionsfähigkeit  
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

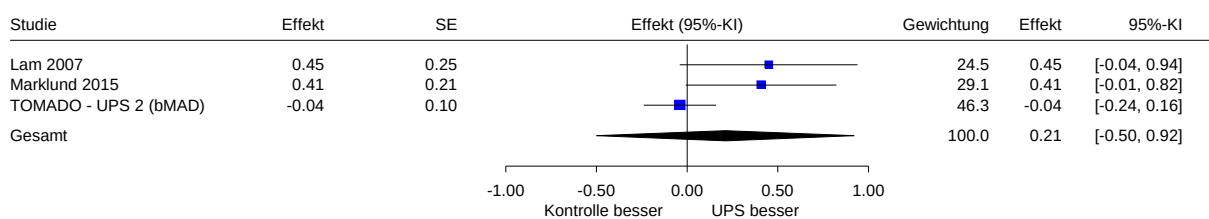


Abbildung 28: SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
SF-36 - körperliche Schmerzen  
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

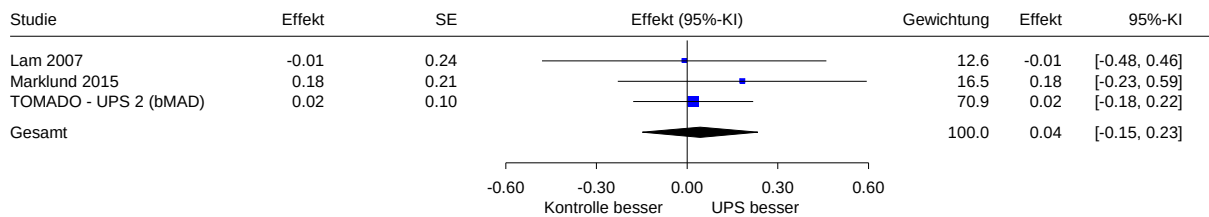


Abbildung 29: SF-36 – körperliche Schmerzen; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
SF-36 - soziale Funktionsfähigkeit  
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)

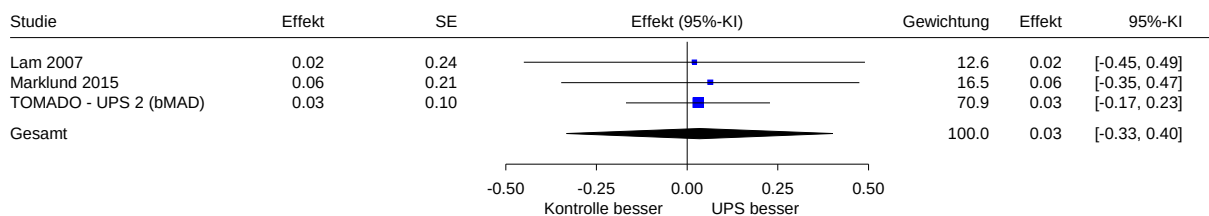


Abbildung 30: SF-36 – soziale Funktionsfähigkeit, Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
SF-36 - psychisches Wohlbefinden  
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

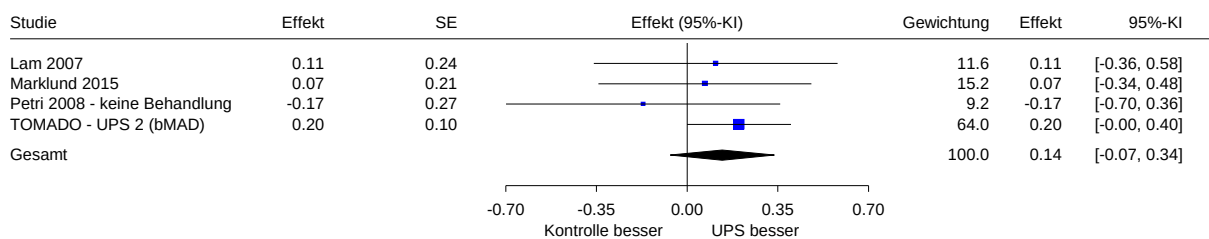
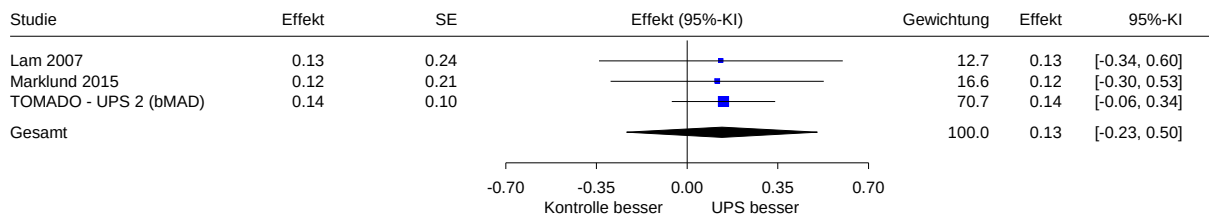


Abbildung 31: SF-36 – psychisches Wohlbefinden; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

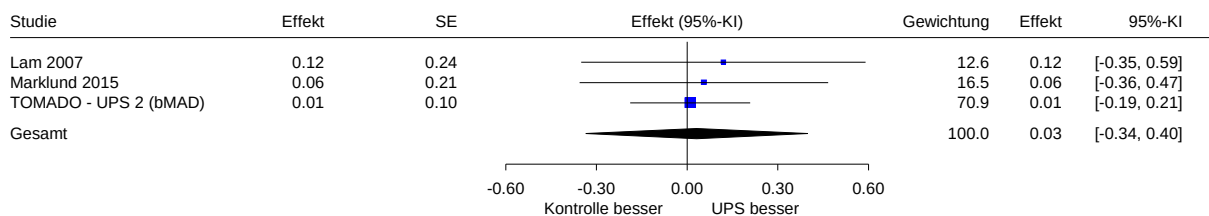
UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
 SF-36 - körperliche Rollenfunktion  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)



Heterogenität:  $Q=0.01$ ,  $df=2$ ,  $p=0.995$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=1.58$ ,  $p=0.256$ ,  $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 32: SF-36 – körperliche Rollenfunktion; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges'  $g$  (Fragestellung 1)

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
 SF-36 - emotionale Rollenfunktion  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)



Heterogenität:  $Q=0.19$ ,  $df=2$ ,  $p=0.908$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=0.37$ ,  $p=0.748$ ,  $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 33: SF-36 – emotionale Rollenfunktion; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; 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 45 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben dargestellt.

Tabelle 45: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (Fragestellung 1)

| Studie                                                                                                                                                                                                          | Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| Barnes 2004 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                        | niedrig                                    | nein                        | ja                            | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Bloch 2000 <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                         | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Godoy 2017 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                         | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Marklund 2015 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                      | niedrig                                    | unklar                      | ja                            | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| TOMADO <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                             | niedrig                                    | nein                        | nein                          | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| a: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)<br>b: Einzelfragen Beeinträchtigung bei täglichen Aufgaben, der Leistungsfähigkeit und des Energielevels<br>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 46 und in Tabelle 47 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 34 dargestellt.



Tabelle 46: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 1)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design) | N <sup>a</sup>   | Werte<br>Studienbeginn |                  | Werte<br>Studienende |                  | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |           |        |
|--------------------------------------------|------------------|------------------------|------------------|----------------------|------------------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|-----------|--------|
|                                            |                  | MW                     | SD               | MW                   | SD               | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI] | p-Wert |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                  |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| FOSQ – Mittelwert <sup>d</sup>             |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| Barnes 2004 (Cross-over)                   |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| 3 Monate                                   |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| UPS                                        | 114 <sup>b</sup> | 3,1                    | 0,1 <sup>c</sup> | 3,3                  | 0,1 <sup>c</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | < 0,05 |
| Placebo (Tablette)                         |                  |                        |                  | 3,3                  | 0,1 <sup>c</sup> | k. A.                                      | k. A. |                               |           |        |
| 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,<br>andere Schiene)      | 15               | 2,4                    | 1,6              | 3,3                  | 1,4              | 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,<br>andere Schiene)      | 15               | 2,8                    | 2,2              | 3,4                  | 1,4              | 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,<br>andere Schiene)      | 15               | 1,9                    | 2,5              | 2,5                  | 2,7              | 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,<br>andere Schiene)      | 15               | 2,5                    | 2,6              | 3,1                  | 1,1              | k. A.                                      | k. A. |                               |           |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design) | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |      | Werte<br>Studienende |      | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                          |        |
|--------------------------------------------|----------------|------------------------|------|----------------------|------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|--------------------------|--------|
|                                            |                | MW                     | SD   | MW                   | SD   | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]                | p-Wert |
| Auswertungs-zeitpunkt                      |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                          |        |
| FOSQ – soziale Lebensqualität              |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                          |        |
| Godoy 2017 (Parallel)                      |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                          |        |
| 1,5 Jahre                                  |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                          |        |
| 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. |                               |                          |        |
| FOSQ – Gesamtscore                         |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                          |        |
| Godoy 2017 (Parallel)                      |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                          |        |
| 1,5 Jahre                                  |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                          |        |
| 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. |                               |                          |        |
| FOSQ – Aktivität                           |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                          |        |
| Marklund 2015 (Parallel)                   |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                          |        |
| 4 Monate                                   |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                          |        |
| UPS                                        | 45             | 3,0                    | 0,6  | 3,4                  | 0,5  | k. A                                       | k. A  | 0,2 <sup>e</sup>              | [−0,1; 0,5] <sup>e</sup> | k. A   |
| Placebo (Gaumenplatte)                     | 46             | 3,1                    | 0,7  | 3,2                  | 0,7  | k. A                                       | k. A  |                               |                          |        |
| FOSQ – Vigilanz                            |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                          |        |
| Marklund 2015 (Parallel)                   |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                          |        |
| 4 Monate                                   |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                          |        |
| UPS                                        | 45             | 3,0                    | 0,7  | 3,4                  | 0,5  | k. A                                       | k. A  | 0,2 <sup>e</sup>              | [−0,1; 0,5] <sup>e</sup> | k. A   |
| Placebo (Gaumenplatte)                     | 46             | 3,1                    | 0,6  | 3,2                  | 0,8  | k. A                                       | k. A  |                               |                          |        |
| FOSQ – Intimität                           |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                          |        |
| Marklund 2015 (Parallel)                   |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                          |        |
| 4 Monate                                   |                |                        |      |                      |      |                                            |       |                               |                          |        |
| UPS                                        | 45             | 3,1                    | 0,8  | 3,5                  | 0,7  | k. A                                       | k. A  | 0,2 <sup>e</sup>              | [−0,1; 0,5] <sup>e</sup> | k. A   |
| Placebo (Gaumenplatte)                     | 46             | 3,1                    | 0,9  | 3,1                  | 1,0  | k. A                                       | k. A  |                               |                          |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design) | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |       | Werte<br>Studienende |      | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                           |                      |
|--------------------------------------------|----------------|------------------------|-------|----------------------|------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|---------------------------|----------------------|
|                                            |                | MW                     | SD    | MW                   | SD   | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]                 | p-Wert               |
| Auswertungs-zeitpunkt                      |                |                        |       |                      |      |                                            |       |                               |                           |                      |
| FOSQ – Gesamtscore                         |                |                        |       |                      |      |                                            |       |                               |                           |                      |
| TOMADO (Cross-over)                        |                |                        |       |                      |      |                                            |       |                               |                           |                      |
| 6 Wochen                                   |                |                        |       |                      |      |                                            |       |                               |                           |                      |
| UPS 1 <sup>f</sup>                         | 83             | k. A.                  | k. A. | 17,13                | 2,42 | k. A.                                      | k. A. | 0,50 <sup>j</sup>             | [0,08; 0,92] <sup>j</sup> | 0,018 <sup>j</sup>   |
| UPS 2 <sup>h</sup>                         | 83             | k. A.                  | k. A. | 17,90                | 1,92 | k. A.                                      | k. A. | 1,31 <sup>j</sup>             | [0,84; 1,78] <sup>j</sup> | < 0,001 <sup>j</sup> |
| 4 Wochen <sup>i</sup>                      |                |                        |       |                      |      |                                            |       |                               |                           |                      |
| keine Behandlung <sup>i</sup>              | 83             | k. A.                  | k. A. | 16,62                | 2,55 | 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: 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: Anstelle des FOSQ-Gesamtscores wird in der Studienpublikation nur ein Mittelwert über die 5 Subskalen des FOSQ berichtet.

e: Vorzeichenumkehr, da im Bericht UPS minus Placebo gerechnet wird, in der Studie jedoch Placebo minus UPS

f: Boil-and-Bite-Schiene (SleepPro 1), nicht adjustierbar (nicht titrierbar)

g: Vergleich zu keiner Behandlung

h: individuell hergestellte Schiene (bMAD), 2-teilig, aber sekundär verblockt

i: Interventionsdauer nur 4 Wochen, da ohne 2-wöchige Eingewöhnungsphase

j: Mittelwertdifferenz [95 %-KI], p-Wert aus mixed effect model, Vergleich zu keiner Behandlung

bMAD: Bespoke mandibular Advancement Device; 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

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
 Aktivitäten des täglichen Lebens - FOSQ Gesamtscore  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

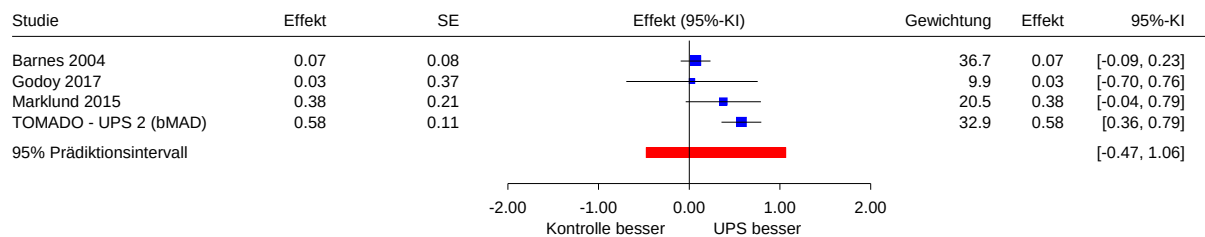


Abbildung 34: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ); Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

Tabelle 47: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Einzelfragen zu Beeinträchtigungen, Leistungsfähigkeit und Energielevel (Fragestellung 1)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                                                                                                                                                                 | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |       | Werte<br>Studienende |                         | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |           |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|-------|----------------------|-------------------------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|-----------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                            |                | MW                     | SD    | MW                   | SD                      | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI] | p-Wert               |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                  |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| UPS vs. keine Behandlung bzw. Placebobehandlung                                                                                                                                                                                            |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| Einzelfrage zur Beeinträchtigung bei täglichen Aufgaben <sup>b</sup> (Wertebereich 1–6, höhere Werte zeigen schlechtere Funktionalität an)                                                                                                 |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| Bloch 2000 (Cross-over)                                                                                                                                                                                                                    |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| 1 Woche                                                                                                                                                                                                                                    |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| UPS 1 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                         | 24             | k. A.                  | k. A. | 2,0 <sup>d</sup>     | [1,0; 3,5] <sup>e</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | < 0,03 <sup>f</sup>  |
| UPS 2 <sup>g</sup>                                                                                                                                                                                                                         |                |                        |       | 1,5 <sup>d</sup>     | [1,0; 2,0] <sup>e</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | < 0,001 <sup>f</sup> |
| keine Behandlung                                                                                                                                                                                                                           |                |                        |       | 3,5 <sup>d</sup>     | [2,5; 4,0] <sup>e</sup> | k. A.                                      | k. A. | –                             | –         | –                    |
| Einzelfrage zur Leistungsfähigkeit <sup>h</sup> (Wertebereich 1–6, höhere Werte zeigen schlechtere Funktionalität an)                                                                                                                      |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| Bloch 2000 (Cross-over)                                                                                                                                                                                                                    |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| 1 Woche                                                                                                                                                                                                                                    |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| UPS 1 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                         | 24             | k. A.                  | k. A. | 2,0 <sup>d</sup>     | [2,0; 3,5] <sup>e</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | < 0,03 <sup>f</sup>  |
| UPS 2 <sup>g</sup>                                                                                                                                                                                                                         |                |                        |       | 2,0 <sup>d</sup>     | [1,0; 2,0] <sup>e</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | < 0,001 <sup>f</sup> |
| keine Behandlung                                                                                                                                                                                                                           |                |                        |       | 3,0 <sup>d</sup>     | [2,0; 4,0] <sup>e</sup> | k. A.                                      | k. A. | –                             | –         | –                    |
| Einzelfrage zum Energielevel <sup>i</sup> (Wertebereich 1–6, höhere Werte zeigen schlechtere Funktionalität an)                                                                                                                            |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| Bloch 2000 (Cross-over)                                                                                                                                                                                                                    |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| 1 Woche                                                                                                                                                                                                                                    |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| UPS 1 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                         | 24             | k. A.                  | k. A. | 2,0 <sup>d</sup>     | [2,0; 3,0] <sup>e</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | < 0,03 <sup>f</sup>  |
| UPS 2 <sup>g</sup>                                                                                                                                                                                                                         |                |                        |       | 2,0 <sup>d</sup>     | [2,0; 3,0] <sup>e</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | < 0,001 <sup>f</sup> |
| keine Behandlung                                                                                                                                                                                                                           |                |                        |       | 3,0 <sup>d</sup>     | [2,5; 4,0] <sup>e</sup> | 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: „Interference with daily tasks“, (1 = „no interference“; 6 = „totally“)                                                                                                                                                                 |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| c: Herbstschiene                                                                                                                                                                                                                           |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| d: Median                                                                                                                                                                                                                                  |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| e: Interquartilsabstand                                                                                                                                                                                                                    |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| f: im Vergleich zu keiner Behandlung                                                                                                                                                                                                       |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| g: Monoblock                                                                                                                                                                                                                               |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| h: „Performance Ability“ (1 = „best: alert, concentrate well“; 6 = „worst: feel ‚foggy‘, tired“)                                                                                                                                           |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| i: „Energy Level“, (1 = „fresh as a daisy“; 6 = „tired to death“)                                                                                                                                                                          |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |
| 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 |                |                        |       |                      |                         |                                            |       |                               |           |                      |



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

In Tabelle 48 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse dargestellt.

Tabelle 48: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Fragestellung 1)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                              | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber           | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| Durán-Cantolla 2015 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                    | hoch                                        | unklar                                | unklar                        | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Godoy 2017 <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                             | hoch                                        | n. b.                                 | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Lam 2007 <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                               | hoch                                        | n. b.                                 | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Mehta 2001 <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                             | hoch                                        | n. b.                                 | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Petri 2008 <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                             | niedrig                                     | ja <sup>c</sup> / unklar <sup>d</sup> | ja                            | ja                                    | ja                       | niedrig <sup>c</sup> / hoch <sup>d</sup>  |
| TOMADO <sup>a, b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                              | niedrig                                     | nein                                  | nein                          | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| a: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<br>b: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse<br>c: für Vergleich Unterkieferprotrusionsschiene versus Placebo<br>d: für Vergleich Unterkieferprotrusionsschiene versus keine Behandlung<br>ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet |                                             |                                       |                               |                                       |                          |                                           |

### Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung werden in Tabelle 49 die Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und in Tabelle 50 zu Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse dargestellt.

Tabelle 49: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Fragestellung 1)

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

Tabelle 50: Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Fragestellung 1)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Zeitpunkt    | UPS             |                |                   | Placebo bzw. keine<br>Behandlung |       |                | Intervention vs.<br>Vergleich |           |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|----------------|-------------------|----------------------------------|-------|----------------|-------------------------------|-----------|--------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              | N               | n              | (%)               | N                                | n     | (%)            | Effektmaß                     | [95 %-KI] | p-Wert |
| Abbruch wegen UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |                 |                |                   |                                  |       |                |                               |           |        |
| Vergleich UPS vs. keine Behandlung bzw. Placebobehandlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |              |                 |                |                   |                                  |       |                |                               |           |        |
| Godoy 2017<br>Parallel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1,5 Jahre    | 15              | 1              | 7 <sup>a</sup>    | 15                               | k. A. | k. A.          | k. A.                         | k. A.     | k. A.  |
| Mehta 2001<br>Cross-over                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1 Woche      | 24              | 2              | 8,3 <sup>a</sup>  | k. A.                            | k. A. | k. A.          | k. A.                         | k. A.     | k. A.  |
| Petri 2008 <sup>b</sup><br>parallel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 4 Wochen     | 33              | 4              | 12 <sup>a</sup>   | 29                               | 2     | 7 <sup>a</sup> | k. A.                         | k. A.     | k. A.  |
| Lam 2007 <sup>c</sup><br>parallel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 10<br>Wochen | 34              | 4 <sup>d</sup> | 11,8 <sup>a</sup> | 34                               | 0     | 0              | k. A.                         | k. A.     | k. A.  |
| Petri 2008<br>parallel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 4 Wochen     | 33              | 4              | 12                | 29                               | 0     | 0              | k. A.                         | k. A.     | k. A.  |
| TOMADO <sup>e</sup><br>Cross-over                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 6 Wochen     | 81 <sup>g</sup> | 1              | 1,2 <sup>a</sup>  | 78 <sup>g</sup>                  | 0     | 0              | k. A.                         | k. A.     | k. A.  |
| TOMADO <sup>f</sup><br>Cross-over                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 6 Wochen     | 77 <sup>g</sup> | 2              | 2,6 <sup>a</sup>  | 78 <sup>g</sup>                  | 0     | 0              | k. A.                         | k. A.     | k. A.  |
| a: eigene Berechnung<br>b: Placebo war inaktive Schiene<br>c: Für die Gruppe „nur konservative Maßnahmen“ (Schlafhygiene) waren keine UEs angegeben.<br>d: wegen Zahnfleischproblemen<br>e: thermolabile (Boil-and-Bite-)Schiene („SleepPro 1“), nicht adjustierbar (nicht titrierbar)<br>f: individuell hergestellte Schiene („bMAD“), 2-teilig, aber sekundär verblockt<br>g: Anzahl wurde aus Tabelle für „minor adverse events“ übernommen.<br>bMAD: Bespoke mandibular Advancement Device; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis;<br>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 51 die Ergebnisse bezüglich des AHI und in Tabelle 52 die Ergebnisse bezüglich des ODI dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist für den AHI in Abbildung 35 und für den ODI in Abbildung 36 dargestellt.

Tabelle 51: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (Fragestellung 1)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br>Auswertungs-<br>zeitpunkt | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |                | Werte<br>Studienende |                | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |                                  | Intervention vs.<br>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 <sup>r</sup>                                       | [-11,4;<br>-6,4] <sup>r, s</sup> | -10,0 <sup>r</sup>            | [-13,3;<br>-6,7] <sup>r</sup> | < 0,001          |
| Placebo<br>(Gaumenplatte)                                               | 46             | 15,3                   | 10,5           | 16,7                 | 10,0           | 1,4 <sup>r</sup>                                        | [-1,1;<br>3,8] <sup>r, s</sup>   |                               |                               |                  |
| Mehta 2001 (Cross-over)                                                 |                |                        |                |                      |                |                                                         |                                  |                               |                               |                  |
| 1 Woche                                                                 |                |                        |                |                      |                |                                                         |                                  |                               |                               |                  |
| UPS                                                                     | 24             | k. A.                  | k. A.          | 14                   | 2 <sup>h</sup> | k. A.                                                   | k. A.                            | k. A.                         | k. A.                         | < 0,000<br>1     |
| Placebo (Unterkie-<br>ferteil der Schiene)                              | 24             | 27                     | 3 <sup>h</sup> | 30                   | 2 <sup>h</sup> | k. A.                                                   | k. A.                            |                               |                               |                  |
| Petri 2008 (Parallel)                                                   |                |                        |                |                      |                |                                                         |                                  |                               |                               |                  |
| 4 Wochen                                                                |                |                        |                |                      |                |                                                         |                                  |                               |                               |                  |
| UPS                                                                     | 27             | 39,1                   | 23,8           | 25,0                 | 27,5           | 14,1                                                    | [7,4;<br>20,8] <sup>s</sup>      | k. A.                         | k. A.                         | k. A.            |
| Placebo (inaktive,<br>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;<br>20,8] <sup>s</sup>      | 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 <sup>t</sup>                                        | 115,6                            | k. A.                         | k. A.                         | 0,2 <sup>u</sup> |
| MW 3,8 Monate                                                           |                |                        |                |                      |                |                                                         |                                  |                               |                               |                  |
| Placebo<br>(Oberkieferplatte)                                           | 19             | 16,3                   | 7,2            | 19,6                 | 14,8           | -28,9 <sup>t</sup>                                      | 93,5                             | k. A.                         | k. A.                         | k. A.            |
| TOMADO (Cross-over)                                                     |                |                        |                |                      |                |                                                         |                                  |                               |                               |                  |
| 6 Wochen                                                                |                |                        |                |                      |                |                                                         |                                  |                               |                               |                  |
| UPS 1 <sup>v</sup>                                                      | 81             | 13,8                   | 6,2            | 10,8                 | 9,5            | k. A.                                                   | k. A.                            | 0,74 <sup>z</sup>             | [0,62;<br>0,89] <sup>w</sup>  | 0,001            |
| UPS 2 <sup>x</sup>                                                      | 81             |                        |                | 9,5                  | 8,4            | k. A.                                                   | k. A.                            | 0,64 <sup>z</sup>             | [0,55;<br>0,76] <sup>w</sup>  | < 0,001          |
| keine Behandlung <sup>y</sup>                                           | 81             |                        |                | 14,6                 | 10,5           | k. A.                                                   | k. A.                            | –                             | –                             | –                |

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (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: 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: inaktive Schiene mit 0 % Protrusion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| e: Ergebnis einer Kovarianzanalyse adjustiert für die AHI-Werte zu Studienbeginn und Body-Mass-Index                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| f: Ergebnis einer Kovarianzanalyse adjustiert für die AHI-Werte zu Studienbeginn                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 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.                                                                                                                                                                                |
| h: Standardfehler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| i: geschätzt mittels Varianzanalyse für Messwiederholungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| j: im Vergleich zu keiner Behandlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| k: unklar, möglicherweise einfache oder multiple Regression                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| l: Median                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| m: Interquartilsabstand                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| n: Mittelwertdifferenz aus adjustiertem Vergleich zwischen den Gruppen; Adjustierung nach Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und AHI                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| o: Effektgröße als Quotient aus der absoluten Differenz zwischen Placebo und UPS und der SD der Differenz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| p: Schätzmethode unklar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 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.                                                                                                                                                                                                     |
| r: Vorzeichenumkehr, da im Bericht UPS minus Placebo gerechnet wird, in der Studie jedoch Placebo minus UPS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| s: 95 %-KI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| t: Reduktion (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| u: Mann-Whitney Test                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| v: Boil-and-Bite-Schiene (SleepPro 1), nicht adjustierbar (nicht titrierbar)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| w: Koeffizient [95 %-KI] aus Poisson Mixed-effects model für die zufälligen Effekte, Gammaverteilung, Vergleich zu keiner Behandlung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| x: individuell hergestellte Schiene (bMAD), 2-teilig, aber sekundär verblockt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| y: Interventionsdauer in diesem Studienarm nur 4 Wochen, da ohne 2-wöchige Eingewöhnungsphase.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; bMAD: Bespoke mandibular Advancement Device; 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 |

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ohne Berücksichtigung der Abhängigkeit ggf. unter Annahme einer Korrelation von 0  
 AHI Hedges' g  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

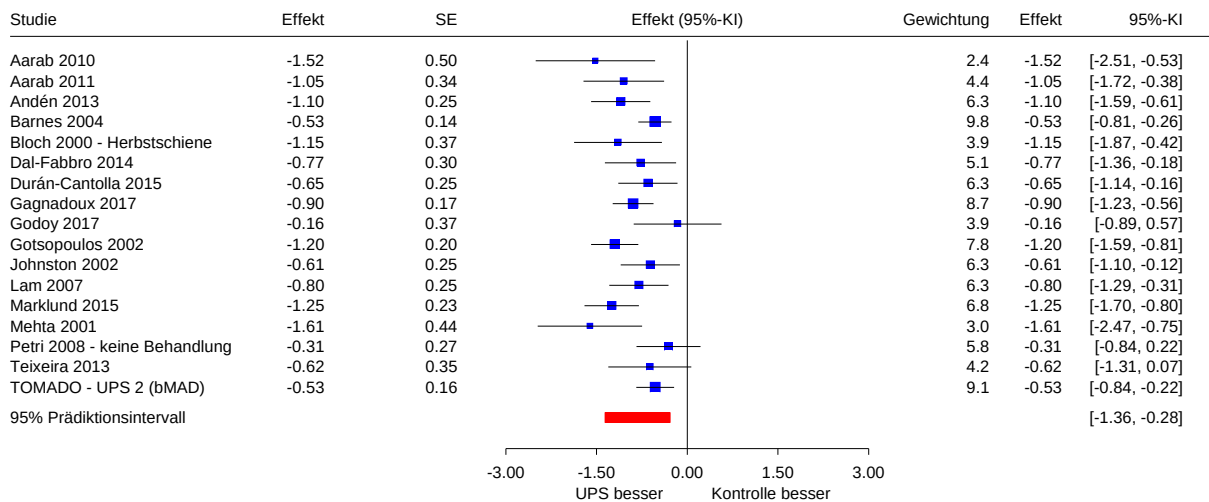


Abbildung 35: AHI; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 1)

Tabelle 52: Ergebnisse zum Endpunkt ODI (Fragestellung 1)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)      | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |                  | Werte<br>Studienende |                   | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                               |                    |
|-------------------------------------------------|----------------|------------------------|------------------|----------------------|-------------------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|
|                                                 |                | MW                     | SD               | MW                   | SD                | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]                     | p-Wert             |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                       |                |                        |                  |                      |                   |                                            |       |                               |                               |                    |
| UPS vs. keine Behandlung bzw. Placebobehandlung |                |                        |                  |                      |                   |                                            |       |                               |                               |                    |
| ODI                                             |                |                        |                  |                      |                   |                                            |       |                               |                               |                    |
| Gagnadoux 2017 (Parallel)                       |                |                        |                  |                      |                   |                                            |       |                               |                               |                    |
| 2 Monate                                        |                |                        |                  |                      |                   |                                            |       |                               |                               |                    |
| UPS                                             | 75             | 29,2                   | 17,6             | 15,6                 | 11,4              | k. A.                                      | k. A. | -10,8 <sup>b</sup>            | [-16,2;<br>-5,4]              | < 0,001            |
| Placebo (Oberkie-<br>ferteil der Schiene)       | 75             | 29,2                   | 17,6             | 27,4                 | 17,2              | k. A.                                      | k. A. |                               |                               |                    |
| Johnston 2002 (Cross-over)                      |                |                        |                  |                      |                   |                                            |       |                               |                               |                    |
| 4–6 Wochen                                      |                |                        |                  |                      |                   |                                            |       |                               |                               |                    |
| UPS                                             | 20             | 30,69                  | 18,82            | 21,08                | 19,82             | k. A.                                      | k. A. | 10,12                         | [4,35;<br>15,89] <sup>c</sup> | 0,002              |
| Placebo<br>(Oberkieferteil,<br>andere Schiene)  | 20             |                        |                  | 31,21                | 18,22             | k. A.                                      | k. A. |                               |                               |                    |
| Sjöholm 1994 <sup>d</sup> (Cross-over)          |                |                        |                  |                      |                   |                                            |       |                               |                               |                    |
| 2 Monate                                        |                |                        |                  |                      |                   |                                            |       |                               |                               |                    |
| UPS                                             | 6              | 44,7                   | 8,4 <sup>e</sup> | 29,6                 | 6,4 <sup>e</sup>  | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.                         | 0,087 <sup>f</sup> |
| Placebo<br>(Oberkieferteil,<br>andere Schiene)  |                |                        |                  | 40,9                 | 11,4 <sup>e</sup> | k. A.                                      | k. A. |                               |                               |                    |

(Fortsetzung)



Tabelle 52: Ergebnisse zum Endpunkt ODI (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design) | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |     | Werte<br>Studienende |     | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich            |                              |                      |
|--------------------------------------------|----------------|------------------------|-----|----------------------|-----|--------------------------------------------|-------|------------------------------------------|------------------------------|----------------------|
|                                            |                | MW                     | SD  | MW                   | SD  | MW                                         | SD    | Differenz                                | [95 %-KI]                    | p-Wert               |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                  |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                                          |                              |                      |
| TOMADO (Cross-over)                        |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                                          |                              |                      |
| 6 Wochen                                   |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                                          |                              |                      |
| UPS 1 <sup>g</sup>                         | 81             | 9,8                    | 5,2 | 8,4                  | 8,5 | k. A.                                      | k. A. | 0,75 <sup>h</sup><br>(0,08) <sup>i</sup> | [0,60;<br>0,92] <sup>h</sup> | 0,007 <sup>h</sup>   |
| UPS 2 <sup>j</sup>                         | 81             | 9,8                    | 5,2 | 6,8                  | 6,8 | k. A.                                      | k. A. | 0,60 <sup>h</sup><br>(0,06) <sup>i</sup> | [0,50;<br>0,72] <sup>h</sup> | < 0,001 <sub>h</sub> |
| keine Behandlung <sup>k</sup>              | 81             | 9,8                    | 5,2 | 11,0                 | 8,4 | 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: Mittelwertdifferenz aus adjustiertem Vergleich zwischen den Gruppen; Adjustierung nach Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und AHI

c: Schätzmethode unklar

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).

e: Standardfehler des Mittelwerts

f: Test unklar, vermutlich aus einer Analyse mit 2-fachem Cross-over-Design mit einer Baseline-Messung als Kovariate.

g: Boil-and-Bite-Schiene (SleepPro 1), nicht adjustierbar (nicht titrierbar)

h: Koeffizient aus Poisson Mixed-effects model für die zufälligen Effekte; Vergleich mit keiner Behandlung

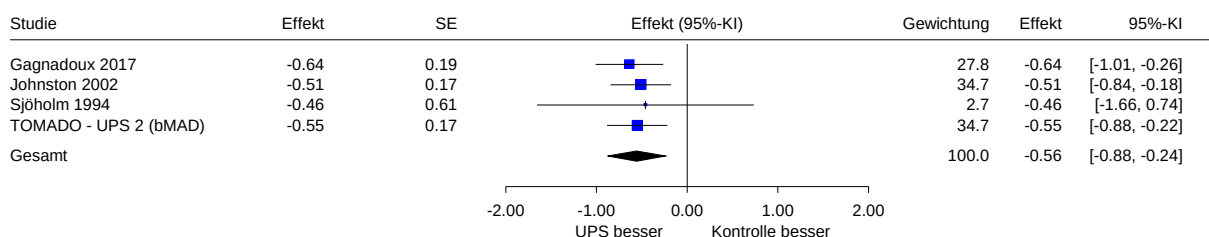
i: keine Angabe, Annahme Standardfehler

j: individuell hergestellte Schiene (bMAD), 2-teilig, aber sekundär verblockt

k: Interventionsdauer betrug nur 4 Wochen, da ohne 2-wöchige Eingewöhnungsphase

bMAD: Bespoke mandibular Advancement Device; 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

UPS vs. Kontrolle - Cross-over Studien ohne Berücksichtigung der Abhängigkeit ggf. unter Annahme einer Korrelation von 0  
 ODI Hedges g  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)



Heterogenität:  $Q=0.28$ ,  $df=3$ ,  $p=0.964$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z-Score=-5.57,  $p=0.011$ , Tau(Paule-Mandel)=0

Abbildung 36: 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 53: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten (Fragestellung 2)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie            | Studien-<br>design    | Patienten-<br>zahl (ran-<br>domisiert)<br>N | Inter-<br>vention | Vergleich                                                        | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung        | Inter-<br>ventions-<br>dauer                           | Relevante Endpunkte <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|-----------------------|---------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hoekema<br>2006   | parallel              | 103                                         | UPS               | CPAP                                                             | Niederlande<br>09/2002–08/2005 <sup>c</sup> | 2 Monate                                               | <b>primär:</b><br>ergänzend: AHI<br><b>sekundär:</b><br>Tagesschläfrigkeit (ESS)<br>gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)<br>Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ)<br>depressive Symptomatik und Angstsymptomatik (HADS)                                                                |
| Lam 2007          | parallel<br>(3-armig) | 101                                         | UPS               | CPAP<br>keine Behand-<br>lung (konser-<br>vative Maß-<br>nahmen) | China<br>k. A.                              | 10 Wochen                                              | Tagesschläfrigkeit (ESS)<br>gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)<br>Abbruch wegen UE<br>ergänzend: AHI                                                                                                                                                                                                                                    |
| Phillips<br>2013  | Cross-<br>over        | 126                                         | UPS               | CPAP                                                             | Australien<br>06/2007–12/2010               | 4–8 Wochen<br>Einge-<br>wöhnung,<br>dann je 1<br>Monat | <b>primär:</b><br>Blutdruck (mittlerer arterieller Druck)<br><b>sekundär:</b><br>Tagesschläfrigkeit (ESS)<br>kognitive Leistungsfähigkeit – Vigilanz (AusEd Driving Simulator)<br>gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)<br>Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (FOSQ)<br>ergänzend: AHI, ODI |
| Randerath<br>2002 | Cross-<br>over        | 20                                          | UPS               | CPAP                                                             | Deutschland<br>01/1999–12/1999              | je 6 Wochen                                            | ergänzend: AHI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Studien-<br>design | Patienten-<br>zahl (ran-<br>domisiert)<br>N | Inter-<br>vention | Vergleich | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung | Inter-<br>ventions-<br>dauer | Relevante Endpunkte <sup>a</sup>                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------|-------------------|-----------|--------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tan 2002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Cross-<br>over     | 24                                          | UPS               | nCPAP     | Großbritannien<br>k. A.              | je 2 Monate                  | Tagesschläfrigkeit (ESS)<br>Abbruch wegen UE<br>ergänzend: AHI                                                              |
| Yamamoto<br>2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Cross-<br>over     | 45                                          | UPS               | PAP       | Japan 08/2014–<br>09/2016            | 8 Wochen <sup>e</sup>        | <b>primär:</b><br>Verbesserung der endothelialen Funktion<br><b>sekundär:</b><br>Tagesschläfrigkeit (ESS)<br>ergänzend: 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.</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>e: einschließlich einer initialen Testperiode von 3–5 Wochen</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 54: 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"> <li>Personen mit OSA</li> <li>Alter &gt; 18 Jahre</li> <li>AHI 5–45/h</li> <li>ESS <math>\geq</math> 10</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq</math> 2 Symptome nach der American Academy of Sleep Medicine Task Force</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Atemwegs- oder Schlafstörungen, die nicht durch OSA bedingt sind</li> <li>BMI &gt; 40 kg/m<sup>2</sup></li> <li>Medikation, die den Schlaf oder die Atmung beeinflussen könnte</li> <li>Periodic limb movement disorder (periodische Bewegungsstörungen der Gliedmaßen)</li> <li>frühere Behandlung mit CPAP oder UPS</li> <li>reversible morphologische Fehlbildungen der oberen Atemwege (z. B. vergrößerte Tonsillen)</li> <li>andere Krankheiten wie z. B. psychiatrische Störungen</li> <li>temporomandibuläre Störungen</li> <li>unbehandelte parodontale Probleme</li> <li>Zahnschmerzen</li> <li>unzureichender Halt für das Tragen einer Schiene</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG (AHI)</li> <li>Erhebung relevanter Symptome</li> </ul>                             |
| Arya 2014     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter &gt; 21 Jahre bis &lt; 65 Jahre</li> <li>leichte bis mittelgradige OSA</li> <li>diagnostizierte OSA</li> <li>adäquater nasaler Luftfluss</li> <li>Protrusionsfähigkeit <math>\geq</math> 0,7 cm</li> </ul>                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Einschränkung der nasalen Passage oder Allergie</li> <li>&gt; 1 fehlender Zahn pro Quadrant (ohne Berücksichtigung des 3. Molaren)</li> <li>temporomandibuläre Gelenksderkrankungen</li> <li>eingeschränkte Mundöffnung oder Kaumuskelbeteiligung</li> <li>starker Kariesbefall oder parodontal geschädigtes Gebiss</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG</li> <li>Erhebung relevanter Symptome (Tagesschläfrigkeit, Schlafapnoe)</li> </ul> |
| Banhiran 2018 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>AHI <math>\geq</math> 5/h</li> <li>Sauerstoffsättigung von <math>\geq</math> 70 % gemäß PSG Level 1</li> </ul>                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>temporomandibuläre Dysfunktion</li> <li>schwere Parodontitis</li> <li>&lt; 3 unzureichende Zähne je Quadrant</li> <li>instabiler medizinischer Zustand wie z. B. kardiopulmonale Erkrankungen, Krebs, Demenz</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG (AHI)</li> </ul>                                                                   |

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie          | Wesentliche Einschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                 | Wesentliche Ausschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA         |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Barnes 2004     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter &gt; 18 Jahre<sup>a</sup></li> <li>AHI 5–30/h gemäß Übernacht-PSG<sup>a</sup></li> <li>gesundes und ausreichendes Gebiss, um die Schiene tragen zu können</li> </ul>                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 2 Zähne jeweils im Ober- und Unterkiefer rechts und links</li> <li>minimale Sauerstoffsättigung &lt; 75 % in der REM- und &lt; 80 % in der NREM-Schlafphase</li> <li>klinisch relevante Begleiterkrankungen wie z. B. Diabetes, instabile ischämische Herzkrankheit<sup>a</sup></li> <li>zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schädel-Hirn-Trauma mit Bewusstseinsverlust &gt; 15 min, psychiatrische Erkrankungen oder Substanzmissbrauch in der Vergangenheit<sup>a</sup></li> <li>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<sup>a</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG (AHI)</li> </ul> |
| Dal-Fabbro 2014 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter 25 bis 65 Jahre</li> <li>mittelgradige bis schwere OSA (klinische Kriterien erfüllt und AHI ≥ 20/h)</li> <li>BMI &lt; 35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>Bezahnung in gutem Zustand</li> <li>Unterkieferprotrusion um mindestens 7 mm möglich</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>parodontale Erkrankungen</li> <li>schwerwiegende temporomandibuläre Dysfunktion</li> <li>andere Schlafstörungen</li> <li>Störungen, die einer CPAP-Nutzung entgegenstehen</li> <li>Alkohol- oder Drogenabusus</li> <li>frühere Behandlung der OSA</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG (AHI)</li> </ul> |
| El-Solh 2017    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Veteranen zwischen 18 und 70 Jahren</li> <li>etablierte Diagnose eines posttraumatischen Stresssyndroms</li> <li>bestätigte OSA mit AHI ≥ 5/h</li> </ul>                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>zentrale Apnoe (zentrale Apnoe/Hypopnoe &gt; 50 % aller respiratorischen Ereignisse)</li> <li>existierende Narkolepsie</li> <li>instabiler medizinischer oder psychiatrischer Zustand</li> <li>Bestehen einer Kiefergelenkserkrankung</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG (AHI)</li> </ul> |
| Engleman 2002   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter 18 bis 70 Jahre</li> <li>AHI ≥ 5/h</li> <li>≥ 2 Symptome einer OSA wie Schläfrigkeit (ESS ≥ 8 oder Schläfrigkeit während des Autofahrens)</li> </ul>                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 4 Zähne in einem Zahnbogen</li> <li>existierende Narkolepsie</li> <li>periodische Beinbewegungen &gt; 10/h</li> <li>grundlegende Erkrankung</li> <li>Schichtarbeit</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>k. A.</li> </ul>     |

(Fortsetzung)



Tabelle 54: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie         | Wesentliche Einschlusskriterien                                                                                                                                                                            | Wesentliche Ausschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA                                               |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ferguson 1996  | <ul style="list-style-type: none"> <li>leichte bis mittelgradige OSA (AHI 15–50/h)</li> <li>≥ 10 Zähne je Zahnbogen</li> </ul>                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>k. A.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG (AHI)</li> </ul>                                       |
| Ferguson 1997  | <ul style="list-style-type: none"> <li>leichte bis mittelgradige OSA (AHI 15–55/h Schlaf während der diagnostischen PSG)</li> <li>≥ 10 Zähne vorhanden jeweils im Oberkiefer und im Unterkiefer</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>k. A.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG (AHI)</li> </ul>                                       |
| Gagnadoux 2009 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter 18 bis 70 Jahre</li> <li>neu diagnostizierte OSA (AHI 10–60/h)</li> <li>≥ 2 Symptome einer OSA wie Schnarchen, bemerkte Apnoen, Tagesschläfrigkeit</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>frühere Behandlung der OSA</li> <li>BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>andere begleitende Schlafstörung</li> <li>inadäquate Zahnstruktur oder Kiefergelenkserkrankung, die einer UPS entgegensteht</li> <li>instabile medizinische Erkrankung</li> <li>schwere Schläfrigkeit, die zu einer Eigen- oder Fremdgefährdung führen kann</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG (AHI)</li> <li>Erhebung relevanter Symptome</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 54: 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"> <li>▪ Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>▪ AHI <math>\geq 5/h</math></li> <li>▪ für Patientinnen und Patienten mit schwerer behandlungsbedürftiger OSA (AHI <math>&gt; 30/h</math>): keine eindeutige Indikation für CPAP (z. B. hohes Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall, Vorhofflimmern, therapieresistente Hypertonie, Herzinsuffizienz)</li> <li>▪ Symptome einer OSA und Leidensdruck infolge eines nicht erholsamen Schlafes</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Drogenmissbrauch</li> <li>▪ potenziell den Schlaf beeinflussende Medikamente</li> <li>▪ andere Schlafstörungen als OSA</li> <li>▪ frühere medikamentöse Therapie der OSA</li> <li>▪ frühere PAP-Therapie</li> <li>▪ frühere Rachenoperation zur Therapie der OSA (UPPP, laserassistierte Uvulopalatoplastik, Radiofrequenz-Therapie)</li> <li>▪ kurz vor oder während der Studie aufgetretene psychische oder neurologische Krankheiten mit potenziellem Einfluss auf die Compliance</li> <li>▪ Vorhofflimmern</li> <li>▪ Medikation mit potenziellem Einfluss auf die Herzrate</li> <li>▪ kranio-mandibuläre Dysfunktion mit eingeschränkter Beweglichkeit des Unterkiefers (insbesondere eingeschränkte Protrusion)</li> <li>▪ akute und subakute Erforderlichkeit einer zahnärztlichen Behandlung (z. B. Kariesbehandlung)</li> <li>▪ <math>&lt; 8</math> stabile natürliche Zähne pro Kiefer (Periotest-Wert pro Zahn <math>&lt; 20</math>)</li> <li>▪ akute parodontale Erkrankungen</li> <li>▪ anteriorer Kreuzbiss</li> <li>▪ seit weniger als 6 Monaten in kieferorthopädischer Retentionsbehandlung und Abbruch oder Unterbrechung der Therapie für über 1 Woche</li> <li>▪ Teilnahme an einer Arzneimittelstudie bis zu 4 Wochen vor Rekrutierung</li> <li>▪ periodische Beinbewegungen im Schlaf (Periodic limb movement disorder) oder andere relevante Bewegungsstörungen</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ambulantes Schlafapnoe-Monitoring und nach Einschluss PSG (AHI)</li> <li>▪ auf Schlafstörungen bezogene Anamnese</li> <li>▪ Erhebung relevanter Symptome (Tagesschläfrigkeit, Schlafqualität)</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie       | Wesentliche Einschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Wesentliche Ausschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA                                                                                              |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hoekema 2006 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter &gt; 20 Jahre</li> <li>▪ AHI <math>\geq</math> 5/h in Kombination mit:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ übermäßige Tagesschläfrigkeit (die nicht besser durch andere Faktoren erklärt werden kann) oder</li> <li>▫ <math>\geq</math> 2 der folgenden Symptome (die nicht besser durch andere Faktoren erklärt werden können):                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erstickungs-symptome oder Schnappatmung während des Schlafs</li> <li>- häufiges Aufwachen</li> <li>- nicht erholsamer Schlaf</li> <li>- Fatigue</li> <li>- beeinträchtigte Konzentration</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ parodontale Erkrankungen oder Karies</li> <li>▪ kranio-mandibuläre Gelenkerkrankungen einschließlich schweren Bruxismus</li> <li>▪ Einschränkungen beim Öffnen des Mundes (&lt; 25 mm) oder bei der Vorverlagerung des Unterkiefers (&lt; 5 mm)</li> <li>▪ teilweise oder vollständige Zahnlosigkeit (&lt; 8 Zähne im Ober- oder Unterkiefer)</li> <li>▪ vorherige Behandlung der OSA (CPAP, UPS, UPPP)</li> <li>▪ behandlungsbedürftige morphologische Fehlbildungen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ beeinträchtigte Nasenwege</li> <li>▫ vergrößerte Mandeln</li> <li>▫ Neubildungen in den oberen Atemwegen oder in der Lunge</li> <li>▫ Auffälligkeiten an den Weichteilen der oberen Atemwege</li> <li>▫ kraniofaziale Fehlbildungen</li> </ul> </li> <li>▪ endokrine Störungen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Hypothyreose</li> <li>▫ Akromegalie</li> <li>▫ Hypophysenadenom</li> </ul> </li> <li>▪ Vorgeschichte schwerer Herz- oder Lungenerkrankungen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Ateminsuffizienz tagsüber</li> <li>▫ schwere COPD (Tiffeneau Index &lt; 40 %)</li> <li>▫ Herzinsuffizienz</li> <li>▫ Koronarerkrankung</li> <li>▫ schwere Herzrhythmusstörungen</li> </ul> </li> <li>▪ mittelgradige oder schwere periodische Beinbewegungen (Periodic Limb Movement Index &gt; 25)</li> <li>▪ Unfähigkeit zur Einwilligung aufgrund einer geistigen Behinderung oder psychischen Erkrankung wie z. B. Depression oder Schizophrenie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSG (AHI)</li> <li>▪ Erhebung relevanter Symptome (s. Einschlusskriterien der linken Spalte)</li> </ul> |
| Lam 2007     | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AHI <math>\geq</math> 5–40/h</li> <li>▪ ESS &gt; 9 bei Patientinnen und Patienten mit AHI 5–20/h</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schläfrigkeit, die ein Risiko für die Patientin oder den Patienten oder andere darstellt</li> <li>▪ instabile medizinische Erkrankungen</li> <li>▪ zusätzlich zur OSA weitere Schlafstörungen</li> <li>▪ vorherige chirurgische Eingriffe an den oberen Atemwegen (außer wegen nasaler Probleme)</li> <li>▪ Schwangerschaft</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSG (AHI)</li> <li>▪ Erhebung des ESS</li> </ul>                                                        |

(Fortsetzung)

Tabelle 54: 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"> <li>Alter <math>\geq 20</math> Jahre</li> <li>neu diagnostizierte OSA (AHI <math>&gt; 10/h</math>)</li> <li><math>\geq 2</math> der folgenden OSA Symptome               <ul style="list-style-type: none"> <li>Schnarchen</li> <li>Schlafunterbrechungen</li> <li>bestätigte Apnoe</li> <li>Tagesschläfrigkeit</li> </ul> </li> <li>mittelgradige bis schwere OSA</li> </ul>                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>vorangegangene Therapie für OSA</li> <li>Notwendigkeit einer sofortigen OSA Therapie aufgrund ärztlicher Empfehlung</li> <li>zentrale Schlafapnoe</li> <li>begleitende Schlafstörung</li> <li>regelmäßiger Schlafmittelgebrauch</li> <li>begleitende Lungen- oder psychiatrische Erkrankung</li> <li>Kontraindikationen für eine Therapie durch intraorale Geräte wie parodontale Erkrankung oder unzureichender Zahnbestand</li> </ul>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG (AHI)</li> <li>Erhebung relevanter Symptome</li> </ul>                                                                                                                                                         |
| Randerath 2002 | <ul style="list-style-type: none"> <li>AHI 5–30/h</li> <li>klinische Symptome einer OSA</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>AHI <math>&gt; 30/h</math></li> <li>Kiefergelenkerkrankungen</li> <li>Bruxismus</li> <li>Lücken im Zahnapparat, die eine Anpassung der Schiene ausschließen</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>2 diagnostische PSG, um sicherzustellen, dass bei beträchtlicher Nacht-zu-Nacht-Variabilität nur Personen mit einem AHI <math>\leq 30/h</math> aufgenommen wurden</li> <li>Erhebung relevanter Symptome</li> </ul> |
| Tan 2002       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter <math>&gt; 18</math> Jahre</li> <li>leichte bis mittelgradige OSA (AHI <math>&lt; 50/h</math>)</li> <li>ausreichender Gebiss- und Parodontalstatus zur Schienenretention</li> <li>keine temporomandibuläre Gelenkdysfunktion</li> <li>keine medizinischen Kontraindikationen</li> <li>Fähigkeit, die Schlafklinik und das Schlaflabor aufzusuchen, wie es für die Studie erforderlich ist</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>erhebliche Herzerkrankungen wie Herzinfarkt in den letzten 3 Jahren, Angina, nicht eingestellter Bluthochdruck</li> <li>begleitende COPD</li> <li>regelmäßige Einnahme von Schlafmitteln</li> <li>Epilepsie</li> <li>unzureichender Zustand des Gebisses</li> <li>arterielle Sauerstoffsättigung <math>&lt; 60\%</math> während der initialen Übernacht-Schlafstudie</li> <li>Unvermögen aufgrund von Sprachschwierigkeiten, den Zweck der Studie zu verstehen</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSG (AHI)</li> </ul>                                                                                                                                                                                               |

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Wesentliche Einschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Wesentliche Ausschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Durchgeführte Diagnostik zur Feststellung einer OSA           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Yama-moto 2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt; 20 Jahre</li> <li>▪ OSA-Diagnose</li> <li>▪ AHI 20–40</li> <li>▪ Tendenz des Schlafens auf dem Rücken</li> <li>▪ Vorliegen von mindestens 2 der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nächtliche Dyspnoe, fragmentierter Schlaf, nicht erholsamer Schlaf, exzessive Tagesschläfrigkeit</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorgeschichte einer OSA-Therapie</li> <li>▪ unmittelbare Behandlungsbedürftigkeit der OSA</li> <li>▪ zentrale Schlafapnoe (zentraler AI &gt; 5)</li> <li>▪ Insomnie oder Hypersomnie anderer Genese wie psychosomatische Insomnie, primäre Hypersomnie, Narkolepsie, wiederkehrende Hypersomnie, idiopathische Hypersomnie</li> <li>▪ COPD</li> <li>▪ psychologische Erkrankungen</li> <li>▪ zahnmedizinisch bedingte UPS-Kontraindikation</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSG (AHI)</li> </ul> |
| <p>a: Die Informationen entstammen der folgenden Studie, auf die bei Barnes 2004 hinsichtlich der Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien verwiesen wird: Barnes 2002 [144].</p> <p>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</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                               |

Tabelle 55: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2)

| Studie<br>Gruppe                                          | N   | Alter<br>[Jahre]<br>MW (SD) | Geschlecht<br>[w / m]<br>%              | Schweregrad der<br>OSA gemäß AHI<br>MW (SD) | Studien-<br>abbrucher<br>n (%)                                                    |
|-----------------------------------------------------------|-----|-----------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Aarab 2011                                                |     |                             |                                         |                                             |                                                                                   |
| UPS                                                       | 21  | 50 (9)                      | 19 <sup>a</sup> / 81 <sup>a</sup>       | 22,1 (10,8)                                 | 4(19 <sup>a</sup> )                                                               |
| nCPAP                                                     | 22  | 54 (10)                     | 32 <sup>a</sup> / 68 <sup>a</sup>       | 20,9 (9,8)                                  | 6 (27 <sup>a</sup> )                                                              |
| Placebo (Gaumenplatte)                                    | 21  | 51 (10)                     | 29 <sup>a</sup> / 71 <sup>a</sup>       | 20,1 (8,7)                                  | 2 (10 <sup>a</sup> )                                                              |
| Arya 2014                                                 |     |                             |                                         |                                             |                                                                                   |
| UPS                                                       | 16  | 50 (8)                      | 19 / 81                                 | k. A.                                       | 0 (0)                                                                             |
| CPAP                                                      | 16  | 52 (7)                      |                                         | k. A.                                       | 0 (0)                                                                             |
| Banhiran 2018                                             |     |                             |                                         |                                             |                                                                                   |
| Behandlungssequenz CPAP / UPS                             | 25  | 47 (11 <sup>b</sup> )       | 48 <sup>a</sup> / 52 <sup>a</sup>       | 39,0 (27,7)                                 | UPS-<br>Gruppe:<br>7 (28)<br>CPAP-<br>Gruppe:<br>0 (0)                            |
| Behandlungssequenz UPS / CPAP                             | 25  | 52 (10 <sup>b</sup> )       | 44 <sup>a</sup> / 56 <sup>a</sup>       | 39,3 (23,4)                                 |                                                                                   |
| Barnes 2004                                               |     |                             |                                         |                                             |                                                                                   |
| alle Behandlungssequenzen                                 | 114 | 47 (1)                      | 20 / 80                                 | 21,3 (1,3 <sup>c</sup> )                    | 34 (30 <sup>a</sup> )                                                             |
| Dal-Fabbro 2014                                           |     |                             |                                         |                                             |                                                                                   |
| UPS                                                       | 39  | 47 (9) <sup>d</sup>         | 17 <sup>a, d</sup> / 83 <sup>a, d</sup> | 42,3 (4,5 <sup>c</sup> ) <sup>d</sup>       | 10 (26)                                                                           |
| CPAP                                                      |     |                             |                                         |                                             |                                                                                   |
| Placebo (Unterkieferteil der Schiene)                     |     |                             |                                         |                                             |                                                                                   |
| El-Solh 2017                                              |     |                             |                                         |                                             |                                                                                   |
| UPS                                                       | 42  | 53 (12) <sup>e</sup>        | 14 / 86 <sup>e</sup>                    | 34,7 (29,7) <sup>e</sup>                    | 3 (7 <sup>a</sup> )                                                               |
| CPAP                                                      |     |                             |                                         |                                             | 4 (10 <sup>a</sup> )                                                              |
| Engleman 2002                                             |     |                             |                                         |                                             |                                                                                   |
| Behandlungssequenz UPS / CPAP                             | 25  | 46 (9) <sup>f</sup>         | 25 <sup>a, f</sup> / 75 <sup>a, f</sup> | 31 (26) <sup>f</sup>                        | UPS-<br>Gruppe:<br>1 (4 <sup>a</sup> )<br>CPAP-<br>Gruppe:<br>2 (8 <sup>a</sup> ) |
| Behandlungssequenz CPAP / UPS                             | 26  |                             |                                         |                                             |                                                                                   |
| Ferguson 1996                                             |     |                             |                                         |                                             |                                                                                   |
| beide Behandlungssequenzen<br>(UPS / nCPAP & nCPAP / UPS) | 27  | 46 (11)                     | 11 <sup>a</sup> / 89 <sup>a</sup>       | 24,5 <sup>g</sup> (8,8 <sup>g</sup> )       | 2 (7 <sup>a</sup> )                                                               |
| Ferguson 1997                                             |     |                             |                                         |                                             |                                                                                   |
| UPS                                                       | 24  | 44 (11)                     | 21 <sup>a</sup> / 79 <sup>a</sup>       | 25,3 (15,0)                                 | 4 (17 <sup>a</sup> )                                                              |
| nCPAP                                                     |     |                             |                                         | 23,5 (16,5)                                 |                                                                                   |
| Gagnadoux 2009                                            |     |                             |                                         |                                             |                                                                                   |
| Behandlungssequenz UPS / CPAP                             | 30  | 50 (9)                      | 22 / 78 <sup>a</sup>                    | 34,2 (13,0)                                 | 2 (3 <sup>a</sup> )                                                               |
| Behandlungssequenz CPAP / UPS                             | 29  |                             |                                         |                                             | 1 (2 <sup>a</sup> )                                                               |

(Fortsetzung)

Tabelle 55: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie<br>Gruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | N   | Alter<br>[Jahre]<br>MW (SD) | Geschlecht<br>[w / m]<br>%              | Schweregrad der<br>OSA gemäß AHI<br>MW (SD) | Studien-<br>abbrecher<br>n (%) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Glos 2016</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |                             |                                         |                                             |                                |
| beide Behandlungssequenzen<br>(UPS / CPAP & CPAP / UPS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 48  | 50 (12) <sup>h</sup>        | 18 <sup>a, h</sup> / 83 <sup>a, h</sup> | 28,5 (16,5) <sup>h</sup>                    | 8 (17 <sup>a</sup> )           |
| <b>Hoekema 2006</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                             |                                         |                                             |                                |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 51  | 49 (10)                     | 16 <sup>a</sup> / 84 <sup>a</sup>       | 39 (31)                                     | 4 (8 <sup>a</sup> )            |
| CPAP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 52  | 49 (10)                     | 6 <sup>a</sup> / 94 <sup>a</sup>        | 40 (28)                                     | 5 (10 <sup>a</sup> )           |
| <b>Lam 2007</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |                             |                                         |                                             |                                |
| UPS + konservative Maßnahmen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 34  | 45 (2 <sup>c</sup> )        | 24 <sup>a</sup> / 76                    | 20,9 (1,7 <sup>c</sup> )                    | 4 (12 <sup>a</sup> )           |
| CPAP + konservative Maßnahmen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 34  | 45 (1 <sup>c</sup> )        | 21 <sup>a</sup> / 79                    | 23,8 (1,9 <sup>c</sup> )                    | 1 (3 <sup>a</sup> )            |
| konservative Maßnahmen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 33  | 47 (2 <sup>c</sup> )        | 21 <sup>a</sup> / 79                    | 19,3 (1,9 <sup>b</sup> )                    | 5 (15 <sup>a</sup> )           |
| <b>Phillips 2013</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |                             |                                         |                                             |                                |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 126 | 50 (11)                     | 19 <sup>a</sup> / 81                    | 25,6 (12,3)                                 | 14 (14)                        |
| CPAP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |                             |                                         |                                             |                                |
| <b>Randerath 2002</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |                             |                                         |                                             |                                |
| beide Behandlungssequenzen<br>(CPAP / UPS & UPS / CPAP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 20  | 57 (10)                     | 20 <sup>a</sup> / 80 <sup>a</sup>       | 17,5 (7,7)                                  | 0 (0)                          |
| <b>Tan 2002</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |                             |                                         |                                             |                                |
| beide Behandlungssequenzen<br>(UPS / nCPAP & nCPAP / UPS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 24  | 60 (10)                     | 17 <sup>a</sup> / 83 <sup>a</sup>       | 22,2 (9,6)                                  | 3 (13 <sup>a</sup> )           |
| <b>Yamamoto 2019</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |                             |                                         |                                             |                                |
| Behandlungssequenz UPS / CPAP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 22  | 57,6 (11,8) <sup>i</sup>    | 28 / 72 <sup>i</sup>                    | 28,6 (6,1) <sup>i</sup>                     | 4 (18,2 <sup>a</sup> )         |
| Behandlungssequenz CPAP / UPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 23  | 52,8 (12,3) <sup>j</sup>    | 23 / 77 <sup>j</sup>                    | 28,5 (5,0) <sup>j</sup>                     | 1 (4,3 <sup>a</sup> )          |
| a: eigene Berechnung<br>b: Varianzmaß unklar<br>c: Standardfehler<br>d: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen (N = 29).<br>e: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen (N = 35).<br>f: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen (N = 48).<br>g: Die Angaben gelten für den Zeitpunkt des Studieneinschlusses.<br>h: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen (N = 40).<br>i: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen (N = 18).<br>j: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen (N = 22).<br>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 |     |                             |                                         |                                             |                                |

Tabelle 56: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

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

(Fortsetzung)



Tabelle 56: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie          | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Vergleich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie:</b> Unterweisung</li> <li>▪ <b>Protrusion:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bissnahme mittels George-Messlehre in habitueller Okklusion und maximal möglicher Protrusion durch Studienzahnärztin oder Studienzahnarzt</li> <li>▫ Titration: inkrementell zunehmende Protrusion des Unterkiefers in wöchentlichen Intervallen durch die Studienzahnärztin oder den Studienzahnarzt bis zum maximalen Protrusionsgrad, der von den Patientinnen und Patienten noch toleriert wurde</li> <li>▫ Sobald die maximal komfortable Protrusion erreicht war, wurde die Schraube versiegelt, der Grad der Protrusion gemessen und die Behandlung begonnen.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Erreichter Protrusionsgrad:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 10,3 (0,3) mm (MW [Standardfehler]), Spannweite: 1–13 mm</li> <li>▫ 77 % der Patientinnen und Patienten erreichten mindestens 70 % der maximalen Protrusion.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Protrusionsintervall:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Titrationsperiode:</b> ja (1–4 Wochen)</li> </ul> | <p><b>Placebo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 Monate Behandlung</li> <li>▪ 2 Wochen Wash-out zwischen den Interventionen</li> <li>▪ Art der Therapie: Laktose-Tablette</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Dal-Fabbro 2014 | <p><b>UPS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zahnuntersuchung und Eingewöhnung 2–3 Monate.</li> <li>▪ Wash-out zwischen den Interventionen</li> <li>▪ <b>Art der Schiene:</b> 2-teilig, Verbindung mittels 2 verstellbarer Expander, leichte Lateralbewegungen und Mundöffnung möglich</li> <li>▪ <b>Schienensystem:</b> Brasilianische Dentialschiene (BRD)</li> <li>▪ <b>Herstellung:</b> individuell gefertigt</li> <li>▪ <b>Material:</b> Acryl</li> <li>▪ <b>Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Protrusion:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Erreichter Protrusionsgrad:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Protrusionsintervall:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Titrationsperiode:</b> ja, 2–3 Monate</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p><b>PAP-Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 Monat Behandlung</li> <li>▪ Wash-out zwischen den Interventionen</li> <li>▪ <b>Art der PAP-Therapie:</b> CPAP</li> <li>▪ <b>Gerät:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ REMstar Plus, (Respironics Inc., Murrysville, USA) erlaubt eine Druckvarianz</li> <li>▫ zwischen 4 und 20 cm H<sub>2</sub>O</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Hersteller:</b> ResMed Limited, Sydney, Australien</li> <li>▪ <b>Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Titration:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Titrationsperiode:</b> Gerät erhöht nach 20 Minuten graduell den Druck bis zum Erreichen des idealen Drucks.</li> <li>▪ <b>Einstellbares Druckniveau:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Eingestelltes Druckniveau:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Maskentypus:</b> k. A.</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie       | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Vergleich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Inaktive Schiene:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zahnuntersuchung und Eingewöhnung 2-3 Monate.</li> <li>▪ Wash-out zwischen den Interventionen</li> <li>▪ Art der Schiene: Nur Unterkieferteil der UPS</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| El-Solh 2017 | <b>UPS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4 Wochen Akklimatisierung für beide Interventionen</li> <li>▪ 2 Wochen Wash-out vor 1. Intervention</li> <li>▪ 1 Woche Wash-out zwischen den Interventionen</li> <li>▪ <b>Art der Schiene:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ k. A., aber Titration lässt auf 2-teilige Schiene schließen; außerdem keine Erwähnung einer sekundären Verblockung</li> <li>▫ Schienensystem:</li> <li>▫ individuell hergestellt nach Alginat-Abdruck</li> <li>▫ volle Abdeckung der OK- und UK-Zahnkränze</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Material:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie:</b> Broschüre zur UPS-Therapie</li> <li>▪ <b>Protrusion:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Start der mandibulären Protrusion mit 75 % der maximalen Protrusion (entsprechend einer Protrusion von MW (SD) 10 (0,4) mm)</li> <li>▫ dann schrittweiser Vorschub bis zur maximalen komfortablen Protrusion bzw. bis zu einem maximalen subjektiven Effekt bezüglich Schnarchen, Schläfrigkeit und morgendlichen Kopfschmerzes (durch zahnärztliches Personal)</li> <li>▫ Verringerung der Protrusion bei einsetzenden Zahn- oder Kiefermuskelschmerzen oder ähnlichen Beschwerden</li> <li>▫ finale Adjustierung mithilfe PSG-Evaluation</li> </ul> </li> <li>▪ <b>erreichter Protrusionsgrad:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Titrationsperiode:</b> 4 Wochen</li> </ul> | <b>PAP-Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4 Wochen Akklimatisierung für beide Interventionen</li> <li>▪ 2 Wochen Wash-out vor 1. Intervention</li> <li>▪ 1 Woche Wash-out zwischen den Interventionen</li> <li>▪ Übernacht-PSG zu Beginn der PAP-Therapie zur Bestimmung des optimalen Atemwegsdrucks zur kompletten Ausschaltung der OSA</li> <li>▪ <b>Art der PAP-Therapie:</b> CPAP</li> <li>▪ <b>Gerät:</b> k. A.</li> <li>▪ Maskenwechsel möglich</li> <li>▪ Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie:</li> <li>▪ Unterweisung durch Atemtherapeut</li> <li>▪ Broschüre zur CPAP-Therapie</li> <li>▪ initiale Auswahl der Maske durch Atemtherapeut</li> <li>▪ <b>Titrationsperiode:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ während 1 Nacht im Schlaflabor</li> <li>▫ beginnend mit 4 cm H<sub>2</sub>O</li> <li>▫ inkrementeller Anstieg um 1 cm H<sub>2</sub>O alle 20 Minuten, bis Apnoe, Hypopnoe, Schnarchen und wiederkehrende Sauerstoffhämoglobinentsättigungen eliminiert waren, nicht aber Arousals</li> <li>▫ Einstellung des optimalen Drucks unter PSG, definierte Aufhebung der OSA bei AHI &lt; 5/h</li> </ul> </li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie        | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Vergleich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Engleman 2002 | <p><b>UPS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 8 Wochen Behandlung</li> <li>▪ <b>Art der Schiene:</b> randomisierte Zuteilung zu Schiene A (2-teilig, sekundär verblockt) oder Schiene B (1-teilig)</li> <li>▪ <b>Schienensystem:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ vertikale Bisshebung von 2–4 mm</li> <li>▫ 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)</li> <li>▫ Retention durch Unterschnitte</li> <li>▫ Schiene B war entsprechend den inneren Umrissen des vorderen Gaumenbogens und der Frontalzähne sowie unter Vorschub des Unterkiefers geformt (1MEDL).</li> <li>▫ Retention durch Adamsklammern</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Herstellung:</b> individuelle Anfertigung</li> <li>▪ <b>Material:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Schiene A: Kombiplast hart/weich (Dreve, Frankfurt, Deutschland), bestehend aus Ethylenmethylacrylat/Polystyren</li> <li>▫ Schiene B: zweilagiges, weniger flexibles 1MEDL-Laminat</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Protrusion:</b> mandibuläre Protrusion mit 80 % der maximalen Protrusion, die noch als komfortabel empfunden wurde</li> <li>▪ <b>Erreichter Protrusionsgrad:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Protrusionsintervall:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Titrationperiode:</b> während der gesamten Behandlungsdauer von 8 Wochen</li> </ul> | <p><b>PAP-Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übernacht-Titration zu Baseline</li> <li>▪ 8 Wochen Behandlung</li> <li>▪ <b>Art der PAP-Therapie:</b> CPAP</li> <li>▪ <b>Geräte &amp; Hersteller:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Titration:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Titrationperiode:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Übernacht-Titration zu Baseline</li> <li>▫ während der gesamten Behandlungsdauer von 8 Wochen</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Einstellbares Druckniveau:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Eingestelltes Druckniveau:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Maskentypus:</b> k. A.</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie        | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Vergleich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ferguson 1996 | <b>UPS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2-wöchige Wash-in Phase mit Homemonitoring</li> <li>▪ <b>Art der Schiene:</b> evtl. 2-teilig, nicht eindeutig zuzuordnen</li> <li>▪ <b>Schienensystem:</b></li> <li>▪ Snore-Guard (Hays Meade INC; Albuquerque; NM), Boil-and-Bite-Schiene</li> <li>▪ <b>Material:</b> k. A. <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <b>Protrusion: mandibuläre Protrusion</b><br/>3 mm weniger als maximal akzeptierte Protrusion</li> <li>▫ 7 mm vertikale Bisshebung</li> <li>▫ punktuelle Entlastung des Drucks auf Zähne und Zahnfleisch zur Steigerung des Tragekomforts</li> <li>▫ in einigen Fällen Anfügen von Material an Schiene, um genügende Retention zu gewährleisten</li> </ul> </li> <li>▪ <b>erreichter Protrusionsgrad:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Titrationperiode:</b> k. A.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>PAP-Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2-wöchige Wash-in Phase mit Homemonitoring</li> <li>▪ <b>Art der PAP-Therapie:</b> nCPAP</li> <li>▪ <b>Gerät:</b> „REMstar Choice“ Gerät oder „Tranquility Plus“ Gerät;</li> <li>▪ Atemwegszugangsgeräte (Masken?) nach eigener Patientenpräferenz;</li> <li>▪ <b>Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ kalter Luftbefeuchter, empfohlen, aber optional</li> <li>▫ Verwendung von intranasalen Kortikoiden und / oder anticholinergen Medikamenten, um nasale Symptome, die durch die nCPAP-Therapie ausgelöst wurden, zu lindern</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Titrationperiode:</b> Übernacht-PSG zu Beginn der PAP-Therapie zur Bestimmung des optimalen Atemwegsdrucks zur kompletten Ausschaltung der OSA</li> </ul>                                                                                                                                                                      |
| Ferguson 1997 | <b>UPS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2-wöchige Wash-in Phase</li> <li>▪ Baseline Monitoring zu Hause</li> <li>▪ <b>Art der Schiene:</b> 2-teilig</li> <li>▪ <b>Schienensystem:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ individuell hergestellt mit jeweils voller okklusaler Abdeckung der Zähne</li> <li>▫ Titanscharnier mit 5 Löchern, das eine kleine Lateralbewegung erlaubte</li> <li>▫ Freiraum zwischen den Zähnen zur besseren Atmung</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Material:</b> Methylmethacrylat</li> <li>▪ <b>Protrusion:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Start der mandibulären Protrusion mit 70 % der maximalen Protrusion</li> <li>▫ 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)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>erreichter Protrusionsgrad:</b> zusätzlich zu den initialen 70 % MW (SD): 1,8 (1,2) mm</li> <li>▪ <b>Titrationperiode:</b> innerhalb der nächsten 3 Monate</li> </ul> | <b>PAP-Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2-wöchige Wash-in Phase</li> <li>▪ Übernacht-PSG zu Beginn der PAP-Therapie zur Bestimmung des optimalen Atemwegsdrucks zur kompletten Ausschaltung der OSA</li> <li>▪ <b>Art der PAP-Therapie:</b> nCPAP</li> <li>▪ <b>Gerät:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ „REMstar Choice“ Gerät oder „Tranquility Plus“ Gerät;</li> <li>▫ Atemwegszugangsgeräte (Masken?) nach eigener Patientenpräferenz</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ kalter Luftbefeuchter, empfohlen, aber optional</li> <li>▫ Verwendung von intranasalen Kortikoiden und / oder anticholinergen Medikamenten, um nasale Symptome, die durch die nCPAP-Therapie ausgelöst wurden, zu lindern</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Titrationperiode:</b> Übernacht-PSG zu Beginn der PAP-Therapie zur Bestimmung des optimalen Atemwegsdrucks zur kompletten Ausschaltung der OSA</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie         | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Vergleich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gagnadoux 2009 | <b>UPS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 Monate UPS, dann 1 Woche Wash-out.</li> <li>▪ <b>Behandlungsdauer:</b> 2 Monate</li> <li>▪ <b>Art der Schiene:</b> 2-teilig, adjustierbar durch laterale Attachments in verschiedenen Größen</li> <li>▪ <b>Schienensystem:</b> AMC (Artech Medical, Pantin, Frankreich)</li> <li>▪ <b>Herstellung:</b> individuell gefertigt</li> <li>▪ <b>Material:</b> Acryl</li> <li>▪ <b>Protrusionsintervall:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Erreichter Protrusionsgrad:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Titrationperiode:</b> 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.</li> </ul> | <b>PAP-Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 Monate CPAP, dann 1 Woche Wash-out</li> <li>▪ <b>Behandlungsdauer:</b> 2 Monate</li> <li>▪ <b>Art der PAP-Therapie:</b> CPAP</li> <li>▪ <b>Gerät:</b> Sullivan S6 Elite (Resmed, Bella Vista, NSW, Australien)</li> <li>▪ <b>Titration:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Titrationperiode:</b> während der PSG, Druckerhöhung um 1 cm H<sub>2</sub>O, bis keine Symptome mehr auftraten</li> </ul>                                        |
| Glos 2016      | <b>UPS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Art der Schiene:</b> k. A., aber laut Herstellerangaben auf der Website [147] 2-teilig</li> <li>▪ <b>Schienensystem:</b> SomnoDent, Somnomed Europe AG, Zürich, Schweiz</li> <li>▪ <b>Herstellung:</b> individuelle Anfertigung</li> <li>▪ <b>Material:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Protrusionsintervall:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Erreichter Protrusionsgrad:</b> Zunächst Protrusion des Unterkiefers auf 70 % der maximal möglichen Unterkieferprotrusion; wenn nach erster Titrationsnacht der AHI <math>\geq 10</math>/Stunde betrug, erfolgte eine weitere Vorverlagerung um 10 % der maximal möglichen Unterkieferprotrusion.</li> <li>▪ <b>Titrationperiode:</b> ja (während der ersten 2 Studiennächte)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>PAP-Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Hersteller:</b> REMstar Pro, Philips Respironics, Murrysville, Pennsylvania, USA</li> <li>▪ <b>Titration:</b> manuelle Titration während der ersten 2 Studiennächte mit dem Ziel, Apnoen, Hypopnoen, Sauerstoffsättigung und atmungsbedingte Weckreaktionen zu beseitigen</li> <li>▪ <b>Einstellbares Druckniveau:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Eingestelltes Druckniveau:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Maskentypus:</b> k. A.</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie       | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Vergleich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hoekema 2006 | <p><b>UPS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 Jahre Behandlung</li> <li>▪ <b>Art der Schiene:</b> 2-teilig</li> <li>▪ <b>Schienensystem:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Thornton Adjustable Positioner type-1, Airway Management, Inc., Dallas, Texas, USA</li> <li>▫ nach unten gerichtete Protrusion des Unterkiefers</li> <li>▫ Konstantes vertikales Maß der Schiene</li> <li>▫ Eine an der Schiene vorne angebrachte Einstellschraube ermöglichte es, den mandibulären Vorschub in Stufen von 0,2 mm einzustellen.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Herstellung:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Material:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 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.</li> <li>▫ Die Patientinnen und Patienten wurden angewiesen, bei jeglichen Problemen die Klinik zu kontaktieren.</li> </ul> </li> </ul> | <p><b>PAP-Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 Jahre Behandlung</li> <li>▪ <b>Art der PAP-Therapie:</b> CPAP</li> <li>▪ <b>Geräte &amp; Hersteller:</b> Breas PV10, Mölnlycke, Schweden</li> <li>▪ <b>Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Unterweisung vor der Behandlung durch eine erfahrene Pflegefachkraft</li> <li>▫ 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.</li> <li>▫ Die Patientinnen und Patienten wurden angewiesen, bei jeglichen Problemen die Klinik zu kontaktieren.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Titration:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ initiale Titration zur Beseitigung aller Symptome während eines Mittagsschlafs</li> <li>▫ Betrag der AHI nach den ersten 8 Wochen <math>\geq 5</math>, wurde das Druckniveau von einer Ärztin oder einem Arzt um 1 oder 2 cm H<sub>2</sub>O erhöht, bis der AHI <math>&lt; 5</math> betrug oder eine weitere Titration der Patientin oder dem Patienten Unannehmlichkeiten verursachte.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Titrationperiode:</b> 8–12 Wochen</li> <li>▪ <b>einstellbares Druckniveau:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>eingestelltes Druckniveau:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Maskentypus:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Die Patientinnen und Patienten erhielten für die Phase der Titration eine passende Maske.</li> <li>▫ Nach der Titration wurden die Patientinnen und Patienten mit einem ähnlichen CPAP-Gerät ausgestattet.</li> </ul> </li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie   | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Vergleich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Protrusion:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Vor Beginn der Therapie wurde mit einer George-Messlehre (H Orthodontics, Michigan City, Indiana, USA) die maximale Protrusion bestimmt.</li> <li>▫ Die Protrusion und die Bisshebung wurden mit einer digitalen Messlehre, eingeteilt in Abständen von 0,01 mm, gemessen.</li> <li>▫ Innerhalb der ersten 2 Wochen wurde die mandibuläre Vorverlagerung mit 50 % der maximalen Protrusion eingestellt.</li> <li>▫ 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.</li> <li>▫ Betrug der AHI nach den ersten 8 Wochen <math>\geq 5</math>, 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.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Erreichter Protrusionsgrad:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Protrusionsintervall:</b> pro Nacht 0,2–0,4 mm (während der 6-wöchigen Titration durch die Patientinnen und Patienten)</li> <li>▪ <b>Titrationperiode:</b> 8–12 Wochen</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Lam 2007 | <p><b>UPS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 10 Wochen Behandlung</li> <li>▪ <b>Art der Schiene:</b> 1-teilig (funktioneller Aktivator)</li> <li>▪ <b>Schienensystem:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ modifizierte Harvold-Schiene</li> <li>▫ Freiraum zwischen den Zähnen zwecks angenehmeren Tragekomforts bei maximaler Vorverlagerung</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Herstellung:</b> individuelle Anfertigung durch einen Kieferorthopäden</li> <li>▪ <b>Material:</b> Acryl</li> <li>▪ <b>Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie:</b> konservative Maßnahmen (siehe 3. Behandlungsarm)</li> <li>▪ <b>Protrusion:</b> Adjustierung der Protrusion nicht möglich</li> <li>▪ <b>Erreichter Protrusionsgrad:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Protrusionsintervall:</b> nicht zutreffend</li> <li>▪ <b>Titrationperiode:</b> nicht zutreffend</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p><b>PAP-Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 10 Wochen Behandlung</li> <li>▪ <b>Art der PAP-Therapie:</b> CPAP</li> <li>▪ <b>Gerät:</b> ARIA LX</li> <li>▪ <b>Hersteller:</b> Respironics, Atlanta, Georgia, USA</li> <li>▪ <b>Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie:</b> konservative Maßnahmen (siehe 3. Behandlungsarm)</li> <li>▪ <b>Titration:</b> nicht zutreffend (voreingestelltes Druckniveau)</li> <li>▪ <b>Titrationperiode:</b> nicht zutreffend (voreingestelltes Druckniveau)</li> <li>▪ <b>einstellbares Druckniveau:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>eingestelltes Druckniveau:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Maskentypus:</b> k. A.</li> </ul> |

(Fortsetzung)



Tabelle 56: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie        | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Vergleich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ konservative Maßnahmen wie in Gruppe 3</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ konservative Maßnahmen wie in Gruppe 3</li> <li>▪ <b>konservative Maßnahmen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 10 Wochen Behandlung</li> <li>▪ Unterweisung in Maßnahmen zur Gewichtskontrolle und zur allgemeinen Schlafhygiene</li> <li>▪ Teilnahme der übergewichtigen Patientinnen und Patienten an einem Programm zur Gewichtsreduktion</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Phillips 2013 | <p><b>UPS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Eingewöhnungsphase</b> 4–6 Wochen in beide Geräte</li> <li>▪ <b>Art der Schiene:</b> 2-teilig, titrierbar</li> <li>▪ <b>Schienensystem:</b> Somnodent (SomnoMed Ltd., Sydney, Australia)</li> <li>▪ <b>Herstellung:</b> individuelle Anfertigung nach Abdrucknahme und Bissnahme bei einer Protrusion um 60 % der maximal möglichen Protrusion</li> <li>▪ während Akklimatisationsphase stufenweise zunehmende Protrusionseinstellung des Unterkiefers durch die Patientin oder den Patienten bis zur maximalen noch komfortablen Protrusion</li> <li>▪ Face-to-face und Telefonsupport während der Akklimatisationsperiode.</li> <li>▪ <b>Material:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Protrusion:</b> initial 60 % der maximalen Protrusion</li> <li>▪ <b>Erreichter Protrusionsgrad:</b> k. A., die Patienten stellen die Schiene selbst ein</li> <li>▪ <b>Titrationsperiode:</b> 4–6 Wochen</li> </ul> | <p><b>PAP-Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eingewöhnungsphase 4 – 6 Wochen in beide Geräte</li> <li>▪ <b>Hersteller:</b> ResMed Autoset S8 (ResMed, Bella Vista, Australien)</li> <li>▪ Instruktionen über den Gebrauch des CPAP-Gerätes durch geschulten Therapeuten</li> <li>▪ <b>Titration:</b> 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 produzierte wie eine Titration im Schlaflabor. Nachjustierung um 1–2 cm H<sub>2</sub>O, falls OSA weiterhin auftraten.</li> <li>▪ Face-to-face- und Telefonsupport während der Akklimatisationsperiode.</li> <li>▪ <b>einstellbares Druckniveau:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>eingestelltes Druckniveau:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Maskentypus:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Titrationsperiode:</b> 4–6 Wochen</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie         | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Vergleich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Randerath 2002 | <p><b>UPS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Schiene wurde während einer Übernacht-PSG getragen.</li> <li>anschließend 6 Wochen Behandlung</li> <li><b>Art der Schiene:</b> 2-teilig</li> <li><b>Schienensystem:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Intraoral Sleep Apnea Device (ISAD) (IST, Hinz, Herne, Deutschland)</li> <li>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.</li> <li>Die Führungsstangen bewirkten eine Vorverlagerung des Unterkiefers mit geringer vertikaler Bisshebung.</li> </ul> </li> <li><b>Herstellung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>individuelle Anfertigung</li> <li>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.</li> <li>Bei der Montage der Gipsmodelle in den Artikulator wurde die Protrusion auf ca. 2/3 der gemessenen maximalen Protrusion eingestellt.</li> </ul> </li> <li><b>Material:</b> Acryl</li> <li><b>Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie:</b> k. A.</li> <li><b>Protrusion:</b> Beibehaltung der initialen Protrusion von 66 % der maximalen Protrusion während der gesamten Behandlung</li> <li><b>erreichter Protrusionsgrad:</b> 66 % der maximalen Protrusion</li> <li><b>Protrusionsintervall:</b> nicht zutreffend</li> <li><b>Titrationperiode:</b> nicht zutreffend</li> </ul> | <p><b>PAP-Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Schiene wurde während einer Übernacht-PSG getragen.</li> <li>anschließend 6 Wochen Behandlung</li> <li><b>Art der PAP-Therapie:</b> nCPAP</li> <li><b>Geräte &amp; Hersteller:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Max II, MAP, Martinsried, Deutschland</li> <li>Somnotron, Weinmann, Hamburg, Deutschland</li> <li>Vector, Hoffrichter, Schwerin, Deutschland</li> </ul> </li> <li><b>Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie:</b> k. A.</li> <li><b>Titration:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>manuelle Titration</li> <li>Der Druck wurde schrittweise um 1 cm H<sub>2</sub>O/h erhöht, bis respiratorische Störungen minimiert und respiratorisch bedingte Arousals auf <math>\leq 5/h</math> reduziert waren.</li> </ul> </li> <li><b>Titrationperiode:</b> k. A.</li> <li><b>einstellbares Druckniveau:</b> k. A.</li> <li><b>eingestelltes Druckniveau:</b> 7,4 (0,9) cm H<sub>2</sub>O (MW [SD])</li> <li><b>Maskentypus:</b> k. A.</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie   | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Vergleich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tan 2002 | <p><b>UPS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 Monate Behandlung</li> <li>▪ 2 Wochen Wash-out zwischen den Interventionen</li> <li>▪ <b>Art der Schiene:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Die ersten 10 Patientinnen und Patienten wurden mit einer 1-teiligen weichen Schiene behandelt.</li> <li>▫ 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.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Schienensystem (1-teilige Schiene):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ maximal komfortable Protrusion ohne seitliche Abweichung und mit minimaler vertikaler Bisshebung beidseitig bukkal eingelassene Röhrchen zur Atmung</li> <li>▫ zwischen den oberen und unteren Schneidezähnen beidseitige Öffnungen zur nächtlichen Mundatmung</li> <li>▫ Eine Vorverlagerung des Unterkiefers war durch die Herstellung eines neuen Kieferabdrucks und eine Abänderung der Schiene möglich.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Schienensystem (2-teilige Schiene):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Silensor, Erkodent GmbH, Tuttlingen, Deutschland</li> <li>▫ 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.</li> <li>▫ Die Ausrichtung der Riemen bewirkte beim Öffnen des Mundes einen weiteren Vorschub des Unterkiefers, wodurch eine Beeinträchtigung des Atemwegs unterbunden wurde.</li> <li>▫ Der Grad der Protrusion ließ sich einfach mittels Austauschs der Riemen durch kürzere einstellen. Insgesamt lagen die Riemen in 4 unterschiedlichen Längen vor.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Herstellung:</b> Es wurden Abdrücke und ein laterales Röntgenbild vom Schädel angefertigt.</li> </ul> | <p><b>PAP-Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übernacht-PSG zu Beginn der PAP-Therapie zur Bestimmung des optimalen Atemwegsdrucks zur kompletten Ausschaltung der OSA</li> <li>▪ 2 Monate Behandlung</li> <li>▪ 2 Wochen Wash-out zwischen den Interventionen</li> <li>▪ <b>Art der PAP-Therapie:</b> nCPAP</li> <li>▪ <b>Geräte &amp; Hersteller:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ REM Star Choice, Respironics Inc., Medic-Aid, West Sussex, Großbritannien</li> <li>▫ Sullivan Elite, Resmed UK Ltd., Abingdon, Großbritannien</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Unterweisung vor der Behandlung</li> <li>▫ Die Patientinnen und Patienten wurden angewiesen, bei Problemen das Schlaflabor zu kontaktieren.</li> <li>▫ Routine-Termine im Schlaflabor nach 2 und 6 Wochen</li> <li>▫ Ein Kortikoid-haltiges Nasenspray wurde verschrieben, welches die Patientinnen und Patienten bei verstopfter Nase anwenden sollten.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Titration:</b> individuelle Titration</li> <li>▪ <b>Titrationsperiode:</b> während Übernacht-Schlafstudie</li> <li>▪ <b>einstellbares Druckniveau:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>eingestelltes Druckniveau:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Maskentypus:</b> Nasal-Maske</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie        | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Vergleich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Material (1-teilige Schiene):</b> eine aus weichem Material bestehende, vakuumgeformte, einfach und günstig zu produzierende Schiene, auf der 4 mm dicke Ethyl-Vinyl-Acetat-Zuschnitte angebracht wurden</li> <li>▪ <b>Material (2-teilige Schiene):</b> halbstarres Material</li> <li>▪ <b>Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Die Patientinnen und Patienten wurden angewiesen, bei unvorhersehbaren Problemen oder bei einer gebrochenen Schiene die Klinikärztin oder den Klinikarzt zu kontaktieren.</li> <li>▫ Klinik-Besuche nach 2 und 6 Wochen nach Behandlungsbeginn</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Protrusion (1-teilige Schiene):</b> initiale mandibuläre Protrusion mit 75 % der maximalen Protrusion</li> <li>▪ <b>Protrusion (2-teilige Schiene):</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Erreichter Protrusionsgrad:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Protrusionsintervall:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Titrationsperiode:</b> Jegliche Anpassungen der Schiene wurden 2 Wochen nach Behandlungsbeginn vorgenommen.</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Yamamoto 2019 | <p><b>UPS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Behandlungsdauer:</b> 8 Wochen, einschließlich initialer Testperiode</li> <li>▪ <b>Art der Schiene:</b> 2-teilig</li> <li>▪ <b>Schienensystem:</b> Somnodent (Somnomed Inc., Sydney, Australien)</li> <li>▪ <b>Herstellung:</b> individuelle Herstellung</li> <li>▪ <b>Material:</b> Acryl</li> <li>▪ <b>Maßnahmen im Rahmen der UPS-Therapie:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Protrusion:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>Erreichter Protrusionsgrad:</b> 75 % der maximal möglichen Protrusion</li> <li>▪ <b>Protrusionsintervall:</b> k. A.</li> <li>▪ <b>initiale Testperiode:</b> ca. 4 Wochen (3–5 Wochen)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><b>PAP-Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Behandlungsdauer:</b> 8 Wochen, einschließlich initialer Testperiode</li> <li>▪ <b>Art der PAP-Therapie:</b> CPAP</li> <li>▪ <b>Gerät:</b> Sleepmate S9 (Resmed, San Diego, CA, USA)</li> <li>▪ <b>Maßnahmen im Rahmen der PAP-Therapie:</b> Luftbefeuchter, falls benötigt</li> <li>▪ <b>initiale Testperiode:</b> ca. 4 Wochen (3–5 Wochen)</li> </ul> |

### A3.3.1.2 Angaben zur Operationalisierung extrahierter Endpunkte

In der folgenden Tabelle 57 werden die Operationalisierungen aller Endpunkte dargestellt, die in Fragestellung 2 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind und extrahiert wurden.

Tabelle 57: Operationalisierung von in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkten (Fragestellung 2)

| Studie        | Endpunkte                            |                |                    |                                            |                                                                                                                              |                        |                  |                     |                     |                            |                                       |                                                                                                |
|---------------|--------------------------------------|----------------|--------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | Mortalität                           | Morbidität     |                    |                                            |                                                                                                                              |                        |                  |                     |                     |                            | LQ                                    |                                                                                                |
|               | Gesamtmortalität/<br>Gesamtüberleben | Schlafqualität | Tagesschläfrigkeit | Kognitive Leistungsfähigkeit<br>(Vigilanz) | Kognitive Leistungsfähigkeit<br>(exekutive Funktionen)                                                                       | Depressive Symptomatik | Angstsymptomatik | Psychische Symptome | Somatische Symptome | Kardiovaskuläre Morbidität | Gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität | Aktivitäten des täglichen Lebens<br>sowie Teilhabe am beruflichen<br>und sozialen Leben (FOSQ) |
| Aarab 2011    | -                                    | -              | ESS                | -                                          | -                                                                                                                            | -                      | -                | SCL-90-R            | -                   | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| Arya 2014     | -                                    | BQ             | BQ                 | -                                          | -                                                                                                                            | -                      | -                | -                   | -                   | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| Banhiran 2018 | -                                    | -              | ESS                | -                                          | -                                                                                                                            | -                      | -                | -                   | -                   | -                          | -                                     | FOSQ                                                                                           |
| Barnes 2004   | -                                    | -              | ESS                | PVT                                        | Trail<br>Making<br>Test B<br><br>Zahlen-<br>spanne<br>rückwärts<br><br>FAS-Test /<br>COWAT<br><br>PASAT 1,2<br><br>PASAT 2,4 | BDI                    | -                | POMS                | -                   | -                          | SF-36                                 | FOSQ                                                                                           |

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Operationalisierung von in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkten (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie          | Endpunkte                            |                |                    |                                            |                                                        |                        |                  |                     |                     |                            |                                       |                                                                                                |
|-----------------|--------------------------------------|----------------|--------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------|------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | Mortalität                           | Morbidität     |                    |                                            |                                                        |                        |                  |                     |                     |                            | LQ                                    |                                                                                                |
|                 | Gesamtmortalität/<br>Gesamtüberleben | Schlafqualität | Tagesschläfrigkeit | Kognitive Leistungsfähigkeit<br>(Vigilanz) | Kognitive Leistungsfähigkeit<br>(exekutive Funktionen) | Depressive Symptomatik | Angstsymptomatik | Psychische Symptome | Somatische Symptome | Kardiovaskuläre Morbidität | Gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität | Aktivitäten des täglichen Lebens<br>sowie Teilhabe am beruflichen<br>und sozialen Leben (FOSQ) |
| Dal-Fabbro 2014 | -                                    | -              | ESS                | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -                   | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| El-Solh 2017    | -                                    | PSQI           | ESS                | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -                   | -                          | SF-36                                 | -                                                                                              |
| Engleman 2002   | -                                    | -              | ESS                | SteerClear<br>(Fahr-<br>simulator)         | Trail<br>Making<br>Test B<br><br>PASAT 2               | HADS                   | HADS             | -                   | -                   | -                          | SF-36                                 | FOSQ                                                                                           |
| Ferguson 1996   | -                                    | -              | -                  | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -                   | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| Ferguson 1997   | -                                    | -              | ESS                | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -                   | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| Gagnadoux 2009  | -                                    | -              | ESS                | -                                          | Trail<br>Making<br>Test B                              | -                      | -                | -                   | -                   | -                          | NHP                                   | -                                                                                              |
| Glos 2016       | -                                    | -              | -                  | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -                   | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| Hoekema 2006    | -                                    | -              | ESS                | -                                          | -                                                      | HADS                   | HADS             | -                   | -                   | -                          | SF-36                                 | FOSQ                                                                                           |
| Lam 2007        | -                                    | -              | ESS                | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -                   | -                          | SF-36                                 | -                                                                                              |

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Operationalisierung von in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkten (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Endpunkte                            |                |                    |                                            |                                                        |                        |                  |                     |                     |                            |                                       |                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------|--------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------|------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Mortalität                           | Morbidität     |                    |                                            |                                                        |                        |                  |                     |                     |                            | LQ                                    |                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Gesamtmortalität/<br>Gesamtüberleben | Schlafqualität | Tagesschläfrigkeit | Kognitive Leistungsfähigkeit<br>(Vigilanz) | Kognitive Leistungsfähigkeit<br>(exekutive Funktionen) | Depressive Symptomatik | Angstsymptomatik | Psychische Symptome | Somatische Symptome | Kardiovaskuläre Morbidität | Gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität | Aktivitäten des täglichen Lebens<br>sowie Teilhabe am beruflichen<br>und sozialen Leben (FOSQ) |
| Phillips 2013                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | -                                    | -              | ESS                | AusEd<br>(Fahr-<br>simulator)              | -                                                      | -                      | -                | -                   | -                   | -                          | SF-36                                 | FOSQ                                                                                           |
| Randerath 2002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                    | -              | -                  | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -                   | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| Tan 2002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -                                    | -              | ESS                | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -                   | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| Yamamoto 2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | -                                    | -              | ESS                | -                                          | -                                                      | -                      | -                | -                   | -                   | -                          | -                                     | -                                                                                              |
| -: keine Daten extrahiert<br>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 58 dargestellt.

Tabelle 58: 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                                       |
| Yamamoto 2019         | ja                                            | unklar                          | n. b.               | n. b.                | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                       |
| n. b.: nicht bewertet |                                               |                                 |                     |                      |                                       |                          |                                            |

### A3.3.2 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Berechnung von Hedges' g mussten z. T. Korrelationsannahmen getroffen werden, um bei Cross-over-Studien Standardfehler berechnen zu können. Es wurde grundsätzlich eine Korrelation von 0,6 angenommen (vgl. Abschnitt 4.2.4.2 sowie Abschnitt A1.2). Eine Ausnahme bilden die ergänzend dargestellten Endpunkte AHI und ODI, für die eine Korrelation von 0 angesetzt wurde.

#### 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 59 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Tagesschläfrigkeit dargestellt.

Tabelle 59: 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 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                               | niedrig                                    | nein                        | ja / nein <sup>b</sup>        | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Arya 2014 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Banhiran 2018 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                            | niedrig                                    | nein                        | nein                          | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Barnes 2004 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                              | niedrig                                    | nein                        | ja                            | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Dal-Fabbro 2014 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                          | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| El-Solh 2017 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                             | niedrig                                    | nein                        | nein                          | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Engleman 2002 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                            | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Ferguson 1997 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                            | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Gagnadoux 2009 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                           | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Hoekema 2006 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                             | niedrig                                    | nein                        | ja                            | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Lam 2007 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                 | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Phillips 2013 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                            | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Tan 2002 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                 | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Yamamoto 2019 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                            | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| a: Epworth Sleepiness Scale (ESS)<br>b: ja für 6-Monats-Daten, nein für 12-Monats-Daten<br>c: Berlin Questionnaire for Sleep Apnea – Einzelfrage zur Tagesmüdigkeit<br>ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet |                                            |                             |                               |                                       |                          |                                           |

#### Ergebnisse zu Tagesschläfrigkeit

##### Tagesschläfrigkeit – ESS

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie werden in Tabelle 60 die Ergebnisse für die ESS der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist in der Abbildung 37 dargestellt und die dazugehörigen Sensitivitätsanalysen in Abbildung 38 und Abbildung 39.

Tabelle 60: Ergebnisse zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 2)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br>Auswertungs-<br>zeitpunkt   | N <sup>a</sup>   | Werte<br>Studienbeginn |                    | Werte<br>Studienende |                   | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |                              | Intervention vs.<br>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 <sup>c</sup>             | [–2,8;<br>1,0] <sup>c</sup>  | 0,367 <sup>c</sup> |
| 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 <sup>c</sup>             | [–2,8;<br>1,0] <sup>c</sup>  | 0,367 <sup>c</sup> |
| nCPAP                                                                     | 16               | 11,0                   | 4,3                | k. A.                | k. A.             | 3,6                                                     | 5,0                          |                               |                              |                    |
| Banhiran 2018 (Cross-over)                                                |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |                              |                               |                              |                    |
| 6 Wochen                                                                  |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |                              |                               |                              |                    |
| UPS                                                                       | 43               | k. A. <sup>d</sup>     | k. A. <sup>e</sup> | 8,49                 | 0,70 <sup>f</sup> | k. A.                                                   | k. A.                        | 1,26 <sup>g, h</sup>          | [0,05;<br>2,47] <sup>h</sup> | 0,41               |
| CPAP                                                                      | 43               | k. A. <sup>i</sup>     | k. A. <sup>j</sup> | 7,23                 | 0,63 <sup>f</sup> | k. A.                                                   | k. A.                        |                               |                              |                    |
| Barnes 2004 (Cross-over)                                                  |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |                              |                               |                              |                    |
| 3 Monate                                                                  |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |                              |                               |                              |                    |
| UPS                                                                       | 114 <sup>k</sup> | 10,7                   | 0,4 <sup>l</sup>   | 9,2                  | 0,4 <sup>l</sup>  | k. A.                                                   | k. A.                        | k. A.                         | k. A.                        | n. s.              |
| CPAP                                                                      |                  |                        |                    | 9,2                  | 0,4 <sup>l</sup>  | k. A.                                                   | k. A.                        |                               |                              |                    |
| Dal-Fabbro 2014 (Cross-over)                                              |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |                              |                               |                              |                    |
| 1 Monat                                                                   |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |                              |                               |                              |                    |
| UPS                                                                       | 29               | 11,3                   | 1,0                | 10,1                 | 0,9 <sup>l</sup>  | k. A.                                                   | k. A.                        | k. A.                         | k. A.                        | n. s.              |
| CPAP                                                                      |                  |                        |                    | 9,7                  | 0,8 <sup>l</sup>  | k. A.                                                   | k. A.                        |                               |                              |                    |
| El-Solh 2017 (Cross-over)                                                 |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |                              |                               |                              |                    |
| Nach 12 Wochen                                                            |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |                              |                               |                              |                    |
| UPS                                                                       | 35 <sup>m</sup>  | 11,8                   | 5,6                | k. A.                | k. A.             | 2,3                                                     | [1,11;<br>3,45] <sup>n</sup> | k. A.                         | k. A.                        | k. A.              |
| CPAP                                                                      | 35 <sup>m</sup>  |                        |                    | k. A.                | k. A.             | 1,6                                                     | [0,59;<br>2,68] <sup>n</sup> |                               |                              |                    |
| Engleman 2002 (Cross-over)                                                |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |                              |                               |                              |                    |
| 6–8 Wochen <sup>o</sup>                                                   |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |                              |                               |                              |                    |
| UPS                                                                       | 48               | 14                     | 4                  | 12                   | 5                 | k. A.                                                   | k. A.                        | 0,57 <sup>p</sup>             | k. A.                        | < 0,001            |
| CPAP                                                                      |                  |                        |                    | 8                    | 5                 | k. A.                                                   | k. A.                        |                               |                              |                    |
| Ferguson 1997 (Cross-over)                                                |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |                              |                               |                              |                    |
| 4 Monate                                                                  |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |                              |                               |                              |                    |
| UPS                                                                       | 20 <sup>q</sup>  | 10,3                   | 3,1                | 4,7                  | 2,6               | k. A.                                                   | k. A.                        | k. A.                         | k. A.                        | n. s.              |
| nCPAP                                                                     | 20 <sup>q</sup>  | 11,0                   | 3,8                | 5,1                  | 3,3               | k. A.                                                   | k. A.                        |                               |                              |                    |

(Fortsetzung)

Tabelle 60: Ergebnisse zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br>Auswertungs-<br>zeitpunkt | N <sup>a</sup>   | Werte<br>Studienbeginn |                | Werte<br>Studienende |                        | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |                         | Intervention vs.<br>Vergleich |                          |                   |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|----------------|----------------------|------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------|
|                                                                         |                  | MW                     | SD             | MW                   | SD                     | MW                                                      | SD                      | Differenz                     | [95 %-KI]                | p-Wert            |
| Gagnadoux 2009 (Cross-over)                                             |                  |                        |                |                      |                        |                                                         |                         |                               |                          |                   |
| 2 Monate                                                                |                  |                        |                |                      |                        |                                                         |                         |                               |                          |                   |
| 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)                                                 |                  |                        |                |                      |                        |                                                         |                         |                               |                          |                   |
| 2 Monate                                                                |                  |                        |                |                      |                        |                                                         |                         |                               |                          |                   |
| UPS                                                                     | 51               | 13                     | 6              | 7 <sup>r</sup>       | [2; 10] <sup>s</sup>   | k. A.                                                   | k. A.                   | k. A.                         | k. A.                    | 0,53              |
| CPAP                                                                    | 52               | 14                     | 6              | 6 <sup>r</sup>       | [4; 12,0] <sup>s</sup> | k. A.                                                   | k. A.                   |                               |                          |                   |
| Lam 2007 (Parallel) <sup>t</sup>                                        |                  |                        |                |                      |                        |                                                         |                         |                               |                          |                   |
| 10 Wochen                                                               |                  |                        |                |                      |                        |                                                         |                         |                               |                          |                   |
| UPS                                                                     | 34               | 12                     | 1 <sup>l</sup> | 9                    | 1 <sup>l</sup>         | k. A.                                                   | k. A.                   | k. A.                         | k. A.                    | < 0,05            |
| CPAP                                                                    | 34               | 12                     | 1 <sup>l</sup> | 7                    | 1 <sup>l</sup>         | k. A.                                                   | k. A.                   |                               |                          |                   |
| Phillips 2013 (Cross-over)                                              |                  |                        |                |                      |                        |                                                         |                         |                               |                          |                   |
| 4 Wochen                                                                |                  |                        |                |                      |                        |                                                         |                         |                               |                          |                   |
| UPS                                                                     | 108 <sup>u</sup> | 9,1                    | 4,2            | 7,2                  | 0,4 <sup>l</sup>       | 1,9                                                     | [1,4; 2,5] <sup>n</sup> | -0,31 <sup>g</sup>            | [-0,9; 0,2] <sup>g</sup> | n. s.             |
| CPAP                                                                    |                  |                        |                | 7,5                  | 0,4 <sup>l</sup>       | 1,6                                                     | [1,0; 2,2] <sup>n</sup> |                               |                          |                   |
| Tan 2002 (Cross-over)                                                   |                  |                        |                |                      |                        |                                                         |                         |                               |                          |                   |
| 2 Monate                                                                |                  |                        |                |                      |                        |                                                         |                         |                               |                          |                   |
| 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.                   |                               |                          |                   |
| Yamamoto 2019 (Cross-over)                                              |                  |                        |                |                      |                        |                                                         |                         |                               |                          |                   |
| 8 Wochen                                                                |                  |                        |                |                      |                        |                                                         |                         |                               |                          |                   |
| UPS                                                                     | 40 <sup>v</sup>  | 8,5                    | 5,7            | 4,9                  | 3,8                    | k. A.                                                   | k. A.                   | k. A.                         | k. A.                    | 0,96 <sup>w</sup> |
| CPAP                                                                    |                  |                        |                | 5,0                  | 3,6                    | 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-Modell über alle Beobachtungszeitpunkte hinweg (6, 12 und 18 Monate), adjustiert für Baselinewert und Body-Mass-Index. Es wurden für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate folgende Werte selbst berechnet: MWD: -1,2; 95 %-KI: [-4,79; 2,39]; p = 0,500; Hedges' g: -0,26; 95 %-KI: [-0,94; 0,43]; p = 0,462.

d: 9,9 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge UPS – CPAP

e: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 4,8 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge UPS – CPAP

f: Varianzmaß unklar, Annahme Standardfehler

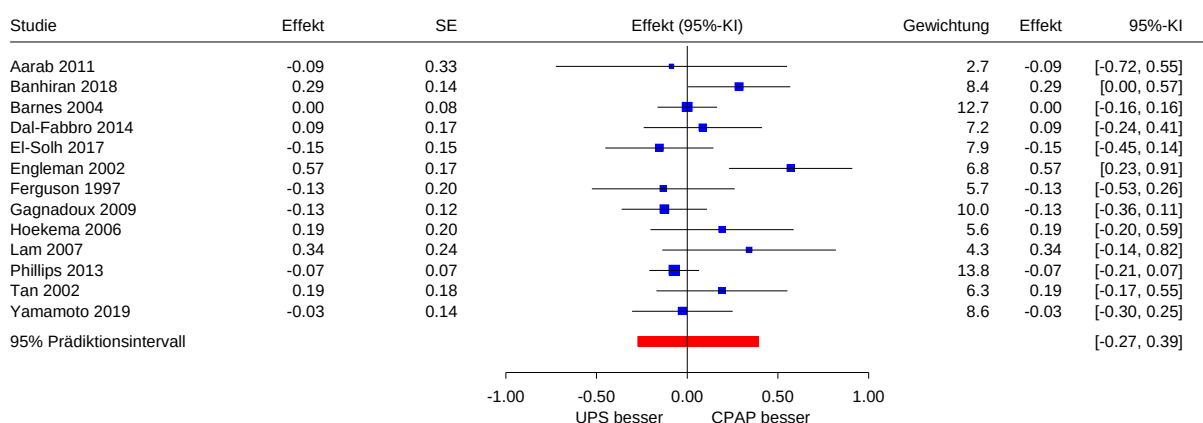
g: Vorzeichenumkehr, da im Bericht UPS minus CPAP gerechnet wird, in der Studie jedoch CPAP minus UPS

(Fortsetzung)

Tabelle 60: Ergebnisse zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – ESS (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

h: geschätzt mittels Varianzanalyse für Messwiederholungen  
i: 12,4 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge CPAP – UPS  
j: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 5,0 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge 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.  
v: Anzahl Personen, die bis zum Ende in der Studie verblieben waren („Completers“)  
w: p-Wert entweder aus Wilcoxon's oder aus Steel-Dwass Test  
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. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
ESS Hedges g, angenommene Korrelation 0,6  
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=22.33$ ,  $df=12$ ,  $p=0.034$ ,  $I^2=46.3\%$

Abbildung 37: ESS – Hauptanalyse; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

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

Die metaanalytischen Zusammenfassungen der Sensitivitätsanalysen der Ergebnisse zu ESS bezüglich der Prüfung auf Nichtunterlegenheit mit den Korrelationen 0,4 und 0,8 sind in der Abbildung 38 und in der Abbildung 39 dargestellt.

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,4  
ESS Hedges g, angenommene Korrelation 0,4  
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

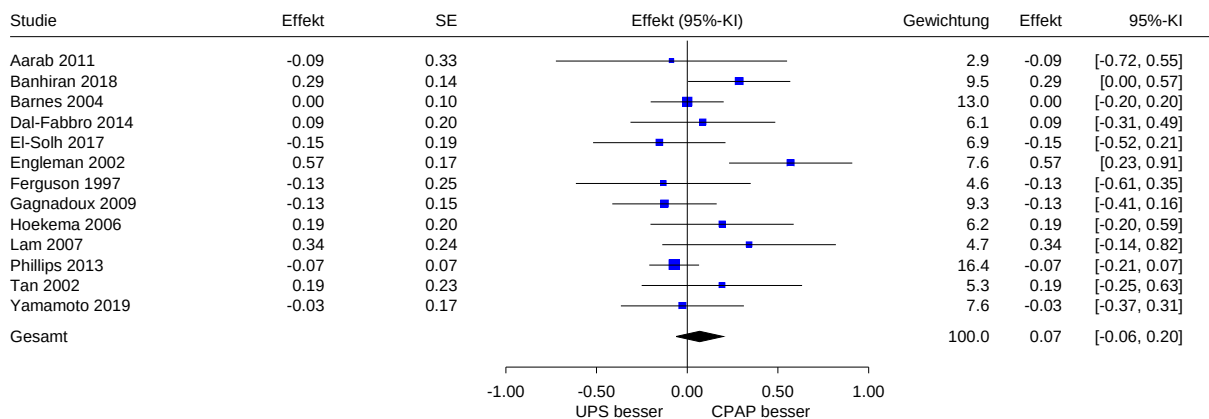


Abbildung 38: ESS – Sensitivitätsanalyse; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,4; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,8  
ESS Hedges g, angenommene Korrelation 0,8  
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

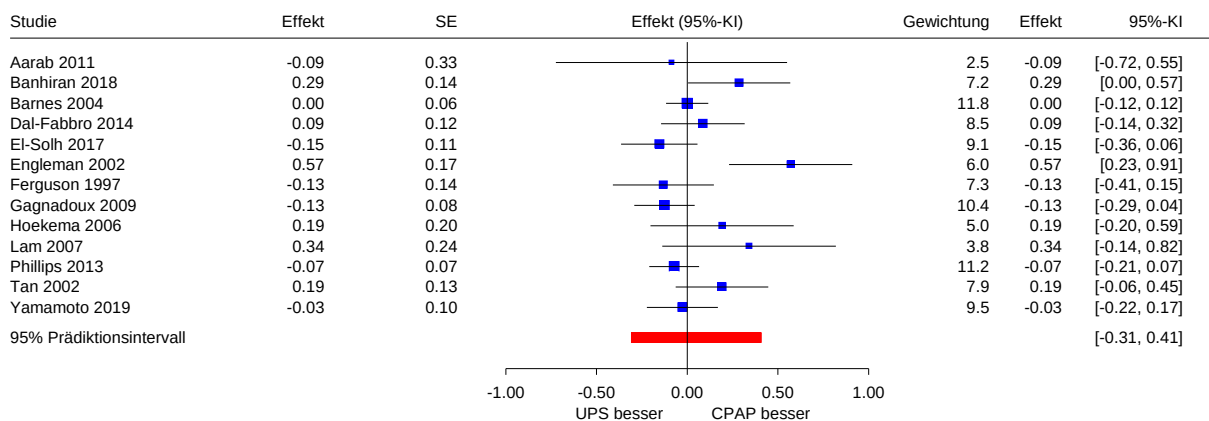
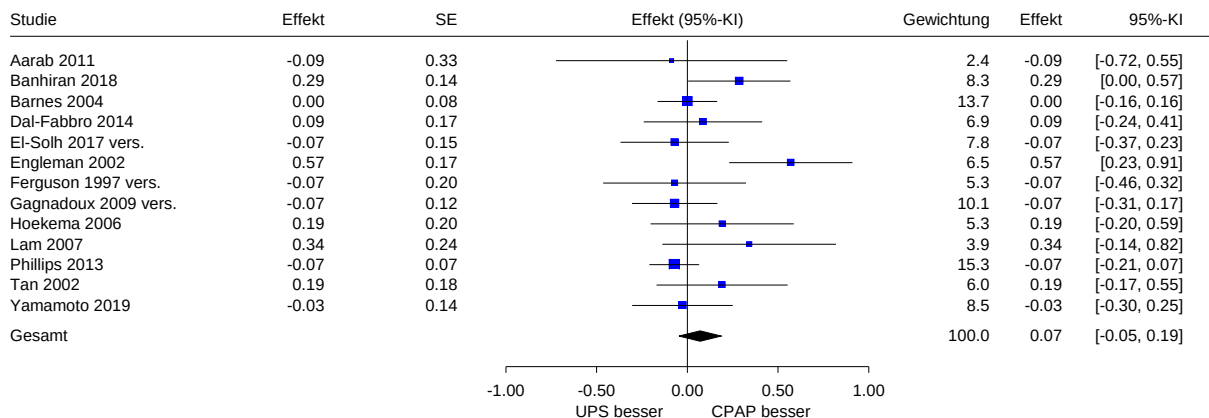


Abbildung 39: ESS – Sensitivitätsanalyse; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,8; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

Die metaanalytischen Zusammenfassungen der Sensitivitätsanalysen der Ergebnisse zu ESS bezüglich der Prüfung auf Nichtunterlegenheit sind in Bezug auf die Verschiebungsprüfung in Abbildung 40, Abbildung 41 und Abbildung 42 dargestellt und in Bezug auf die Metaanalysen ohne die Studien Engleman 2002 in Abbildung 43, Abbildung 44 und Abbildung 45.

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6, 3 verschobene Studien  
 ESS Hedges g, angenommene Korrelation 0,6  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

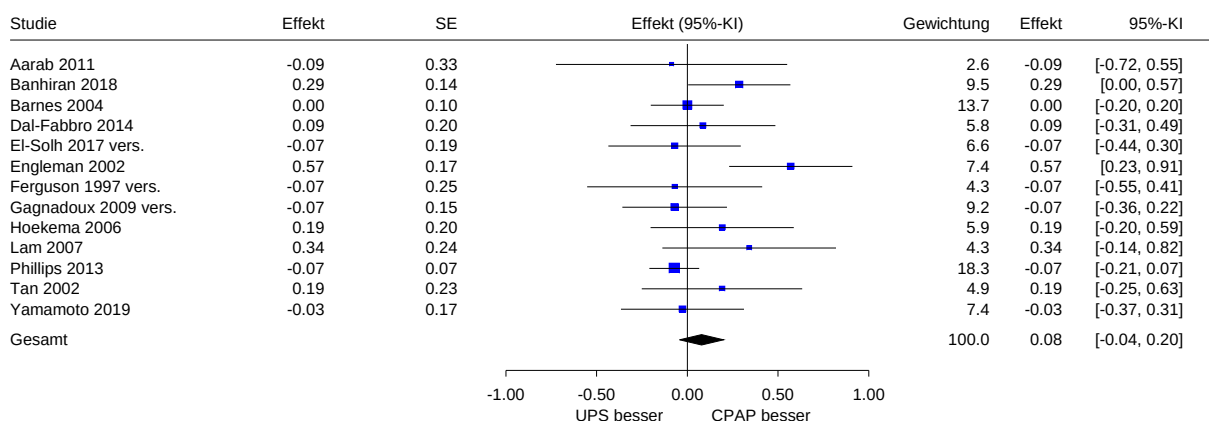


Heterogenität:  $Q=19.93$ ,  $df=12$ ,  $p=0.068$ ,  $I^2=39.8\%$

Gesamteffekt: Z-Score=1.31,  $p=0.214$ , Tau(Paule-Mandel)=0.118

Abbildung 40: ESS – Sensitivitätsanalyse; Verschiebungsprüfung mit Verschiebung der Punktschätzungen von 3 Studien unter den Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,4, 3 verschobene Studien  
 ESS Hedges g, angenommene Korrelation 0,4  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität:  $Q=18.99$ ,  $df=12$ ,  $p=0.089$ ,  $I^2=36.8\%$

Gesamteffekt: Z-Score=1.40,  $p=0.186$ , Tau(Paule-Mandel)=0.110

Abbildung 41: ESS – Sensitivitätsanalyse; Verschiebungsprüfung mit Verschiebung der Punktschätzungen von 3 Studien unter den Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,4; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,8, 3 verschobene Studien  
 ESS Hedges g, angenommene Korrelation 0,8  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

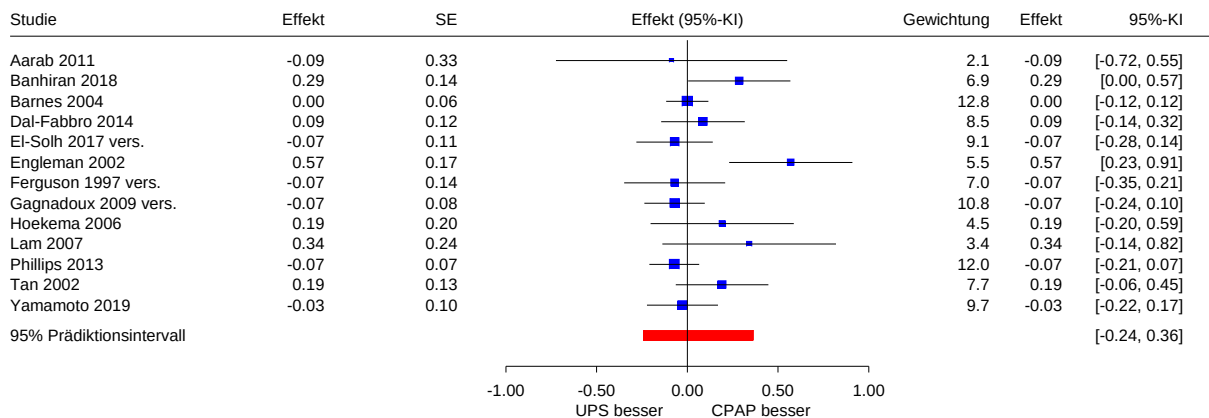


Abbildung 42: ESS – Sensitivitätsanalyse; Verschiebungsprüfung mit Verschiebung der Punktschätzungen von 3 Studien unter den Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,8; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6, ohne Studie Engleman 2002  
 ESS Hedges g, angenommene Korrelation 0,6  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

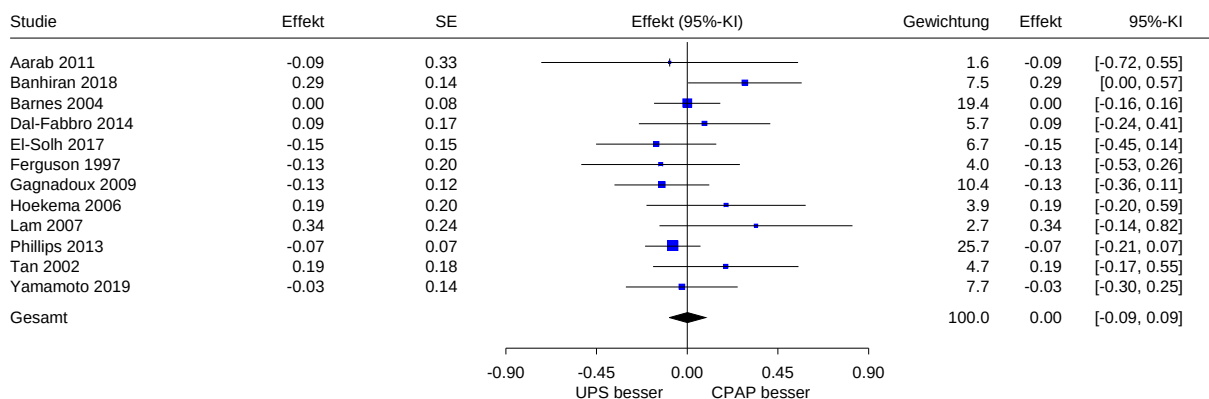
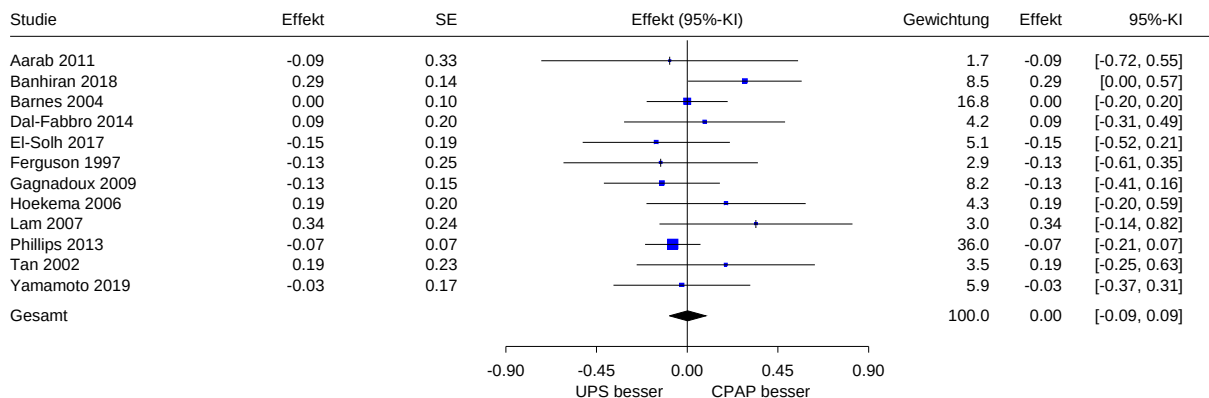


Abbildung 43: ESS – Sensitivitätsanalyse; Metaanalyse ohne die Studie Engleman 2002; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,4, ohne Studie Engleman 2002  
 ESS Hedges g, angenommene Korrelation 0,4  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

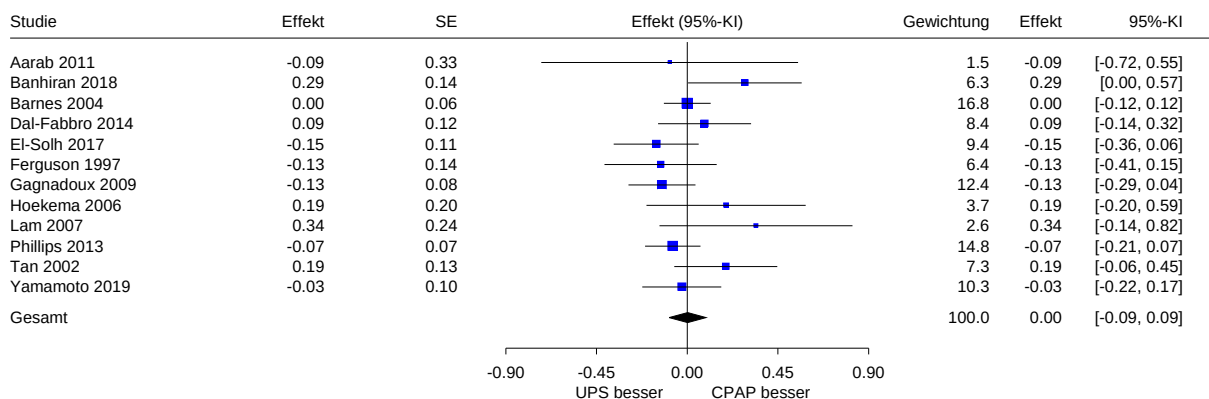


Heterogenität:  $Q=10.56$ ,  $df=11$ ,  $p=0.481$ ,  $I^2=0\%$

Gesamteffekt: Z-Score=0.06,  $p=0.957$ , Tau(Paule-Mandel)=0

Abbildung 44: ESS – Sensitivitätsanalyse; Metaanalyse ohne die Studie Engleman 2002; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,4; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,8, ohne Studie Engleman 2002  
 ESS Hedges g, angenommene Korrelation 0,8  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität:  $Q=15.64$ ,  $df=11$ ,  $p=0.155$ ,  $I^2=29.6\%$

Gesamteffekt: Z-Score=0.04,  $p=0.965$ , Tau(Paule-Mandel)=0.083

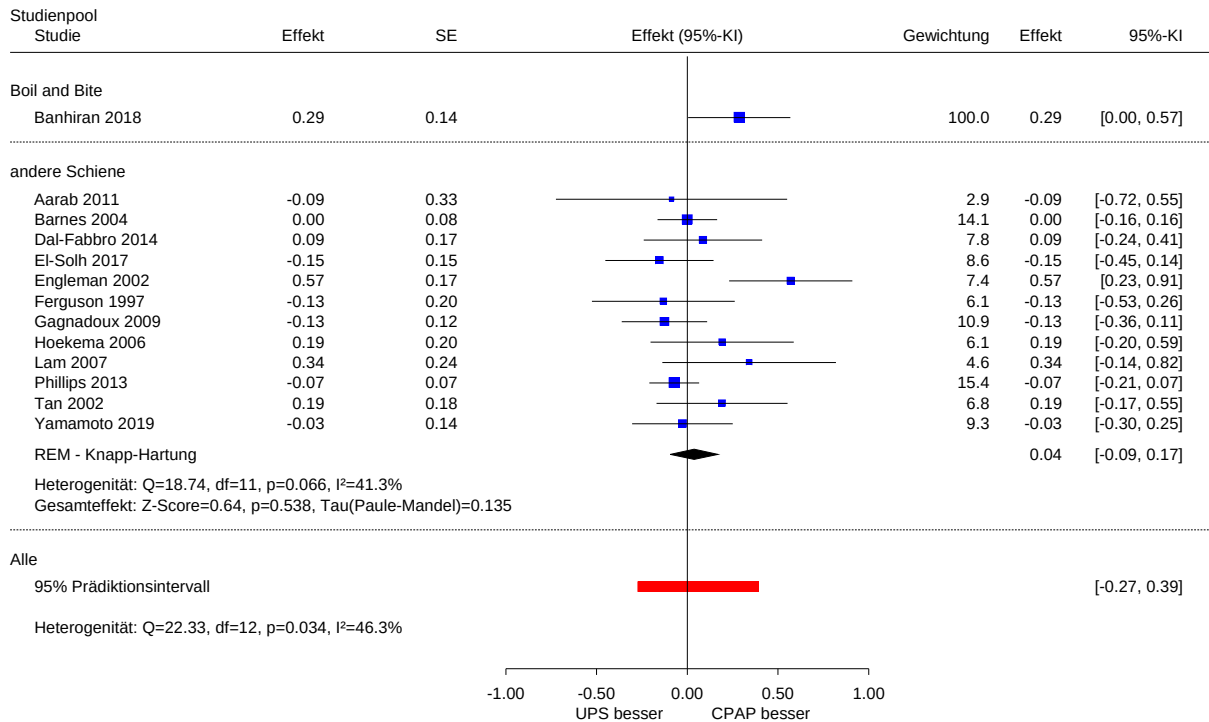
Abbildung 45; ESS – Sensitivitätsanalyse; Metaanalyse ohne die Studie Engleman 2002; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,8; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)



### Subgruppenanalysen bezüglich des Schientyps

Die metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenanalyse Boil-and-Bite versus individuelle Herstellung ist in Abbildung 46 dargestellt.

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
ESS - Subgruppenanalyse Schientyp



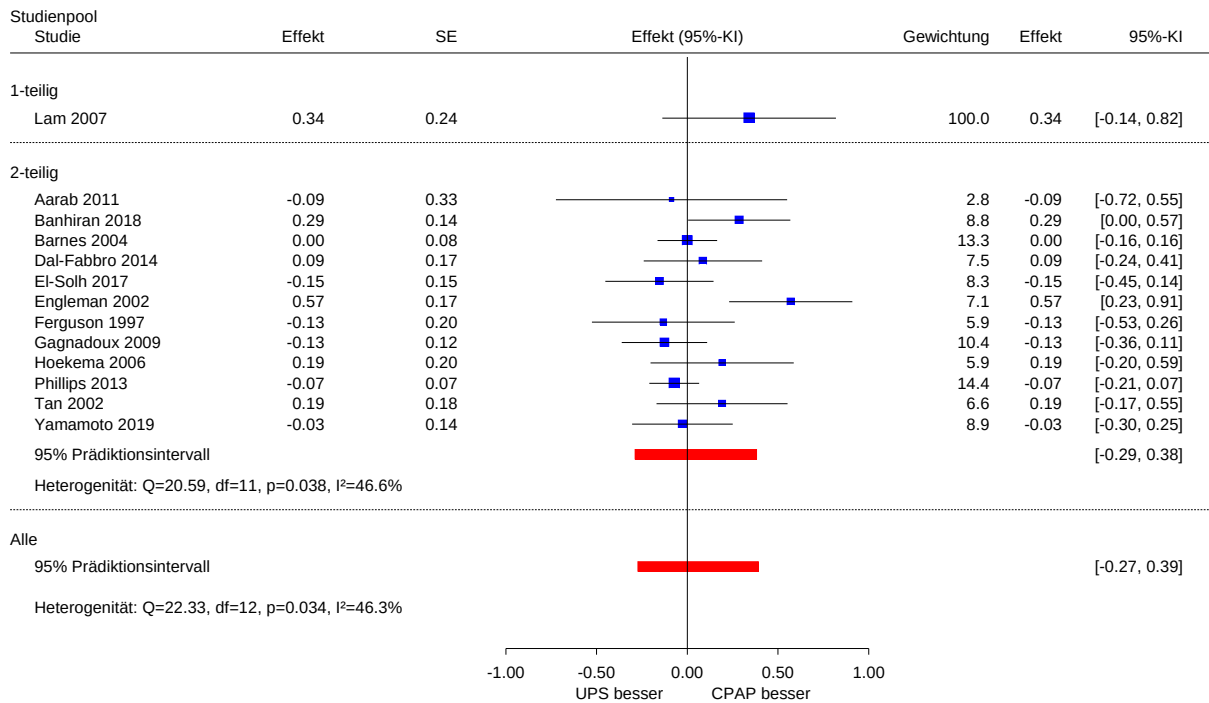
Heterogenität zwischen Studienpools:  $Q=2.54$ ,  $df=1$ ,  $p=0.111$ ,  $I^2=60.6\%$

Abbildung 46: ESS – Subgruppenanalyse bezüglich des Schientyps – Boil-and-Bite versus individuelle Herstellung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

*2-teilige Schiene versus 1-teilige Schiene*

Die metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenanalyse ist in Abbildung 47 dargestellt.

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
ESS - Subgruppenanalyse 1-/2-teilig



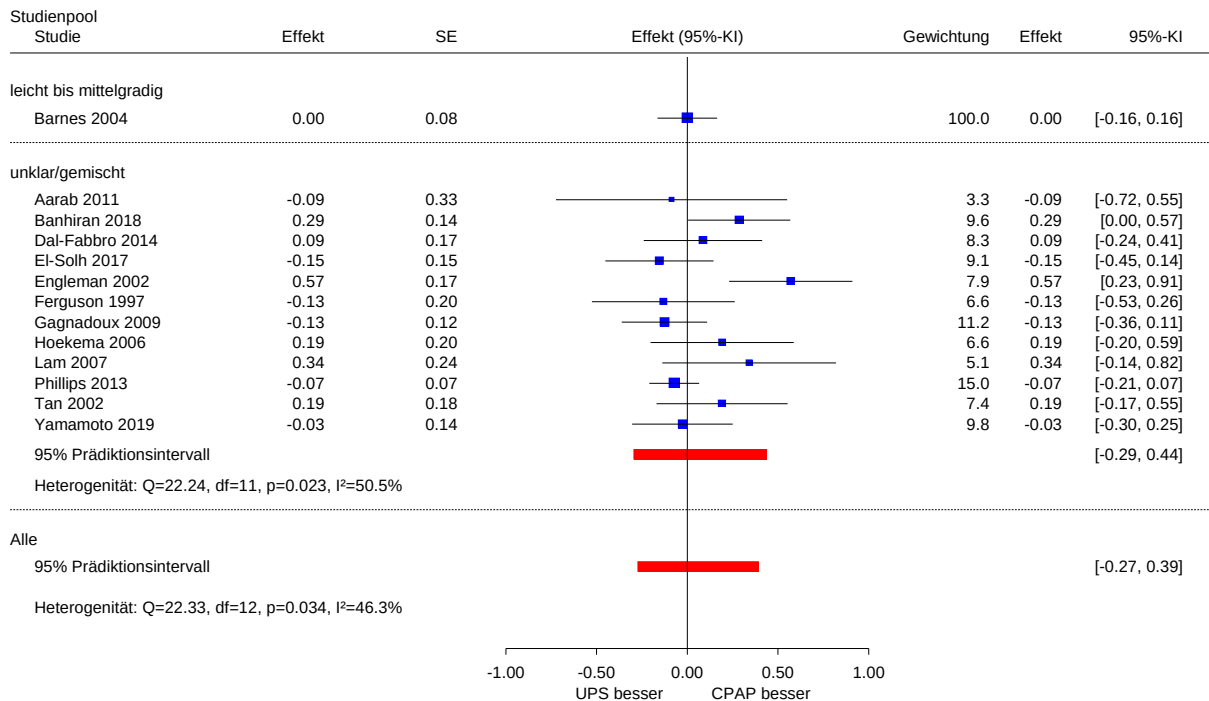
Heterogenität zwischen Studienpools:  $Q=1.36$ ,  $df=1$ ,  $p=0.243$ ,  $I^2=26.6\%$

Abbildung 47: ESS – Subgruppenanalyse bezüglich des Schientyps – 2-teilig versus 1-teilig; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

### Subgruppenanalyse bezüglich des Schweregrads der OSA

Die metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenanalyse ist in Abbildung 48 dargestellt.

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
ESS - Subgruppenanalyse Schweregrad



Heterogenität zwischen Studienpools:  $Q=0.45$ ,  $df=1$ ,  $p=0.503$ ,  $I^2=0\%$

Abbildung 48: ESS – Subgruppenanalyse bezüglich des Schweregrads der OSA; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

**Tagesschläfrigkeit – Berlin Questionnaire for Sleep Apnea: Einzelfrage zur Tagesmüdigkeit**

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie werden in Tabelle 61 die Ergebnisse bezüglich der Tagesschläfrigkeit – BQ der Studie mit verwertbaren Daten dargestellt.

Tabelle 61: Ergebnisse zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit – Berlin Questionnaire for Sleep Apnea; Frage Tagesmüdigkeit (Fragestellung 2)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                                                                         | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |      | Werte<br>Studienende |      | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |      | Intervention vs.<br>Vergleich |                |                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|------|----------------------|------|---------------------------------------------------------|------|-------------------------------|----------------|--------------------|
|                                                                                                                                                    |                | MW                     | SD   | MW                   | SD   | MW                                                      | SD   | Differenz                     | [95 %-KI]      | p-Wert             |
| Auswertungs-zeitpunkt                                                                                                                              |                |                        |      |                      |      |                                                         |      |                               |                |                    |
| UPS vs. PAP-Therapie                                                                                                                               |                |                        |      |                      |      |                                                         |      |                               |                |                    |
| Berlin Questionnaire for Sleep Apnea – Tagesmüdigkeit (Wertebereich 1–4, höhere Werte zeigen eine stärker ausgeprägte Symptomatik an) <sup>c</sup> |                |                        |      |                      |      |                                                         |      |                               |                |                    |
| 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 <sup>c</sup> |
| CPAP                                                                                                                                               | 16             | 3,63                   | 0,52 | 1,25                 | 0,46 | 2,38                                                    | 0,52 |                               |                |                    |

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: 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.

d: eigene Berechnung (Effekt, KI und p-Wert) aus Angaben zu Änderungen im Studienverlauf

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

### A3.3.2.3 Endpunkt Schlafqualität

In Tabelle 62 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Schlafqualität dargestellt.

Tabelle 62: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Schlafqualität (Fragestellung 2)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                    | Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkt-erheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| Arya 2014 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                    | hoch                                       | n. b.                        | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| El-Solh 2017 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                 | niedrig                                    | nein                         | nein                          | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| a: Berlin Questionnaire for Sleep Apnea – Einzelfrage Müdigkeit bei Erwachen<br>b: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) – Komponenten 1 (subjektive Schlafqualität) und Komponente 5 (Schlafstörungen)<br>ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet |                                            |                              |                               |                                       |                          |                                           |

## Ergebnisse zur Schlafqualität

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie werden in Tabelle 63 und Tabelle 64 die Ergebnisse bezüglich der Schlafqualität der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt.

Tabelle 63: Ergebnisse Endpunkt Schlafqualität – Berlin Questionnaire for Sleep Apnea, Einzelfrage Müdigkeit bei Erwachen (Fragestellung 2)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br><br>Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |      | Werte<br>Studienende |      | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |      | Intervention vs.<br>Vergleich |                  |                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|------|----------------------|------|---------------------------------------------------------|------|-------------------------------|------------------|--------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                | MW                     | SD   | MW                   | SD   | MW                                                      | SD   | Differenz                     | [95 %-KI]        | p-Wert             |
| UPS vs. PAP-Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                |                        |      |                      |      |                                                         |      |                               |                  |                    |
| Berlin Questionnaire for Sleep Apnea – Müdigkeit bei Erwachen (Wertebereich 1–4, höhere Werte zeigen eine stärker ausgeprägte Symptomatik an) <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                |                        |      |                      |      |                                                         |      |                               |                  |                    |
| Arya 2014 (Parallel)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                |                        |      |                      |      |                                                         |      |                               |                  |                    |
| 4–6 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                |                        |      |                      |      |                                                         |      |                               |                  |                    |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 16             | 3,25                   | 0,71 | 1,5                  | 0,53 | 1,75                                                    | 0,71 | –0,25                         | [–0,61;<br>0,11] | 0,169 <sup>c</sup> |
| 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 64: Ergebnisse Endpunkt Schlafqualität – Pittsburgh Sleep Quality Index, Komponenten subjektive Schlafqualität und Schlafstörungen (Fragestellung 2)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie                                                                                                                                                                                        | N <sup>a</sup>  | Werte Studien-<br>beginn |       | Werte Studien-<br>ende |       | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                  |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|-------|------------------------|-------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|------------------|--------|
|                                                                                                                                                                                                                          |                 | MW                       | SD    | MW                     | SD    | MW                                         | SD    | Differenz <sup>b</sup>        | [95 %-KI]        | p-Wert |
| Vergleich UPS vs. PAP-Therapie                                                                                                                                                                                           |                 |                          |       |                        |       |                                            |       |                               |                  |        |
| PSQI – subjektive Schlafqualität (Komponente 1)                                                                                                                                                                          |                 |                          |       |                        |       |                                            |       |                               |                  |        |
| El-Solh 2017 (Cross-over)                                                                                                                                                                                                |                 |                          |       |                        |       |                                            |       |                               |                  |        |
| Nach 12 Wochen                                                                                                                                                                                                           |                 |                          |       |                        |       |                                            |       |                               |                  |        |
| UPS                                                                                                                                                                                                                      | 35 <sup>c</sup> | k. A.                    | k. A. | k. A.                  | k. A. | k. A.                                      | k. A. | -0,13                         | [-0,61;<br>0,34] | 0,56   |
| CPAP                                                                                                                                                                                                                     | 35 <sup>c</sup> | k. A.                    | k. A. | k. A.                  | k. A. | k. A.                                      | k. A. |                               |                  |        |
| PSQI – Schlafstörungen (Komponente 5)                                                                                                                                                                                    |                 |                          |       |                        |       |                                            |       |                               |                  |        |
| El-Solh 2017 (Cross-over)                                                                                                                                                                                                |                 |                          |       |                        |       |                                            |       |                               |                  |        |
| Nach 12 Wochen                                                                                                                                                                                                           |                 |                          |       |                        |       |                                            |       |                               |                  |        |
| UPS                                                                                                                                                                                                                      | 35 <sup>c</sup> | k. A.                    | k. A. | k. A.                  | k. A. | k. A.                                      | k. A. | -0,13                         | [-0,51;<br>0,26] | 0,49   |
| CPAP                                                                                                                                                                                                                     | 35 <sup>c</sup> | 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 kognitiver Leistungsfähigkeit (Vigilanz)**

In Tabelle 65 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Vigilanz) dargestellt.

Tabelle 65: 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 <sup>a</sup>                                                                                                   | niedrig                                     | ja                          | ja                            | ja                                    | ja                       | niedrig                                   |
| Engleman 2002 <sup>b</sup>                                                                                                 | hoch                                        | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Phillips 2013 <sup>c</sup>                                                                                                 | hoch                                        | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| a: Psychomotor Vigilance Test (PVT)<br>b: SteerClear<br>c: AusEd Driving<br>ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet |                                             |                             |                               |                                       |                          |                                           |



### Ergebnisse zu kognitiver Leistungsfähigkeit (Vigilanz)

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie werden in Tabelle 66, Tabelle 67 und Tabelle 68 die Ergebnisse für die kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytischen Zusammenfassungen sind in Abbildung 49 und Abbildung 50 dargestellt.

Tabelle 66: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – Psychomotor Vigilance Test (Fragestellung 2)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | N <sup>a</sup>   | Werte<br>Studienbeginn |     | Werte<br>Studienende |     | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |           |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|-----|----------------------|-----|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|-----------|--------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                  | MW                     | SE  | MW                   | SE  | MW                                         | SE    | Differenz                     | [95 %-KI] | p-Wert |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                  |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| UPS vs. PAP-Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                  |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| PVT – Auslassungsfehler <sup>b</sup> (durchschnittliche Anzahl, höhere Werte zeigen eine schlechtere Vigilanz an)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                  |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| Barnes 2004 (Cross-over)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                  |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| 3 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                  |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 114 <sup>c</sup> | 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 &gt; 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 67: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – SteerClear (Fragestellung 2)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | N <sup>a</sup>  | Werte<br>Studienbeginn |       | Werte<br>Studienende |    | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |           |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------|-------|----------------------|----|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|-----------|--------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 | MW                     | SD    | MW                   | SD | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI] | p-Wert |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |                        |       |                      |    |                                            |       |                               |           |        |
| UPS vs. PAP-Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |                        |       |                      |    |                                            |       |                               |           |        |
| SteerClear – Auslassungsfehler <sup>b</sup> (durchschnittliche Anzahl, höhere Werte zeigen eine schlechtere Vigilanz an)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                        |       |                      |    |                                            |       |                               |           |        |
| Engleman 2002 (Cross-over)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |                        |       |                      |    |                                            |       |                               |           |        |
| 6–8 Wochen <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                 |                        |       |                      |    |                                            |       |                               |           |        |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 48 <sup>d</sup> | k. A.                  | k. A. | 50                   | 44 | k. A.                                      | k. A. | 0,03 <sup>e</sup>             | 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 68: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) – AusEd Driving (Fragestellung 2)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br><br>Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                             | N <sup>a</sup>   | Werte<br>Studienbeginn |      | Werte<br>Studienende |      | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |                  | Intervention vs.<br>Vergleich |                  |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|------|----------------------|------|---------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|--------|
|                                                                                                                                                         |                  | MW                     | SE   | MW                   | SE   | MW                                                      | [95 %-KI]        | Differenz                     | [95 %-KI]        | p-Wert |
| UPS vs. PAP-Therapie                                                                                                                                    |                  |                        |      |                      |      |                                                         |                  |                               |                  |        |
| AusEd Driving – Auslassungsfehler 1 <sup>c</sup> (durchschnittliche Anzahl, durchschnittliche Anzahl, höhere Werte zeigen eine schlechtere Vigilanz an) |                  |                        |      |                      |      |                                                         |                  |                               |                  |        |
| Phillips 2013 (Cross-over)                                                                                                                              |                  |                        |      |                      |      |                                                         |                  |                               |                  |        |
| 4 Wochen                                                                                                                                                |                  |                        |      |                      |      |                                                         |                  |                               |                  |        |
| UPS                                                                                                                                                     | 108 <sup>d</sup> | 0,16                   | 0,06 | 0,26                 | 0,12 | -0,11                                                   | [-0,34;<br>0,13] | -0,06 <sup>e</sup>            | [-1,8;<br>0,06]  | n. s.  |
| CPAP                                                                                                                                                    |                  |                        |      | 0,32                 | 0,15 | -0,16                                                   | [-0,47;<br>0,15] |                               |                  |        |
| AusEd Driving – Auslassungsfehler 2 <sup>f</sup> (durchschnittliche Anzahl, höhere Werte zeigen eine schlechtere Vigilanz an)                           |                  |                        |      |                      |      |                                                         |                  |                               |                  |        |
| Phillips 2013 (Cross-over)                                                                                                                              |                  |                        |      |                      |      |                                                         |                  |                               |                  |        |
| 4 Wochen                                                                                                                                                |                  |                        |      |                      |      |                                                         |                  |                               |                  |        |
| UPS                                                                                                                                                     | 108 <sup>d</sup> | 0,25                   | 0,09 | 0,14                 | 0,04 | 0,12                                                    | [-0,04;<br>0,27] | -0,1 <sup>e</sup>             | [-0,24;<br>0,04] | n. s.  |
| CPAP                                                                                                                                                    |                  |                        |      | 0,22                 | 0,06 | 0,03                                                    | [-0,13;<br>0,19] |                               |                  |        |

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: 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).

d: Erfasst sind hier nur die Personen, die die Studie beendet hatten („Completers“). Randomisiert waren 126 Personen.

e: Vorzeichenumkehr, da im Bericht UPS minus CPAP gerechnet wird, in der Studie jedoch CPAP minus UPS

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).

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

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
AusED/PVT/SteerClear - Auslassungsfehler 1

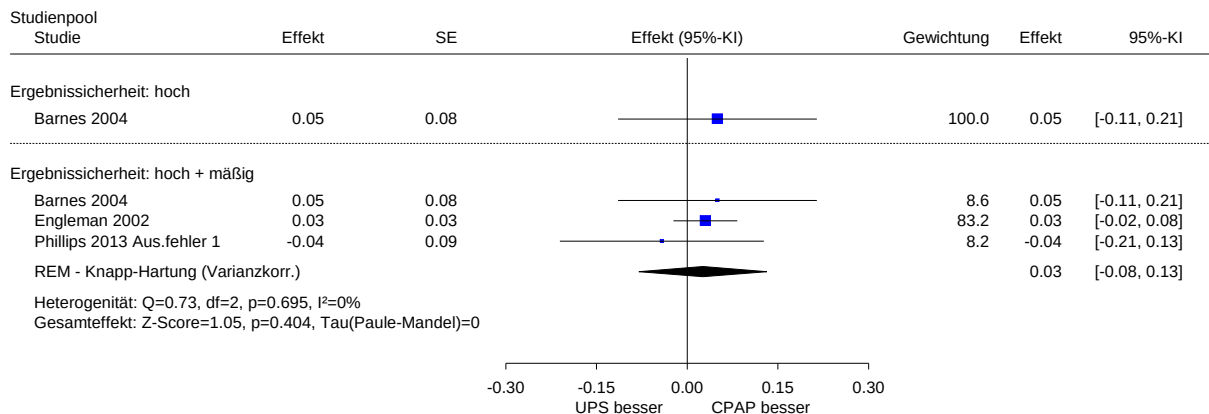


Abbildung 49: Kognitive Leistungsfähigkeit (Vigilanz) mit Phillips 2013 „Lapses“; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
AusED/PVT/SteerClear - Auslassungsfehler 2

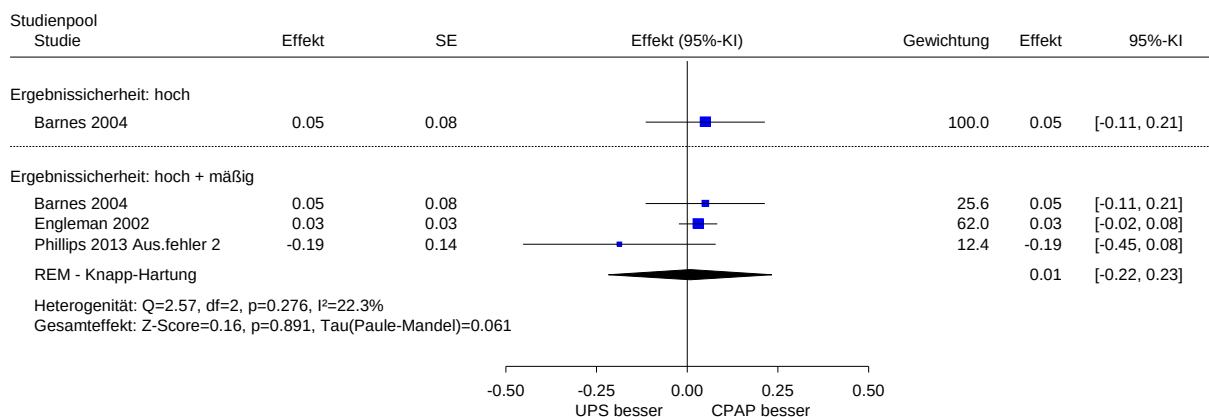


Abbildung 50: Kognitive Leistungsfähigkeit – Vigilanz mit Phillips 2013 „Crashes“; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

### A3.3.2.5 Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu kognitiver Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen)

In Tabelle 69 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) dargestellt.

Tabelle 69: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 2)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| Barnes 2004 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | niedrig                                    | ja                          | ja                            | ja                                    | ja                       | niedrig                                   |
| Engleman 2002 <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Gagnadoux 2009 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 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<br>b: Trail Making Test B, PASAT 2s correct Summe korrekter Antworten<br>c: Trail Making Test B<br>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 70 die Ergebnisse für die kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytischen Zusammenfassungen sind in Abbildung 51 und Abbildung 52 dargestellt.

Tabelle 70: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 2)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                                                                      | N <sup>a</sup>   | Werte<br>Studienbeginn |                  | Werte<br>Studienende |                   | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                |                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|------------------|----------------------|-------------------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|----------------|----------------------|
|                                                                                                                                                 |                  | MW                     | SD               | MW                   | SD                | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]      | p-Wert               |
| Auswertungs-zeitpunkt                                                                                                                           |                  |                        |                  |                      |                   |                                            |       |                               |                |                      |
| 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 <sup>b</sup> | 85,9                   | 4,4 <sup>c</sup> | 76,0                 | 3,7 <sup>c</sup>  | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.          | n. s.                |
| CPAP                                                                                                                                            |                  |                        |                  | 73,3                 | 3,3 <sup>c</sup>  | k. A.                                      | k. A. |                               |                |                      |
| Engleman 2002 (Cross-over)                                                                                                                      |                  |                        |                  |                      |                   |                                            |       |                               |                |                      |
| 6–8 Wochen                                                                                                                                      |                  |                        |                  |                      |                   |                                            |       |                               |                |                      |
| UPS                                                                                                                                             | 48 <sup>d</sup>  | k. A.                  | k. A.            | 64                   | 28                | k. A.                                      | k. A. | 0,27 <sup>e</sup>             | 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 <sup>b</sup> | 4,4                    | 0,1 <sup>c</sup> | 4,6                  | 0,1 <sup>c</sup>  | k. A.                                      | k. A. | 0                             | [−0,28; 0,28;] | > 0,999 <sup>f</sup> |
| CPAP                                                                                                                                            |                  |                        |                  | 4,6                  | 0,1 <sup>c</sup>  | 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 <sup>b</sup> | 43,2                   | 1,1 <sup>c</sup> | 46,3                 | 1,1 <sup>c</sup>  | k. A.                                      | k. A. | −0,2                          | [−3,41; 3,01]  | 0,902 <sup>f</sup>   |
| CPAP                                                                                                                                            |                  |                        |                  | 46,5                 | 1,2 <sup>c</sup>  | k. A.                                      | k. A. |                               |                |                      |
| PASAT                                                                                                                                           |                  |                        |                  |                      |                   |                                            |       |                               |                |                      |
| PASAT 1,2 Zeit pro Antwort in Sekunden <sup>g</sup> (höhere Werte zeigen eine schlechtere Leistung an)                                          |                  |                        |                  |                      |                   |                                            |       |                               |                |                      |
| Barnes 2004 (Cross-over)                                                                                                                        |                  |                        |                  |                      |                   |                                            |       |                               |                |                      |
| 3 Monate                                                                                                                                        |                  |                        |                  |                      |                   |                                            |       |                               |                |                      |
| UPS                                                                                                                                             | 114 <sup>b</sup> | 3,4                    | 0,2 <sup>c</sup> | 2,6                  | 0,03 <sup>c</sup> | k. A.                                      | k. A. | −0,3                          | [−0,51; −0,09] | 0,004 <sup>f</sup>   |
| CPAP                                                                                                                                            |                  |                        |                  | 2,9                  | 0,1 <sup>c</sup>  | k. A.                                      | k. A. |                               |                |                      |

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit – exekutive Funktionen (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                                        | N <sup>a</sup>   | Werte<br>Studienbeginn |                  | Werte<br>Studienende |                  | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |           |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|------------------|----------------------|------------------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|-----------|--------|
|                                                                                                                   |                  | MW                     | SD               | MW                   | SD               | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI] | p-Wert |
| Auswertungs-zeitpunkt                                                                                             |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| PASAT 2,4 Zeit pro Antwort in Sekunden <sup>h</sup> (höhere Werte zeigen eine schlechtere Leistung an)            |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| Barnes 2004 (Cross-over)                                                                                          |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| 3 Monate                                                                                                          |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| UPS                                                                                                               | 114 <sup>b</sup> | 4,2                    | 0,2 <sup>c</sup> | 3,7                  | 0,1 <sup>c</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s.  |
| CPAP                                                                                                              |                  |                        |                  | 3,8                  | 0,2 <sup>c</sup> | k. A.                                      | k. A. |                               |           |        |
| PASAT 2s Summe korrekter Antworten <sup>i</sup> (Wertebereich 0–60, höhere Werte zeigen eine bessere Leistung an) |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| Engleman 2002 (Cross-over)                                                                                        |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| 6–8 Wochen                                                                                                        |                  |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |           |        |
| UPS                                                                                                               | 48 <sup>d</sup>  | k. A.                  | k. A.            | 39                   | 10               | k. A.                                      | k. A. | 0,25 <sup>e</sup>             | k. A.     | 0,064  |
| CPAP                                                                                                              |                  |                        |                  | 40                   | 11               | 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: 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: Auswertung laut Studie gemäß ITT-Prinzip; von 51 randomisierten Personen waren 3 Personen Lost to Follow-up.

e: standardisierte Differenz (Score Differenz/SD der Score Differenz).

f: Effekt, KI und p-Wert: eigene Berechnung (t-Test); Hedges's g für PASAT 1,2: –0,38; 95 %-KI: [–0,65; –0,11]

g: „PASAT“ mit einem Interstimulusintervall von 1,2 s; es bleibt unklar, welche Version des PASAT verwendet wurde.

h: „PASAT mit einem Interstimulusintervall von 2,4 s; es bleibt unklar, welche Version des PASAT verwendet wurde.

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.

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

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
Kognitive Leistungsfähigkeit - Trailmaking Test B

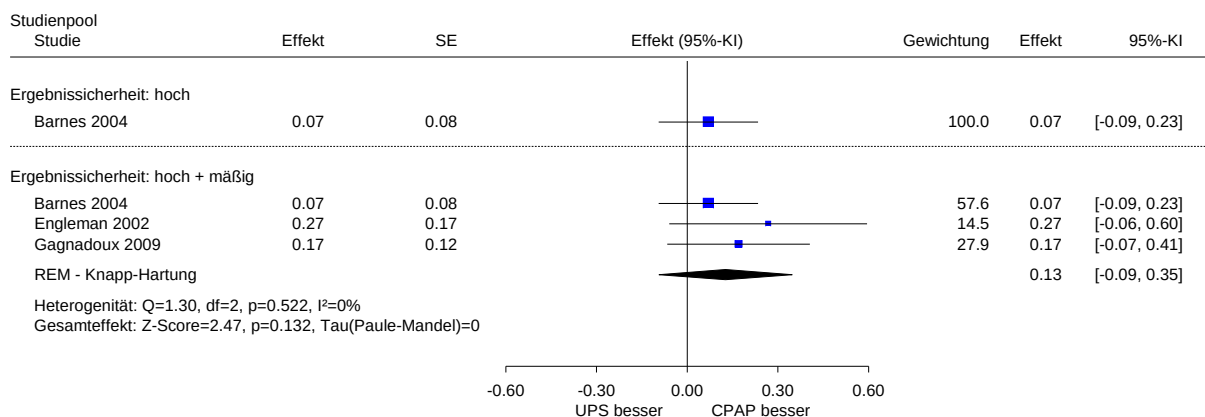


Abbildung 51: Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) – Trail Making Test B; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
Kognitive Leistungsfähigkeit - PASAT

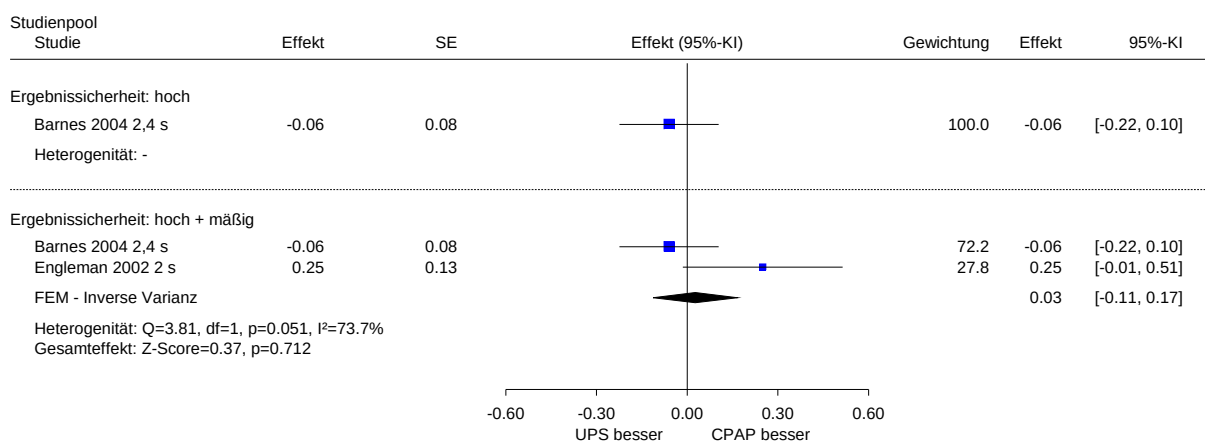


Abbildung 52: Kognitive Leistungsfähigkeit (exekutive Funktionen) – Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT) 2000 ms und 2400 ms; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

### A3.3.2.6 Endpunkt depressive Symptomatik

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur depressiven Symptomatik

In Tabelle 71 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur depressiven Symptomatik dargestellt.



Tabelle 71: 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 <sup>a</sup>                                                                                                                     | niedrig                                    | nein                        | ja                            | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Engleman 2002 <sup>b</sup>                                                                                                                   | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Hoekema 2006 <sup>b</sup>                                                                                                                    | niedrig                                    | nein                        | ja                            | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| a: BDI: Beck Depression Inventory (BDI)<br>b: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)<br>ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet |                                            |                             |                               |                                       |                          |                                           |

### Ergebnisse zur depressiven Symptomatik

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie werden in Tabelle 72 und Tabelle 73 die Ergebnisse für die depressive Symptomatik der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist in Abbildung 53 dargestellt.

Tabelle 72: 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 |                            |                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|-----|-------------------|-----|--------------------------------------|-------|----------------------------|----------------------------|--------------------|
| Auswertungszeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                  | MW                  | SE  | MW                | SE  | MW                                   | SE    | Differenz                  | [95 %-KI]                  | p-Wert             |
| 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 <sup>a</sup> | 9,2                 | 0,5 | 6,9               | 0,5 | k. A.                                | k. A. | 0,2 <sup>b</sup>           | [−1,19; 1,59] <sup>b</sup> | 0,778 <sup>b</sup> |
| 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 73: Ergebnisse zu den Endpunkten depressive Symptomatik und Angstsymptomatik – Hospital Anxiety and Depression Scale (Fragestellung 2)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br>Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | N <sup>a</sup>  | Werte<br>Studienbeginn |       | Werte<br>Studienende |     | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |           |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------|-------|----------------------|-----|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|-----------|--------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                 | MW                     | SD    | MW                   | SD  | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI] | p-Wert |
| 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 <sup>b</sup> | k. A.                  | k. A. | 6                    | 4   | k. A.                                      | k. A. | 0,05 <sup>c</sup>             | k. A.     | 0,160  |
| CPAP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                 |                        |       | 6                    | 6   | k. A.                                      | k. A. |                               |           |        |
| HADS Subskala Depression                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                        |       |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| 6–8 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                 |                        |       |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 48 <sup>b</sup> | k. A.                  | k. A. | 5                    | 5   | k. A.                                      | k. A. | 0,31 <sup>c</sup>             | k. A.     | 0,064  |
| CPAP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                 |                        |       | 4                    | 3   | k. A.                                      | k. A. |                               |           |        |
| Hoekema 2006 (Parallel)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |                        |       |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| HADS – Subskala Angst                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |                        |       |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| 2 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                        |       |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 49 <sup>d</sup> | 5,6                    | 3,8   | 4,5                  | 3,5 | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | 0,81   |
| CPAP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 50 <sup>d</sup> | 5,4                    | 3,6   | 4,3                  | 3,4 | k. A.                                      | k. A. |                               |           |        |
| HADS – Subskala Depression                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                 |                        |       |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| 2 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                        |       |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 49 <sup>d</sup> | 5,8                    | 3,8   | 3,8                  | 3,7 | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.     | 0,25   |
| CPAP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 50 <sup>d</sup> | 7,1                    | 4,3   | 4,8                  | 4,5 | 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: Auswertung laut Studie gemäß ITT-Prinzip; von 51 randomisierten Personen waren 3 Personen Lost to Follow-up.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                 |                        |       |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| c: standardisierte Differenz (Score-Differenz/SD der Score-Differenz).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |                        |       |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| 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.                                                                                                                                                                                                                                       |                 |                        |       |                      |     |                                            |       |                               |           |        |
| 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 |                 |                        |       |                      |     |                                            |       |                               |           |        |

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6

BDI/HADS

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

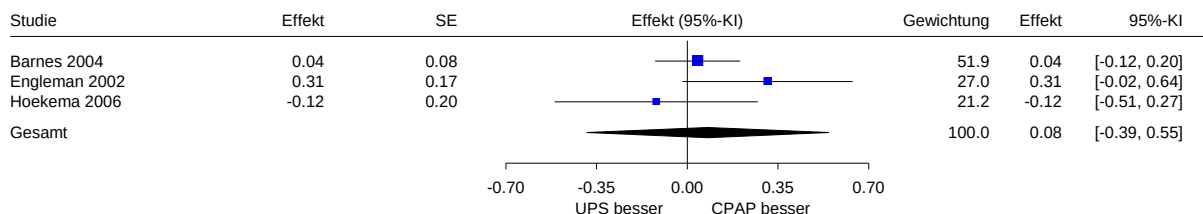
Heterogenität:  $Q=3.09$ ,  $df=2$ ,  $p=0.214$ ,  $I^2=35.2\%$ Gesamteffekt: Z-Score=0.73,  $p=0.543$ , Tau(Paule-Mandel)=0.125

Abbildung 53: Depressive Symptomatik – Beck Depression Inventory (BDI) und Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

### A3.3.2.7 Endpunkt Angstsymptomatik

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Angstsymptomatik

In Tabelle 74 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Angstsymptomatik dargestellt.

Tabelle 74: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Angstsymptomatik (Fragestellung 2)

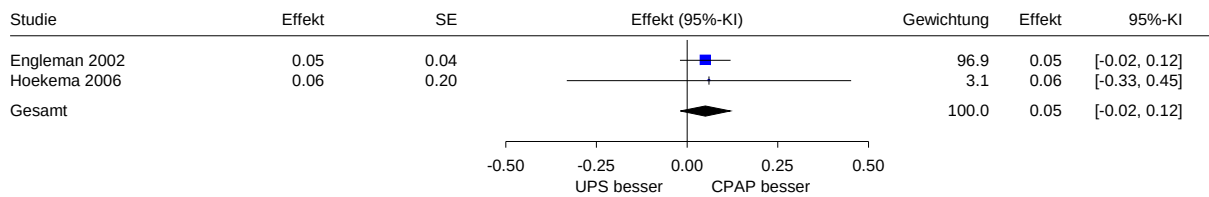
| Studie                     | Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|----------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| Engleman 2002 <sup>a</sup> | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Hoekema 2006 <sup>a</sup>  | 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 73 die Ergebnisse für die Angstsymptomatik der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist in Abbildung 54 dargestellt.

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
HADS  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=0.961$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z-Score=1.44,  $p=0.151$

Abbildung 54: Angstsymptomatik – Beck Anxiety Inventory (BAI) und Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

### A3.3.2.8 Endpunkt psychische Symptome

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu psychischen Symptomen

In Tabelle 75 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu psychischen Symptomen dargestellt.

Tabelle 75: 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 <sup>a</sup>                                                                                   | niedrig                                    | nein                        | nein                          | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Barnes 2004 <sup>b</sup>                                                                                  | niedrig                                    | nein                        | ja                            | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| a: Symptom-Checklist-90 Revised (SCL-90-R)<br>b: Profile of Mood States (POMS)<br>ITT: Intention to treat |                                            |                             |                               |                                       |                          |                                           |

#### Ergebnisse zu psychischen Symptomen

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie werden in Tabelle 76 und Tabelle 77 die Ergebnisse für die psychischen Symptome der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt.

Tabelle 76: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Symptom Checklist-90-Revised (Fragestellung 2)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                                                                 | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |                   | Werte<br>Studienende |                   | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                    |                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|-------------------|----------------------|-------------------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|--------------------|--------------------|
|                                                                                                                                            |                | MW                     | SD                | MW                   | SD                | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]          | p-Wert             |
| Auswertungs-zeitpunkt                                                                                                                      |                |                        |                   |                      |                   |                                            |       |                               |                    |                    |
| UPS vs. PAP-Therapie                                                                                                                       |                |                        |                   |                      |                   |                                            |       |                               |                    |                    |
| SCL-90-R <sup>b</sup> Durchschnittliche psychische Belastung (Wertebereich 0–332, höhere Werte zeigen eine höhere psychische Belastung an) |                |                        |                   |                      |                   |                                            |       |                               |                    |                    |
| Aarab 2011 (Parallel)                                                                                                                      |                |                        |                   |                      |                   |                                            |       |                               |                    |                    |
| 6 Monate                                                                                                                                   |                |                        |                   |                      |                   |                                            |       |                               |                    |                    |
| UPS                                                                                                                                        | 20             | 149,3 <sup>c</sup>     | 60,3 <sup>c</sup> | 132,9 <sup>c</sup>   | 38,2 <sup>c</sup> | k. A.                                      | k. A. | –4,8                          | [–39,91;<br>30,31] | 0,783 <sup>d</sup> |
| nCPAP                                                                                                                                      | 18             | 144,9 <sup>c</sup>     | 68,1 <sup>c</sup> | 137,7 <sup>c</sup>   | 66,2 <sup>c</sup> | 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 <sup>c</sup>      | 10,3 <sup>c</sup> | 17,7 <sup>c</sup>    | 5,5 <sup>c</sup>  | k. A.                                      | k. A. | –3,6                          | [–9,43;<br>2,23]   | 0,219 <sup>d</sup> |
| nCPAP                                                                                                                                      | 18             | 24,6 <sup>c</sup>      | 11,9 <sup>c</sup> | 21,3 <sup>c</sup>    | 11,5 <sup>c</sup> | 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 <sup>c</sup>      | 10,4 <sup>c</sup> | 25,3 <sup>c</sup>    | 8,4 <sup>c</sup>  | k. A.                                      | k. A. | –2                            | [–9,82;<br>5,82]   | 0,607 <sup>d</sup> |
| nCPAP                                                                                                                                      | 18             | 26,9 <sup>c</sup>      | 14,5 <sup>c</sup> | 27,3 <sup>c</sup>    | 14,8 <sup>c</sup> | 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 <sup>c</sup>      | 11,8 <sup>c</sup> | 24,0 <sup>c</sup>    | 7,1 <sup>c</sup>  | k. A.                                      | k. A. | –1,40                         | [–9,57;<br>6,77]   | 0,730              |
| nCPAP                                                                                                                                      | 18             | 28,5 <sup>c</sup>      | 15,3 <sup>c</sup> | 25,4 <sup>c</sup>    | 16,4 <sup>c</sup> | 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 <sup>c</sup>      | 6,5 <sup>c</sup>  | 12,9 <sup>c</sup>    | 4,2 <sup>c</sup>  | k. A.                                      | k. A. | –2,30                         | [–6,88;<br>2,28]   | 0,316              |
| nCPAP                                                                                                                                      | 18             | 16,9 <sup>c</sup>      | 9,6 <sup>c</sup>  | 15,2 <sup>c</sup>    | 9,1 <sup>c</sup>  | k. A.                                      | k. A. |                               |                    |                    |

(Fortsetzung)

Tabelle 76: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Symptom Checklist-90-Revised (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |                  | Werte<br>Studienende |                  | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                  |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|------------------|----------------------|------------------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|------------------|--------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                | MW                     | SD               | MW                   | SD               | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]        | p-Wert             |
| Auswertungs-zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                  |                    |
| 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 <sup>c</sup>       | 3,7 <sup>c</sup> | 8,7 <sup>c</sup>     | 3,3 <sup>c</sup> | k. A.                                      | k. A. | –0,2                          | [–2,54;<br>2,14] | 0,863 <sup>d</sup> |
| nCPAP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 18             | 9,2 <sup>c</sup>       | 3,8 <sup>c</sup> | 8,9 <sup>c</sup>     | 3,8 <sup>c</sup> | k. A.                                      | k. A. |                               |                  |                    |
| SCL-90-R Skala Phobische Angst <sup>e</sup> (Wertebereich 0–28, höhere Werte zeigen eine höhere psychische Belastung an)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                  |                    |
| Aarab 2011 (Parallel)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                  |                    |
| 6 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                  |                    |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 20             | 8,7 <sup>c</sup>       | 3,0 <sup>c</sup> | 7,7 <sup>c</sup>     | 1,1 <sup>c</sup> | k. A.                                      | k. A. | –0,1                          | [–1,11;<br>0,91] | 0,842 <sup>d</sup> |
| nCPAP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 18             | 9,3 <sup>c</sup>       | 5,1 <sup>c</sup> | 7,8 <sup>c</sup>     | 1,9 <sup>c</sup> | 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: 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. |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                  |                    |
| c: geschätzt mithilfe eines linearen gemischten Modells mit erklärender Variable „Befragungszeitpunkt“                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                  |                    |
| d: Effekt, KI und p-Wert: eigene Berechnung (t-Test)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                  |                    |
| 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                  |                    |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                        |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                  |                    |

Tabelle 77: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Profile of Mood States (Fragestellung 2)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                                           | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |     | Werte<br>Studienende |     | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                  |                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|-----|----------------------|-----|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|------------------|--------------------|
|                                                                                                                      |                | MW                     | SE  | MW                   | SE  | MW                                         | SE    | Differenz                     | [95 %-KI]        | p-Wert             |
| Auswertungs-zeitpunkt                                                                                                |                |                        |     |                      |     |                                            |       |                               |                  |                    |
| 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;<br>8,72] | 0,21 <sup>b</sup>  |
| 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;<br>1,14] | 0,48 <sup>b</sup>  |
| 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;<br>1,95] | 0,171 <sup>b</sup> |
| 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;<br>1,28] | 0,372 <sup>b</sup> |
| 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;<br>0,77] | 0,29 <sup>b</sup>  |
| 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;<br>2,09] | 0,323 <sup>b</sup> |
| 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;<br>0,94] | 0,814 <sup>b</sup> |
| CPAP                                                                                                                 |                |                        |     | 5,9                  | 0,3 | k. A.                                      | k. A. |                               |                  |                    |

(Fortsetzung)

Tabelle 77: Ergebnisse zum Endpunkt psychische Symptome – Profile of Mood States (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 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 |

### A3.3.2.9 Endpunkt somatische Symptome

Für die somatischen Symptome lagen keine Ergebnisse vor.

### A3.3.2.10 Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität

Für die kardiovaskuläre Morbidität lagen keine Ergebnisse vor.

### A3.3.2.11 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

In Tabelle 78 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität dargestellt.

Tabelle 78: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragestellung 2)

| Studie                                                                                                                         | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| Barnes 2004 <sup>a</sup>                                                                                                       | niedrig                                     | nein                        | ja                            | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| El-Solh 2017 <sup>a</sup>                                                                                                      | niedrig                                     | ja                          | nein                          | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Engleman 2002 <sup>a</sup>                                                                                                     | hoch                                        | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Gagnadoux 2009 <sup>b</sup>                                                                                                    | hoch                                        | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Hoekema 2006 <sup>a</sup>                                                                                                      | niedrig                                     | nein                        | ja                            | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Lam 2007 <sup>a</sup>                                                                                                          | hoch                                        | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Phillips 2013 <sup>a</sup>                                                                                                     | hoch                                        | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| a: Short Form-36 Health Survey (SF-36)<br>b: Nottingham Health Profile (NHP)<br>ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet |                                             |                             |                               |                                       |                          |                                           |



## Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie werden in Tabelle 79 und Tabelle 80 die Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytischen Zusammenfassungen sind in Abbildung 55, Abbildung 56, Abbildung 57, Abbildung 58, Abbildung 59, Abbildung 60, Abbildung 61, Abbildung 62, Abbildung 63, Abbildung 64 und Abbildung 65 dargestellt.

Tabelle 79: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36) (Fragestellung 2)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                               | N <sup>a</sup>   | Werte<br>Studienbeginn |                  | Werte<br>Studienende |                  | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                    |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|------------------|----------------------|------------------|---------------------------------------------------------|-------|-------------------------------|--------------------|--------|
|                                                                                          |                  | MW                     | SD               | MW                   | SD               | MW                                                      | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]          | p-Wert |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                    |        |
| UPS vs. PAP-Therapie                                                                     |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                    |        |
| SF-36 (Wertebereich Subskalen 0–100, höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an) |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                    |        |
| SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung <sup>c</sup>                                   |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                    |        |
| Barnes 2004 (Cross-over)                                                                 |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                    |        |
| 3 Monate                                                                                 |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                    |        |
| UPS                                                                                      | 114 <sup>d</sup> | 65,9                   | 1,7 <sup>e</sup> | 71,7                 | 1,6 <sup>e</sup> | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.              | n. s.  |
| CPAP                                                                                     |                  |                        |                  | 71,0                 | 1,4 <sup>e</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |                    |        |
| SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit                                                   |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                    |        |
| El-Solh 2017 (Cross-over)                                                                |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                    |        |
| Nach 12 Wochen                                                                           |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                    |        |
| UPS                                                                                      | 35 <sup>f</sup>  | k. A.                  | k. A.            | k. A.                | k. A.            | k. A.                                                   | k. A. | –1,62                         | [–6,44;<br>9,68]   | 0,68   |
| CPAP                                                                                     |                  |                        |                  | k. A.                | k. A.            | k. A.                                                   | k. A. |                               |                    |        |
| SF-36 – körperliche Rollenfunktion                                                       |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                    |        |
| El-Solh 2017 (Cross-over)                                                                |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                    |        |
| Nach 12 Wochen                                                                           |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                    |        |
| UPS                                                                                      | 35 <sup>f</sup>  | k. A.                  | k. A.            | k. A.                | k. A.            | k. A.                                                   | k. A. | 0,13                          | [–17,79;<br>18,05] | 0,98   |
| CPAP                                                                                     |                  |                        |                  | k. A.                | k. A.            | k. A.                                                   | k. A. |                               |                    |        |
| SF-36 – körperliche Schmerzen                                                            |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                    |        |
| El-Solh 2017 (Cross-over)                                                                |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                    |        |
| Nach 12 Wochen                                                                           |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                    |        |
| UPS                                                                                      | 35 <sup>f</sup>  | k. A.                  | k. A.            | k. A.                | k. A.            | k. A.                                                   | k. A. | –0,38                         | [–8,58;<br>7,82]   | 0,92   |
| CPAP                                                                                     |                  |                        |                  | k. A.                | k. A.            | k. A.                                                   | k. A. |                               |                    |        |
| SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung                                                |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                    |        |
| El-Solh 2017 (Cross-over)                                                                |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                    |        |
| Nach 12 Wochen                                                                           |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                    |        |
| UPS                                                                                      | 35 <sup>f</sup>  | k. A.                  | k. A.            | k. A.                | k. A.            | k. A.                                                   | k. A. | 1,59                          | [–8,50;<br>11,68]  | 0,74   |
| CPAP                                                                                     |                  |                        |                  | k. A.                | k. A.            | k. A.                                                   | k. A. |                               |                    |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)  | N <sup>a</sup>  | Werte<br>Studienbeginn |       | Werte<br>Studienende |       | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                    |        |
|---------------------------------------------|-----------------|------------------------|-------|----------------------|-------|---------------------------------------------------------|-------|-------------------------------|--------------------|--------|
|                                             |                 | MW                     | SD    | MW                   | SD    | MW                                                      | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]          | p-Wert |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                   |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| SF-36 – Vitalität                           |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| El-Solh 2017 (Cross-over)                   |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| Nach 12 Wochen                              |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| UPS                                         | 35 <sup>f</sup> | k. A.                  | k. A. | k. A.                | k. A. | k. A.                                                   | k. A. | −3,32                         | [−14,61;<br>7,96]  | 0,54   |
| CPAP                                        |                 |                        |       | k. A.                | k. A. | k. A.                                                   | k. A. |                               |                    |        |
| SF-36 – soziale Funktionsfähigkeit          |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| El-Solh 2017 (Cross-over)                   |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| Nach 12 Wochen                              |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| UPS                                         | 35 <sup>f</sup> | k. A.                  | k. A. | k. A.                | k. A. | k. A.                                                   | k. A. | 6,33                          | [−5,44;<br>18,11]  | 0,27   |
| CPAP                                        |                 |                        |       | k. A.                | k. A. | k. A.                                                   | k. A. |                               |                    |        |
| SF-36 – emotionale Rollenfunktion           |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| El-Solh 2017 (Cross-over)                   |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| Nach 12 Wochen                              |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| UPS                                         | 35 <sup>f</sup> | k. A.                  | k. A. | k. A.                | k. A. | k. A.                                                   | k. A. | 7,73                          | [−13,53;<br>28,99] | 0,46   |
| CPAP                                        |                 |                        |       | k. A.                | k. A. | k. A.                                                   | k. A. |                               |                    |        |
| SF-36 – psychisches Wohlbefinden            |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| El-Solh 2017 (Cross-over)                   |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| Nach 12 Wochen                              |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| UPS                                         | 35 <sup>f</sup> | k. A.                  | k. A. | k. A.                | k. A. | k. A.                                                   | k. A. | −0,28                         | [−9,01;<br>8,44]   | 0,94   |
| CPAP                                        |                 |                        |       | k. A.                | k. A. | k. A.                                                   | k. A. |                               |                    |        |
| SF-36 – Veränderung des Gesundheitszustands |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| Engleman 2002 (Cross-over)                  |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| 6–8 Wochen                                  |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| UPS                                         | 48 <sup>g</sup> | k. A.                  | k. A. | 2,9                  | 0,8   | k. A.                                                   | k. A. | 0,52 <sup>h</sup>             | k. A.              | 0,001  |
| CPAP                                        |                 |                        |       | 2,4                  | 0,8   | k. A.                                                   | k. A. |                               |                    |        |
| SF-36 PCS                                   |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| Engleman 2002 (Cross-over)                  |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| 6–8 Wochen                                  |                 |                        |       |                      |       |                                                         |       |                               |                    |        |
| UPS                                         | 48 <sup>g</sup> | k. A.                  | k. A. | 45                   | 10    | k. A.                                                   | k. A. | 0,35 <sup>h</sup>             | k. A.              | 0,023  |
| CPAP                                        |                 |                        |       | 47                   | 10    | k. A.                                                   | k. A. |                               |                    |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design) | N <sup>a</sup>  | Werte<br>Studienbeginn |                           | Werte<br>Studienende |                           | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                  |        |
|--------------------------------------------|-----------------|------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------|-------|-------------------------------|------------------|--------|
|                                            |                 | MW                     | SD                        | MW                   | SD                        | MW                                                      | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]        | p-Wert |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                  |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| SF-36 MCS                                  |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| Engleman 2002 (Cross-over)                 |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| 6–8 Wochen                                 |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| UPS                                        | 48 <sup>g</sup> | k. A.                  | k. A.                     | 48                   | 11                        | k. A.                                                   | k. A. | 0,34 <sup>h</sup>             | k. A.            | 0,008  |
| CPAP                                       |                 |                        |                           | 52                   | 10                        | k. A.                                                   | k. A. |                               |                  |        |
| SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung  |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| Hoekema 2006 (Parallel)                    |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| 2 Monate                                   |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| UPS                                        | 49 <sup>i</sup> | 58                     | 21                        | 65                   | 21                        | k. A.                                                   | k. A. | 0,21 <sup>j</sup>             | [–0,19;<br>0,60] | k. A.  |
| CPAP                                       | 50 <sup>i</sup> | 55                     | 23                        | 61                   | 23                        | k. A.                                                   | k. A. |                               |                  |        |
| SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit     |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| Hoekema 2006 (Parallel)                    |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| 2 Monate                                   |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| UPS                                        | 49 <sup>i</sup> | 71                     | 23                        | 79                   | 22                        | k. A.                                                   | k. A. | –0,09 <sup>j</sup>            | [–0,48;<br>0,31] | k. A.  |
| CPAP                                       | 50 <sup>i</sup> | 67                     | 24                        | 81                   | 19                        | k. A.                                                   | k. A. |                               |                  |        |
| SF-36 – körperliche Rollenfunktion         |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| Hoekema 2006 (Parallel)                    |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| 2 Monate                                   |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| UPS                                        | 49 <sup>i</sup> | 25 <sup>k</sup>        | [0; 75] <sup>l</sup>      | 100 <sup>k</sup>     | [25;<br>100] <sup>l</sup> | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.            | 0,60   |
| CPAP                                       | 50 <sup>i</sup> | 25 <sup>k</sup>        | [0;<br>100] <sup>l</sup>  | 100 <sup>k</sup>     | [44;<br>100] <sup>l</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |                  |        |
| SF-36 – körperliche Schmerzen              |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| Hoekema 2006 (Parallel)                    |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| 2 Monate                                   |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| UPS                                        | 49 <sup>i</sup> | 75                     | 27                        | 80                   | 27                        | k. A.                                                   | k. A. | –0,10 <sup>j</sup>            | [–0,49;<br>0,30] | k. A.  |
| CPAP                                       | 50 <sup>i</sup> | 78                     | 26                        | 82                   | 24                        | k. A.                                                   | k. A. |                               |                  |        |
| SF-36 – emotionale Rollenfunktion          |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| Hoekema 2006 (Parallel)                    |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| 2 Monate                                   |                 |                        |                           |                      |                           |                                                         |       |                               |                  |        |
| UPS                                        | 49 <sup>i</sup> | 100 <sup>k</sup>       | [33;<br>100] <sup>l</sup> | 100 <sup>k</sup>     | [67;<br>100] <sup>l</sup> | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.            | 0,86   |
| CPAP                                       | 50 <sup>i</sup> | 100 <sup>k</sup>       | [33;<br>100] <sup>l</sup> | 100 <sup>k</sup>     | [59;<br>100] <sup>l</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |                  |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)  | N <sup>a</sup>  | Werte<br>Studienbeginn |                  | Werte<br>Studienende |                  | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                  |        |
|---------------------------------------------|-----------------|------------------------|------------------|----------------------|------------------|---------------------------------------------------------|-------|-------------------------------|------------------|--------|
|                                             |                 | MW                     | SD               | MW                   | SD               | MW                                                      | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]        | p-Wert |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                   |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| SF-36 – psychisches Wohlbefinden            |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| Hoekema 2006 (Parallel)                     |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| 2 Monate                                    |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| UPS                                         | 49 <sup>i</sup> | 71                     | 18               | 77                   | 17               | k. A.                                                   | k. A. | 0,15 <sup>j</sup>             | [−0,24;<br>0,55] | k. A.  |
| CPAP                                        | 50 <sup>i</sup> | 68                     | 18               | 75                   | 16               | k. A.                                                   | k. A. |                               |                  |        |
| SF-36 – soziale Funktionsfähigkeit          |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| Hoekema 2006 (Parallel)                     |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| 2 Monate                                    |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| UPS                                         | 49 <sup>i</sup> | 66                     | 23               | 80                   | 21               | k. A.                                                   | k. A. | 0,05 <sup>j</sup>             | [−0,34;<br>0,45] | k. A.  |
| CPAP                                        | 50 <sup>i</sup> | 69                     | 24               | 79                   | 21               | k. A.                                                   | k. A. |                               |                  |        |
| SF-36 – Vitalität                           |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| Hoekema 2006 (Parallel)                     |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| 2 Monate                                    |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| UPS                                         | 49 <sup>i</sup> | 39                     | 19               | 64                   | 21               | k. A.                                                   | k. A. | 0,1 <sup>mj</sup>             | [−0,27;<br>0,52] | k. A.  |
| CPAP                                        | 50 <sup>i</sup> | 39                     | 22               | 61                   | 20               | k. A.                                                   | k. A. |                               |                  |        |
| SF-36 – Veränderung des Gesundheitszustands |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| Hoekema 2006 (Parallel)                     |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| 2 Monate                                    |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| UPS                                         | 49 <sup>i</sup> | 39,7                   | 24,6             | 74,0                 | 27,5             | k. A.                                                   | k. A. | 0,02                          | [−0,38;<br>0,41] | k. A.  |
| CPAP                                        | 50 <sup>i</sup> | 38,2                   | 25,2             | 73,5                 | 26,4             | k. A.                                                   | k. A. |                               |                  |        |
| SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit      |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| Lam 2007 (Parallel)                         |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| 10 Wochen                                   |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| UPS                                         | 34              | 84,7                   | 1,7 <sup>e</sup> | 86,5                 | 2,0 <sup>e</sup> | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.            | n. s.  |
| CPAP                                        | 34              | 84,7                   | 2,2 <sup>e</sup> | 88,2                 | 1,7 <sup>e</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |                  |        |
| SF-36 – körperliche Rollenfunktion          |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| Lam 2007 (Parallel)                         |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| 10 Wochen                                   |                 |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |                  |        |
| UPS                                         | 34              | 66,9                   | 6,5 <sup>e</sup> | 72,7                 | 6,0 <sup>e</sup> | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.            | n. s.  |
| CPAP                                        | 34              | 68,4                   | 6,9 <sup>e</sup> | 82,4                 | 5,1 <sup>e</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |                  |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design) | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |                   | Werte<br>Studienende |                   | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |       | Intervention vs.<br>Vergleich |           |        |
|--------------------------------------------|----------------|------------------------|-------------------|----------------------|-------------------|---------------------------------------------------------|-------|-------------------------------|-----------|--------|
|                                            |                | MW                     | SD                | MW                   | SD                | MW                                                      | SD    | Differenz                     | [95 %-KI] | p-Wert |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                  |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| SF-36 – körperliche Schmerzen              |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| Lam 2007 (Parallel)                        |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| 10 Wochen                                  |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| UPS                                        | 34             | 72,2                   | 3,6 <sup>pe</sup> | 69,0                 | 4,2 <sup>pe</sup> | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.     | < 0,05 |
| CPAP                                       | 34             | 68,0                   | 4,0 <sup>pe</sup> | 80,5                 | 2,9 <sup>pe</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |           |        |
| SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung  |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| Lam 2007 (Parallel)                        |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| 10 Wochen                                  |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| UPS                                        | 34             | 50,8                   | 3,9 <sup>e</sup>  | 58,1                 | 3,7 <sup>e</sup>  | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s.  |
| CPAP                                       | 34             | 48,3                   | 3,1 <sup>e</sup>  | 58,9                 | 3,3 <sup>e</sup>  | k. A.                                                   | k. A. |                               |           |        |
| SF-36 – Vitalität                          |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| Lam 2007 (Parallel)                        |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| 10 Wochen                                  |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| UPS                                        | 34             | 48,7                   | 2,9 <sup>e</sup>  | 56,7                 | 3,4 <sup>e</sup>  | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s.  |
| CPAP                                       | 34             | 52,6                   | 2,8 <sup>e</sup>  | 62,6                 | 2,9 <sup>e</sup>  | k. A.                                                   | k. A. |                               |           |        |
| SF-36 – soziale Funktionsfähigkeit         |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| Lam 2007 (Parallel)                        |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| 10 Wochen                                  |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| UPS                                        | 34             | 80,5                   | 3,7 <sup>e</sup>  | 84,8                 | 3,5 <sup>e</sup>  | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s.  |
| CPAP                                       | 34             | 79,4                   | 2,9 <sup>e</sup>  | 82,4                 | 3,5 <sup>e</sup>  | k. A.                                                   | k. A. |                               |           |        |
| SF-36 – emotionale Rollenfunktion          |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| Lam 2007 (Parallel)                        |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| 10 Wochen                                  |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| UPS                                        | 34             | 57,8                   | 7,1 <sup>e</sup>  | 74,7                 | 7,1 <sup>e</sup>  | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s.  |
| CPAP                                       | 34             | 56,9                   | 7,2 <sup>e</sup>  | 78,4                 | 5,6 <sup>e</sup>  | k. A.                                                   | k. A. |                               |           |        |
| SF-36 – psychisches Wohlbefinden           |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| Lam 2007 (Parallel)                        |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| 10 Wochen                                  |                |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| UPS                                        | 34             | 65,8                   | 2,9 <sup>e</sup>  | 69,8                 | 3,1 <sup>e</sup>  | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s.  |
| CPAP                                       | 34             | 66,8                   | 2,5 <sup>e</sup>  | 71,8                 | 2,8 <sup>p</sup>  | k. A.                                                   | k. A. |                               |           |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design) | N <sup>a</sup>   | Werte<br>Studienbeginn |                  | Werte<br>Studienende |                  | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |                               | Intervention vs.<br>Vergleich |                                          |        |
|--------------------------------------------|------------------|------------------------|------------------|----------------------|------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------|--------|
|                                            |                  | MW                     | SD               | MW                   | SD               | MW                                                      | SD                            | Differenz                     | [95 %-KI]                                | p-Wert |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                  |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                                          |        |
| SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit     |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                                          |        |
| Phillips 2013 (Cross-over)                 |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                                          |        |
| 4 Wochen                                   |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                                          |        |
| UPS                                        | 108 <sup>n</sup> | 82,3                   | 1,8 <sup>e</sup> | 84,7                 | 1,9 <sup>e</sup> | -2,4                                                    | [-5,7;<br>0,9] <sup>m</sup>   | 1,3                           | [-1,0;<br>3,7;] <sup>o</sup>             | n. s.  |
| CPAP                                       |                  |                        |                  | 83,7                 | 1,9 <sup>e</sup> | -1,4                                                    | [-4,5;<br>1,7] <sup>m</sup>   |                               |                                          |        |
| SF-36 – körperliche Rollenfunktion         |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                                          |        |
| Phillips 2013 (Cross-over)                 |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                                          |        |
| 4 Wochen                                   |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                                          |        |
| UPS                                        | 108 <sup>n</sup> | 70,4                   | 3,4 <sup>e</sup> | 79,9                 | 2,9 <sup>e</sup> | -9,5                                                    | [-15,2;<br>-3,7] <sup>m</sup> | -1,9                          | [-8,3;<br>4,6] <sup>o</sup>              | n. s.  |
| CPAP                                       |                  |                        |                  | 81,7                 | 3,2 <sup>e</sup> | -11,3                                                   | [-17,6;<br>-5,1] <sup>m</sup> |                               |                                          |        |
| SF-36 – körperliche Schmerzen              |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                                          |        |
| Phillips 2013 (Cross-over)                 |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                                          |        |
| 4 Wochen                                   |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                                          |        |
| UPS                                        | 108 <sup>n</sup> | 76,5                   | 2,2 <sup>e</sup> | 81,0                 | 1,9 <sup>e</sup> | -4,5                                                    | [-8,4;<br>-0,5] <sup>m</sup>  | 4,8                           | [0,9;<br>8,7] <sup>o</sup>               | < 0,05 |
| CPAP                                       |                  |                        |                  | 76,2                 | 2,1 <sup>e</sup> | 0,3                                                     | [-4,2;<br>4,8] <sup>m</sup>   |                               |                                          |        |
| SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung  |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                                          |        |
| Phillips 2013 (Cross-over)                 |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                                          |        |
| 4 Wochen                                   |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                                          |        |
| UPS                                        | 108 <sup>n</sup> | 63,1                   | 2,0 <sup>e</sup> | 67,4                 | 2,0 <sup>e</sup> | -4,3                                                    | [-7,0;<br>-1,6] <sup>m</sup>  | 1,7                           | [-0,7;<br>4,1] <sup>o</sup>              | n. s.  |
| CPAP                                       |                  |                        |                  | 65,7                 | 1,9 <sup>e</sup> | -2,6                                                    | [-5,5;<br>0,3] <sup>m</sup>   |                               |                                          |        |
| SF-36 – Vitalität                          |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                                          |        |
| Phillips 2013 (Cross-over)                 |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                                          |        |
| 4 Wochen                                   |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                                          |        |
| UPS                                        | 108 <sup>n</sup> | 48,9                   | 2,1 <sup>e</sup> | 60,1                 | 2,0 <sup>e</sup> | -11,2                                                   | [-14,8;<br>-7,6] <sup>m</sup> | 3,8                           | [0,02;<br>7,7] <sup>t</sup> <sup>o</sup> | < 0,05 |
| CPAP                                       |                  |                        |                  | 56,3                 | 2,2 <sup>e</sup> | -7,4                                                    | [-10,8;<br>-3,9] <sup>m</sup> |                               |                                          |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design) | N <sup>a</sup>   | Werte<br>Studienbeginn |                  | Werte<br>Studienende |                  | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |                               | Intervention vs.<br>Vergleich |                             |        |
|--------------------------------------------|------------------|------------------------|------------------|----------------------|------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------|
|                                            |                  | MW                     | SD               | MW                   | SD               | MW                                                      | SD                            | Differenz                     | [95 %-KI]                   | p-Wert |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                  |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                             |        |
| SF-36 – soziale Funktionsfähigkeit         |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                             |        |
| Phillips 2013 (Cross-over)                 |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                             |        |
| 4 Wochen                                   |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                             |        |
| UPS                                        | 108 <sup>n</sup> | 77,6                   | 2,3 <sup>e</sup> | 84,8                 | 1,8 <sup>e</sup> | -7,2                                                    | [-10,9;<br>-3,5] <sup>m</sup> | 5,1                           | [1,3;<br>8,9] <sup>o</sup>  | < 0,01 |
| CPAP                                       |                  |                        |                  | 79,7                 | 2,2 <sup>e</sup> | -2,1                                                    | [-6,1;<br>1,9] <sup>m</sup>   |                               |                             |        |
| SF-36 – emotionale Rollenfunktion          |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                             |        |
| Phillips 2013 (Cross-over)                 |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                             |        |
| 4 Wochen                                   |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                             |        |
| UPS                                        | 108 <sup>n</sup> | 65,1                   | 4,0 <sup>e</sup> | 81,6                 | 2,9 <sup>e</sup> | -16,5                                                   | [-23,5;<br>-9,5] <sup>m</sup> | 2,8                           | [-2,8;<br>8,4] <sup>o</sup> | n. s.  |
| CPAP                                       |                  |                        |                  | 78,8                 | 3,3 <sup>e</sup> | -13,7                                                   | [-21,7;<br>-5,7] <sup>m</sup> |                               |                             |        |
| SF-36 – psychisches Wohlbefinden           |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                             |        |
| Phillips 2013 (Cross-over)                 |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                             |        |
| 4 Wochen                                   |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                             |        |
| UPS                                        | 108 <sup>n</sup> | 71,7                   | 1,5 <sup>e</sup> | 75,3                 | 1,5 <sup>e</sup> | -3,6                                                    | [-5,9;<br>-1,3] <sup>m</sup>  | 2,6                           | [0,2;<br>5,1] <sup>o</sup>  | < 0,05 |
| CPAP                                       |                  |                        |                  | 72,6                 | 1,6 <sup>e</sup> | -1,0                                                    | [-3,5;<br>1,6] <sup>m</sup>   |                               |                             |        |
| SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS)     |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                             |        |
| Phillips 2013 (Cross-over)                 |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                             |        |
| 4 Wochen                                   |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                             |        |
| UPS                                        | 108 <sup>n</sup> | 68,1                   | 1,8 <sup>e</sup> | 74,4                 | 1,6 <sup>e</sup> | -6,3                                                    | [-8,9;<br>-3,7] <sup>m</sup>  | 2,0                           | [-0,6;<br>4,5] <sup>o</sup> | n. s.  |
| CPAP                                       |                  |                        |                  | 72,6                 | 1,7 <sup>e</sup> | -4,4                                                    | [-7,0;<br>-1,9] <sup>m</sup>  |                               |                             |        |
| SF-36 – psychischer Summenscore (MCS)      |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                             |        |
| Phillips 2013 (Cross-over)                 |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                             |        |
| 4 Wochen                                   |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |                               |                               |                             |        |
| UPS                                        | 108 <sup>n</sup> | 71,5                   | 2,2 <sup>e</sup> | 80,6                 | 1,8 <sup>e</sup> | -9,1                                                    | [-12,4;<br>-5,7] <sup>m</sup> | 3,5                           | [0,3;<br>6,7] <sup>o</sup>  | < 0,05 |
| CPAP                                       |                  |                        |                  | 77,1                 | 2,0 <sup>e</sup> | -5,6                                                    | [-9,4;<br>-1,7] <sup>m</sup>  |                               |                             |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36) (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:    | wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 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.                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| e:    | Standardfehler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| f:    | Observed Cases. Randomisiert waren 42 Personen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| g:    | Auswertung laut Studie gemäß ITT-Prinzip; von 51 randomisierten Personen waren 3 Personen Lost to Follow-up.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| h:    | standardisierte Differenz (Score-Differenz/SD der Score-Differenz).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| j:    | Effektstärke                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| k:    | Median                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| l:    | Interquartilsabstand                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| m:    | 95 %-KI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| n:    | Erfasst sind hier nur die Personen, die die Studie beendet hatten („Completers“).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| o:    | Vorzeichenumkehr, da im Bericht UPS minus CPAP gerechnet wird, in der Studie jedoch CPAP minus UPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 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 |



Tabelle 80: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Nottingham Health Profile (Fragestellung 2)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |                  | Werte<br>Studienende |                  | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                                 |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|------------------|----------------------|------------------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------|
|                                                                                           |                | MW                     | SD               | MW                   | SD               | MW                                         | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]                       | p-Wert             |
| Auswertungs-zeitpunkt                                                                     |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| UPS vs. PAP-Therapie                                                                      |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| NHP (Wertebereich für Subskalen 0–100, höhere Werte zeigen schlechtere Lebensqualität an) |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| NHP – körperliche Mobilität                                                               |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| Gagnadoux 2009 (Cross-over)                                                               |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| 2 Monate                                                                                  |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| UPS                                                                                       | 56             | 10,0                   | 2,1 <sup>b</sup> | 5,3                  | 2,0 <sup>b</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.                           | k. A.              |
| CPAP                                                                                      |                |                        |                  | 7,8                  | 1,3 <sup>b</sup> | k. A.                                      | k. A. |                               |                                 |                    |
| NHP – soziale Isolation                                                                   |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| Gagnadoux 2009 (Cross-over)                                                               |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| 2 Monate                                                                                  |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| UPS                                                                                       | 56             | 7,7                    | 1,6 <sup>b</sup> | 4,5                  | 1,8 <sup>b</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.                           | k. A.              |
| CPAP                                                                                      |                |                        |                  | 6,0                  | 1,7 <sup>b</sup> | k. A.                                      | k. A. |                               |                                 |                    |
| NHP – Schmerz                                                                             |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| Gagnadoux 2009 (Cross-over)                                                               |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| 2 Monate                                                                                  |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| UPS                                                                                       | 56             | 16,5                   | 3,1 <sup>b</sup> | 8,4                  | 3,5 <sup>b</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.                           | k. A.              |
| CPAP                                                                                      |                |                        |                  | 12,1                 | 2,8 <sup>b</sup> | k. A.                                      | k. A. |                               |                                 |                    |
| NHP – emotionale Reaktionen                                                               |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| Gagnadoux 2009 (Cross-over)                                                               |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| 2 Monate                                                                                  |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| UPS                                                                                       | 56             | 16,7                   | 2,1 <sup>b</sup> | 8,0                  | 2,5 <sup>b</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.                           | k. A.              |
| CPAP                                                                                      |                |                        |                  | 11,6                 | 2,2 <sup>b</sup> | k. A.                                      | k. A. |                               |                                 |                    |
| NHP – Energieverlust                                                                      |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| Gagnadoux 2009 (Cross-over)                                                               |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| 2 Monate                                                                                  |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| UPS                                                                                       | 56             | 30,0                   | 4,1 <sup>b</sup> | 18,7                 | 4,5 <sup>b</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.                           | k. A.              |
| CPAP                                                                                      |                |                        |                  | 17,5                 | 4,4 <sup>b</sup> | k. A.                                      | k. A. |                               |                                 |                    |
| NHP – Schlaf                                                                              |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| Gagnadoux 2009 (Cross-over)                                                               |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| 2 Monate                                                                                  |                |                        |                  |                      |                  |                                            |       |                               |                                 |                    |
| UPS                                                                                       | 56             | 28,9                   | 4,1 <sup>b</sup> | 16,1                 | 3,8 <sup>b</sup> | k. A.                                      | k. A. | −10,30 <sup>c</sup>           | [−19,65;<br>−0,95] <sup>c</sup> | 0,031 <sup>c</sup> |
| CPAP                                                                                      |                |                        |                  | 26,4                 | 2,8 <sup>b</sup> | k. A.                                      | k. A. |                               |                                 |                    |

(Fortsetzung)

Tabelle 80: 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 ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
SF-36 - körperlicher Summenscore (PCS)  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

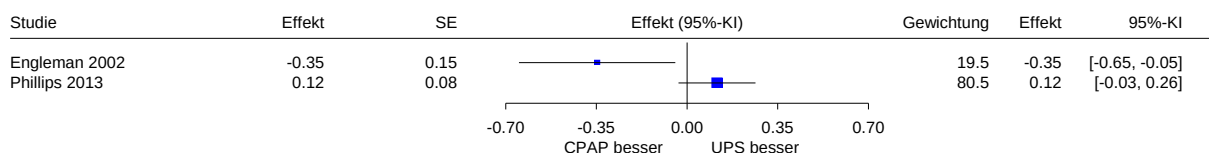


Abbildung 55: SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS); Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
SF-36 - psychischer Summenscore (MCS)  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

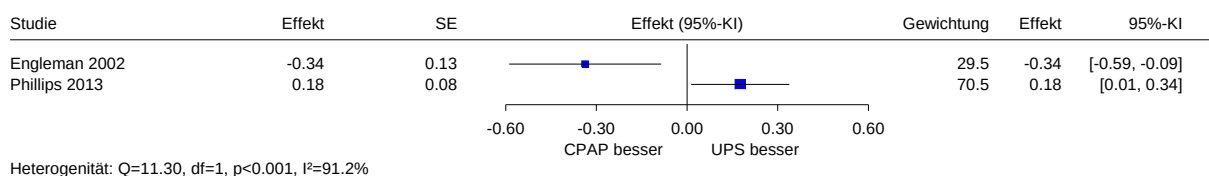


Abbildung 56: SF-36 – psychischer Summenscore (MCS); Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
SF-36 - Veränderung des Gesundheitszustandes  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

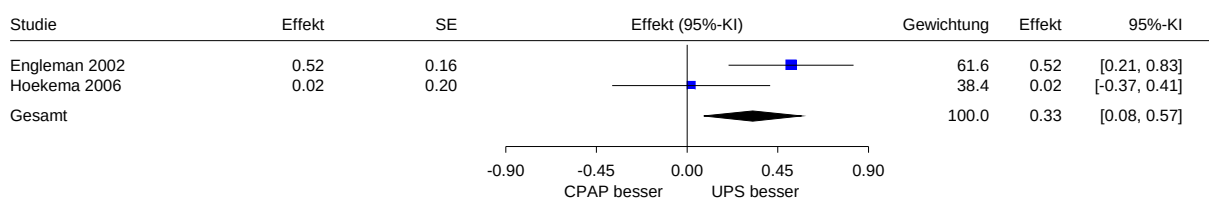
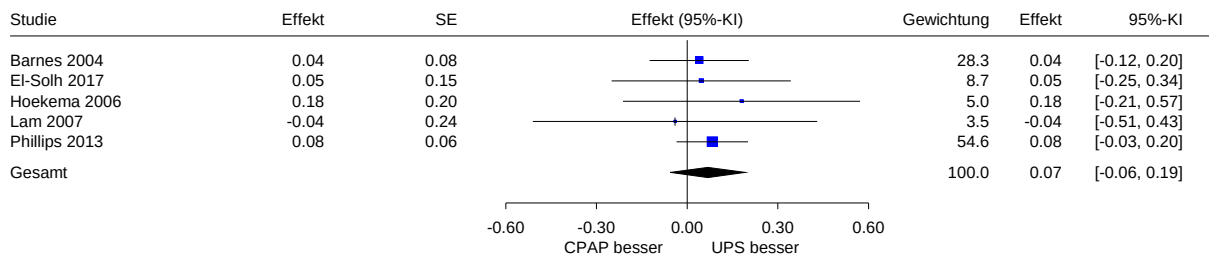


Abbildung 57: SF-36 – Veränderung des Gesundheitszustandes; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

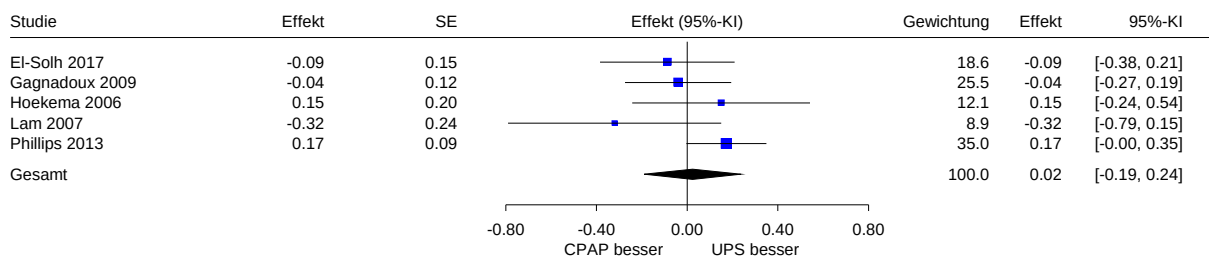
UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
SF-36 allgemeine Gesundheitswahrnehmung  
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzcorr.)



Heterogenität:  $Q=0.71$ ,  $df=4$ ,  $p=0.950$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=1.53$ ,  $p=0.200$ ,  $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 58: SF-36 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

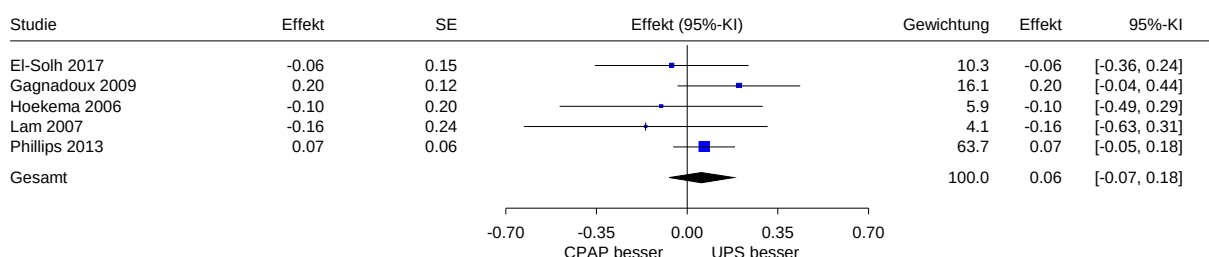
UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
SF-36 - Vitalität/NHP - Energieverlust  
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität:  $Q=5.88$ ,  $df=4$ ,  $p=0.209$ ,  $I^2=31.9\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=0.31$ ,  $p=0.772$ ,  $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0.093$

Abbildung 59: SF-36 – Vitalität und Nottingham Health Profile (NHP): Energieverlust; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
SF-36 - körperliche Funktionsfähigkeit/NHP - körperliche Mobilität  
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität:  $Q=3.45$ ,  $df=4$ ,  $p=0.486$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=1.23$ ,  $p=0.286$ ,  $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 60: SF-36 – körperliche Funktionsfähigkeit und Nottingham Health Profile (NHP): körperliche Mobilität; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
 SF-36 - körperliche Schmerzen/NHP - Schmerz  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzcorr.) (zur Darstellung der Gewichte)

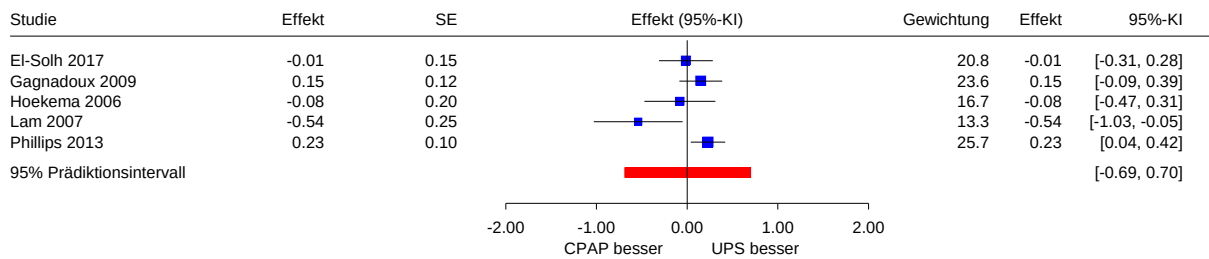


Abbildung 61: SF-36 – körperliche Schmerzen und Nottingham Health Profile (NHP): Schmerz; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
 SF-36 - soziale Funktionsfähigkeit/NHP - soziale Isolation  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzcorr.)

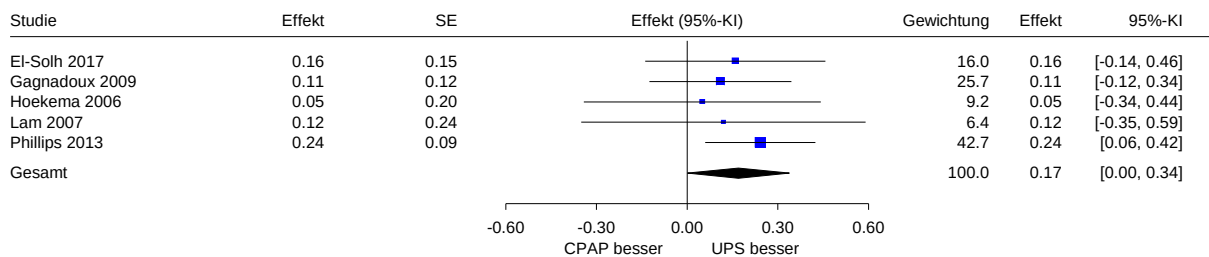


Abbildung 62: SF-36 – soziale Funktionsfähigkeit und Nottingham Health Profile (NHP): soziale Isolation; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
 SF-36 - psychisches Wohlbefinden/NHP - emotionale Reaktionen  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

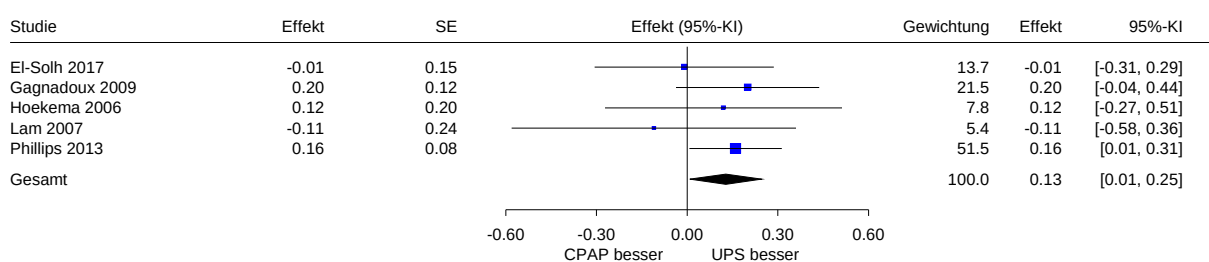
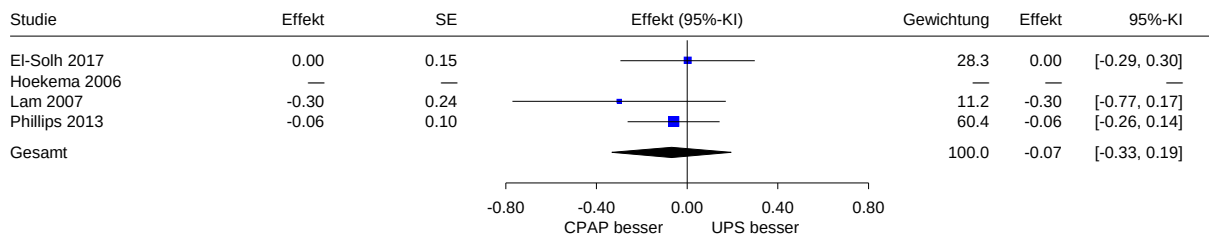


Abbildung 63: SF-36 – psychisches Wohlbefinden und Nottingham Health Profile (NHP): emotionale Reaktionen; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

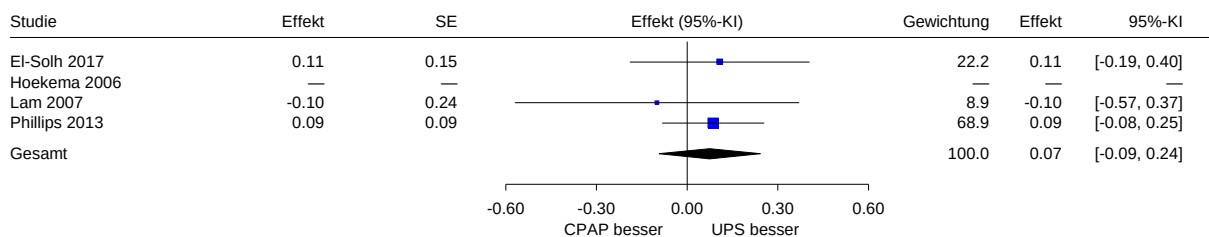
UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
 SF-36 - körperliche Rollenfunktion  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität:  $Q=1.16$ ,  $df=2$ ,  $p=0.561$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=-1.13$ ,  $p=0.377$ ,  $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 64: SF-36 – körperliche Rollenfunktion; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
 SF-36 - emotionale Rollenfunktion  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität:  $Q=0.59$ ,  $df=2$ ,  $p=0.743$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=1.91$ ,  $p=0.197$ ,  $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 65: SF-36 – emotionale Rollenfunktion; Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

### A3.3.2.12 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 81 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben dargestellt.

Tabelle 81: 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 <sup>a</sup>                                                                             | niedrig                                    | nein                        | nein                          | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Barnes 2004 <sup>a</sup>                                                                               | niedrig                                    | nein                        | ja                            | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Engleman 2002 <sup>a</sup>                                                                             | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Hoekema 2006 <sup>a</sup>                                                                              | niedrig                                    | nein                        | ja                            | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Phillips 2013 <sup>a</sup>                                                                             | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| a: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)<br>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 82 die Ergebnisse für die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben der Studien mit verwertbaren Daten dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist in Abbildung 66 dargestellt.

Tabelle 82: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 2)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)                                                                     | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studienbeginn |                    | Werte<br>Studienende |                   | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                                  |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|---------------------------------------------------------|-------|-------------------------------|----------------------------------|--------|
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                                      |                | MW                     | SD                 | MW                   | SD                | MW                                                      | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]                        | p-Wert |
| <b>UPS vs. PAP-Therapie</b>                                                                                    |                |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| <b>FOSQ (Wertebereich Subskalen 1–4, Gesamtscore 5–20, höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an)</b> |                |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| <b>FOSQ – Gesamtscore</b>                                                                                      |                |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| <b>Banhiran 2018 (Cross-over)</b>                                                                              |                |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| <b>6 Wochen</b>                                                                                                |                |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| UPS                                                                                                            | 43             | k. A. <sup>c</sup>     | k. A. <sup>d</sup> | 15,57                | 0,54 <sup>e</sup> | k. A.                                                   | k. A. | -0,57 <sup>f, g</sup>         | [-1,29;<br>0,15] <sup>f, g</sup> | 0,12   |
| CPAP                                                                                                           | 43             | k. A. <sup>h</sup>     | k. A. <sup>i</sup> | 16,14                | 0,44 <sup>e</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |                                  |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 82: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design) | N <sup>a</sup>    | Werte<br>Studienbeginn |                    | Werte<br>Studienende |                   | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                                  |        |
|--------------------------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|---------------------------------------------------------|-------|-------------------------------|----------------------------------|--------|
|                                            |                   | MW                     | SD                 | MW                   | SD                | MW                                                      | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]                        | p-Wert |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                  |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| FOSQ – allgemeine Leistungsfähigkeit       |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| Banhiran 2018 (Cross-over)                 |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| 6 Wochen                                   |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| UPS                                        | 43                | k. A. <sup>j</sup>     | k. A. <sup>k</sup> | 3,41                 | 0,13 <sup>e</sup> | k. A.                                                   | k. A. | −0,08 <sup>f,g</sup>          | [−0,30;<br>0,14] <sup>f, g</sup> | 0,48   |
| CPAP                                       | 43                | k. A. <sup>l</sup>     | k. A. <sup>m</sup> | 3,49                 | 0,10 <sup>e</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |                                  |        |
| FOSQ – soziale Lebensqualität              |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| Banhiran 2018 (Cross-over)                 |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| 6 Wochen                                   |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| UPS                                        | 43                | k. A. <sup>n</sup>     | k. A. <sup>k</sup> | 3,72                 | 0,12 <sup>e</sup> | k. A.                                                   | k. A. | −0,07 <sup>f, g</sup>         | −0,24;<br>0,10 <sup>f, g</sup>   | 0,43   |
| CPAP                                       | 43                | k. A. <sup>o</sup>     | k. A. <sup>p</sup> | 3,79                 | 0,08 <sup>e</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |                                  |        |
| FOSQ – Aktivität                           |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| Banhiran 2018 (Cross-over)                 |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| 6 Wochen                                   |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| UPS                                        | 43                | k. A. <sup>j</sup>     | k. A. <sup>k</sup> | 3,32                 | 0,07 <sup>e</sup> | k. A.                                                   | k. A. | −0,13 <sup>f, g</sup>         | −0,29;<br>0,03 <sup>f, g</sup>   | 0,10   |
| CPAP                                       | 43                | k. A. <sup>q</sup>     | k. A. <sup>r</sup> | 3,45                 | 0,06 <sup>e</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |                                  |        |
| FOSQ – Vigilanz                            |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| Banhiran 2018 (Cross-over)                 |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| 6 Wochen                                   |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| UPS                                        | 43                | k. A. <sup>s</sup>     | k. A. <sup>t</sup> | 2,74                 | 0,15 <sup>e</sup> | k. A.                                                   | k. A. | −0,11 <sup>f, g</sup>         | −0,29;<br>0,07 <sup>f, g</sup>   | 0,21   |
| CPAP                                       | 43                | k. A. <sup>u</sup>     | k. A. <sup>v</sup> | 2,86                 | 0,13 <sup>e</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |                                  |        |
| FOSQ – Intimität                           |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| Banhiran 2018 (Cross-over)                 |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| 6 Wochen                                   |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| UPS                                        | 43                | k. A. <sup>w</sup>     | k. A. <sup>x</sup> | 2,38                 | 0,24 <sup>e</sup> | k. A.                                                   | k. A. | −0,18 <sup>f, g</sup>         | −0,46;<br>0,10 <sup>f, g</sup>   | 0,20   |
| CPAP                                       | 43                | k. A. <sup>y</sup>     | k. A. <sup>z</sup> | 2,56                 | 0,24 <sup>e</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |                                  |        |
| UPS vs. PAP-Therapie                       |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| FOSQ – allgemeine Leistungsfähigkeit       |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| Barnes 2004 (Cross-over)                   |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| 3 Monate                                   |                   |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |        |
| UPS                                        | 114 <sup>aa</sup> | 3,2                    | 0,1 <sup>bb</sup>  | 3,4                  | 0,1 <sup>bb</sup> | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.                            | n. s.  |
| CPAP                                       |                   |                        |                    | 3,4                  | 0,1 <sup>bb</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |                                  |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 82: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design) | N <sup>a</sup>    | Werte<br>Studienbeginn |                   | Werte<br>Studienende |                   | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |       | Intervention vs.<br>Vergleich |           |        |
|--------------------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|----------------------|-------------------|---------------------------------------------------------|-------|-------------------------------|-----------|--------|
|                                            |                   | MW                     | SD                | MW                   | SD                | MW                                                      | SD    | Differenz                     | [95 %-KI] | p-Wert |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                  |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| FOSQ – soziale Lebensqualität              |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| Barnes 2004 (Cross-over)                   |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| 3 Monate                                   |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| UPS                                        | 114 <sup>aa</sup> | 3,3                    | 0,1 <sup>bb</sup> | 3,7                  | 0,1 <sup>bb</sup> | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s.  |
| CPAP                                       |                   |                        |                   | 3,6                  | 0,1 <sup>bb</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |           |        |
| FOSQ – Aktivität                           |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| Barnes 2004 (Cross-over)                   |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| 3 Monate                                   |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| UPS                                        | 114 <sup>aa</sup> | 3,0                    | 0,1 <sup>bb</sup> | 3,2                  | 0,1 <sup>bb</sup> | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s.  |
| CPAP                                       |                   |                        |                   | 3,3                  | 0,1 <sup>bb</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |           |        |
| FOSQ – Vigilanz                            |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| Barnes 2004 (Cross-over)                   |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| 3 Monate                                   |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| UPS                                        | 114 <sup>aa</sup> | 3,0                    | 0,1 <sup>bb</sup> | 3,1                  | 0,1 <sup>bb</sup> | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s.  |
| CPAP                                       |                   |                        |                   | 3,2                  | 0,1 <sup>bb</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |           |        |
| FOSQ – Intimität                           |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| Barnes 2004 (Cross-over)                   |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| 3 Monate                                   |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| UPS                                        | 114 <sup>aa</sup> | 2,9                    | 0,1 <sup>bb</sup> | 3,0                  | 0,1 <sup>bb</sup> | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s.  |
| CPAP                                       |                   |                        |                   | 3,0                  | 0,1 <sup>bb</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |           |        |
| FOSQ – Mittelwert <sup>cc</sup>            |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| Barnes 2004 (Cross-over)                   |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| 3 Monate                                   |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| UPS                                        | 114 <sup>aa</sup> | 3,1                    | 0,1 <sup>bb</sup> | 3,3                  | 0,1 <sup>bb</sup> | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s.  |
| CPAP                                       |                   |                        |                   | 3,3                  | 0,1 <sup>bb</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |           |        |
| FOSQ – Gesamtscore <sup>dd</sup>           |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| Engleman 2002 (Cross-over)                 |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| 6–8 Wochen                                 |                   |                        |                   |                      |                   |                                                         |       |                               |           |        |
| UPS                                        | 48 <sup>ee</sup>  | k. A.                  | k. A.             | 13                   | 3                 | k. A.                                                   | k. A. | 0,51 <sup>ff</sup>            | k. A.     | 0,001  |
| CPAP                                       |                   |                        |                   | 14                   | 2                 | k. A.                                                   | k. A. |                               |           |        |

(Fortsetzung)



Tabelle 82: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br>Auswertungs-<br>zeitpunkt | N <sup>a</sup>   | Werte<br>Studienbeginn |     | Werte<br>Studienende |     | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                  |        |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|-----|----------------------|-----|---------------------------------------------------------|-------|-------------------------------|------------------|--------|
|                                                                         |                  | MW                     | SD  | MW                   | SD  | MW                                                      | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]        | p-Wert |
| FOSQ – Gesamtscore                                                      |                  |                        |     |                      |     |                                                         |       |                               |                  |        |
| Hoekema 2006 (Parallel)                                                 |                  |                        |     |                      |     |                                                         |       |                               |                  |        |
| 2 Monate                                                                |                  |                        |     |                      |     |                                                         |       |                               |                  |        |
| UPS                                                                     | 49 <sup>gg</sup> | 13,7                   | 3,1 | 16,6                 | 2,8 | k. A.                                                   | k. A. | −0,05 <sup>hh</sup>           | [−0,44;<br>0,34] | k. A.  |
| CPAP                                                                    | 50 <sup>gg</sup> | 13,9                   | 3,7 | 16,7                 | 3,1 | k. A.                                                   | k. A. |                               |                  |        |
| FOSQ – Aktivität                                                        |                  |                        |     |                      |     |                                                         |       |                               |                  |        |
| Hoekema 2006 (Parallel)                                                 |                  |                        |     |                      |     |                                                         |       |                               |                  |        |
| 2 Monate                                                                |                  |                        |     |                      |     |                                                         |       |                               |                  |        |
| UPS                                                                     | 49 <sup>gg</sup> | 2,6                    | 0,8 | 3,3                  | 0,6 | k. A.                                                   | k. A. | −0,12 <sup>hh</sup>           | [−0,52;<br>0,27] | k. A.  |
| CPAP                                                                    | 50 <sup>gg</sup> | 2,7                    | 0,8 | 3,3                  | 0,7 | k. A.                                                   | k. A. |                               |                  |        |
| FOSQ – Vigilanz                                                         |                  |                        |     |                      |     |                                                         |       |                               |                  |        |
| Hoekema 2006 (Parallel)                                                 |                  |                        |     |                      |     |                                                         |       |                               |                  |        |
| 2 Monate                                                                |                  |                        |     |                      |     |                                                         |       |                               |                  |        |
| UPS                                                                     | 49 <sup>gg</sup> | 2,6                    | 0,8 | 3,2                  | 0,8 | k. A.                                                   | k. A. | −0,08 <sup>hh</sup>           | [−0,47;<br>0,32] | k. A.  |
| CPAP                                                                    | 50 <sup>gg</sup> | 2,4                    | 0,9 | 3,3                  | 0,8 | k. A.                                                   | k. A. |                               |                  |        |
| FOSQ – Intimität                                                        |                  |                        |     |                      |     |                                                         |       |                               |                  |        |
| Hoekema 2006 (Parallel)                                                 |                  |                        |     |                      |     |                                                         |       |                               |                  |        |
| 2 Monate                                                                |                  |                        |     |                      |     |                                                         |       |                               |                  |        |
| UPS                                                                     | 49 <sup>gg</sup> | 2,6                    | 1,0 | 2,9                  | 1,1 | k. A.                                                   | k. A. | −0,21 <sup>hh</sup>           | [−0,61;<br>0,20] | k. A.  |
| CPAP                                                                    | 50 <sup>gg</sup> | 2,9                    | 1,0 | 3,1                  | 1,1 | k. A.                                                   | k. A. |                               |                  |        |
| FOSQ – soziale Lebensqualität                                           |                  |                        |     |                      |     |                                                         |       |                               |                  |        |
| Hoekema 2006 (Parallel)                                                 |                  |                        |     |                      |     |                                                         |       |                               |                  |        |
| 2 Monate                                                                |                  |                        |     |                      |     |                                                         |       |                               |                  |        |
| UPS                                                                     | 49 <sup>gg</sup> | 2,9                    | 0,9 | 3,6                  | 0,7 | k. A.                                                   | k. A. | 0,01 <sup>hh</sup>            | [−0,38;<br>0,41] | k. A.  |
| CPAP                                                                    | 50 <sup>gg</sup> | 3,0                    | 1,0 | 3,6                  | 0,7 | k. A.                                                   | k. A. |                               |                  |        |
| FOSQ – allgemeine Leistungsfähigkeit                                    |                  |                        |     |                      |     |                                                         |       |                               |                  |        |
| Hoekema 2006 (Parallel)                                                 |                  |                        |     |                      |     |                                                         |       |                               |                  |        |
| 2 Monate                                                                |                  |                        |     |                      |     |                                                         |       |                               |                  |        |
| UPS                                                                     | 49 <sup>gg</sup> | 3,0                    | 0,7 | 3,5                  | 0,6 | k. A.                                                   | k. A. | 0,10 <sup>hh</sup>            | [−0,30;<br>0,49] | k. A.  |
| CPAP                                                                    | 50 <sup>gg</sup> | 3,0                    | 0,8 | 3,5                  | 0,7 | k. A.                                                   | k. A. |                               |                  |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 82: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design) | N <sup>a</sup>    | Werte<br>Studienbeginn |                    | Werte<br>Studienende |                    | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |                                  | Intervention vs.<br>Vergleich |                               |        |
|--------------------------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------|
|                                            |                   | MW                     | SD                 | MW                   | SD                 | MW                                                      | SD                               | Differenz                     | [95 %-KI]                     | p-Wert |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                  |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                  |                               |                               |        |
| FOSQ – Aktivität                           |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                  |                               |                               |        |
| Phillips 2013 (Cross-over)                 |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                  |                               |                               |        |
| 4 Wochen                                   |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                  |                               |                               |        |
| UPS                                        | 108 <sup>ii</sup> | 3,08                   | 0,06 <sup>bb</sup> | 3,3                  | 0,05 <sup>bb</sup> | -0,24                                                   | [-0,34;<br>-0,15] <sup>jj</sup>  | 0,03                          | [-0,3;<br>0,4] <sup>f</sup>   | n. s.  |
| CPAP                                       |                   |                        |                    | 3,3                  | 0,05 <sup>bb</sup> | -0,21                                                   | [-0,31;<br>-0,12] <sup>jj</sup>  |                               |                               |        |
| FOSQ – Vigilanz                            |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                  |                               |                               |        |
| Phillips 2013 (Cross-over)                 |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                  |                               |                               |        |
| 4 Wochen                                   |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                  |                               |                               |        |
| UPS                                        | 108 <sup>ii</sup> | 3,10                   | 0,06 <sup>bb</sup> | 3,33                 | 0,06 <sup>bb</sup> | -0,23                                                   | [-0,33;<br>-0,13] <sup>kjj</sup> | 0,02                          | [-0,06;<br>0,1] <sup>f</sup>  | n. s.  |
| CPAP                                       |                   |                        |                    | 3,32                 | 0,05 <sup>bb</sup> | -0,21                                                   | [-0,30;<br>-0,13] <sup>jj</sup>  |                               |                               |        |
| FOSQ – Intimität                           |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                  |                               |                               |        |
| Phillips 2013 (Cross-over)                 |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                  |                               |                               |        |
| 4 Wochen                                   |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                  |                               |                               |        |
| UPS                                        | 108 <sup>ii</sup> | 3,15                   | 0,08 <sup>bb</sup> | 3,34                 | 0,08 <sup>bb</sup> | -0,19                                                   | [-0,35;<br>-0,03] <sup>jj</sup>  | 0,00                          | [-0,2;<br>0,1] <sup>f</sup>   | n. s.  |
| CPAP                                       |                   |                        |                    | 3,35                 | 0,08 <sup>bb</sup> | -0,20                                                   | [-0,35;<br>-0,05] <sup>jj</sup>  |                               |                               |        |
| FOSQ – allgemeine Leistungsfähigkeit       |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                  |                               |                               |        |
| Phillips 2013 (Cross-over)                 |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                  |                               |                               |        |
| 4 Wochen                                   |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                  |                               |                               |        |
| UPS                                        | 108 <sup>ii</sup> | 3,43                   | 0,04 <sup>bb</sup> | 3,6                  | 0,04 <sup>bb</sup> | -0,19                                                   | [-0,27;<br>-0,11] <sup>jj</sup>  | 0,02                          | [-0,06;<br>0,09] <sup>f</sup> | n. s.  |
| CPAP                                       |                   |                        |                    | 3,6                  | 0,04 <sup>bb</sup> | -0,17                                                   | [-0,26;<br>-0,09] <sup>jj</sup>  |                               |                               |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 82: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design) | N <sup>a</sup>    | Werte<br>Studienbeginn |                    | Werte<br>Studienende |                    | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |                                 | Intervention vs.<br>Vergleich |                              |        |
|--------------------------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------|
|                                            |                   | MW                     | SD                 | MW                   | SD                 | MW                                                      | SD                              | Differenz                     | [95 %-KI]                    | p-Wert |
| Auswertungs-<br>zeitpunkt                  |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                 |                               |                              |        |
| FOSQ – soziale Lebensqualität              |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                 |                               |                              |        |
| Phillips 2013 (Cross-over)                 |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                 |                               |                              |        |
| 4 Wochen                                   |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                 |                               |                              |        |
| UPS                                        | 108 <sup>ii</sup> | 3,57                   | 0,05 <sup>bb</sup> | 3,73                 | 0,05 <sup>bb</sup> | -0,15                                                   | [-0,26;<br>-0,05] <sup>jj</sup> | -0,03                         | [-013;<br>0,07] <sup>f</sup> | n. s.  |
| CPAP                                       |                   |                        |                    | 3,76                 | 0,05 <sup>bb</sup> | -0,18                                                   | [-0,28;<br>-0,08] <sup>jj</sup> |                               |                              |        |
| FOSQ – Gesamtscore                         |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                 |                               |                              |        |
| Phillips 2013 (Cross-over)                 |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                 |                               |                              |        |
| 4 Wochen                                   |                   |                        |                    |                      |                    |                                                         |                                 |                               |                              |        |
| UPS                                        | 108 <sup>ii</sup> | 16,3                   | 0,2 <sup>bb</sup>  | 17,3                 | 0,2 <sup>bb</sup>  | -1,0                                                    | [-1,4;<br>-0,6] <sup>jj</sup>   | 0,03                          | [-0,3;<br>0,4] <sup>f</sup>  | n. s.  |
| CPAP                                       |                   |                        |                    | 17,3                 | 0,2 <sup>bb</sup>  | -1,0                                                    | [-1,4;<br>-0,6] <sup>jj</sup>   |                               |                              |        |

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 Therapiereihenfolge UPS – CPAP

d: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 3,0 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge 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 Therapiereihenfolge CPAP – UPS

i: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 2,9 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge CPAP – UPS

j: 3,2 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge UPS – CPAP

k: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 0,7 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge UPS – CPAP

l: 3,3 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge CPAP – UPS

m: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 0,6 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge CPAP – UPS

n: 3,7 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge UPS – CPAP

o: 3,6 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge CPAP – UPS

p: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 0,7 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge CPAP – UPS

q: 3,0 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge CPAP – UPS

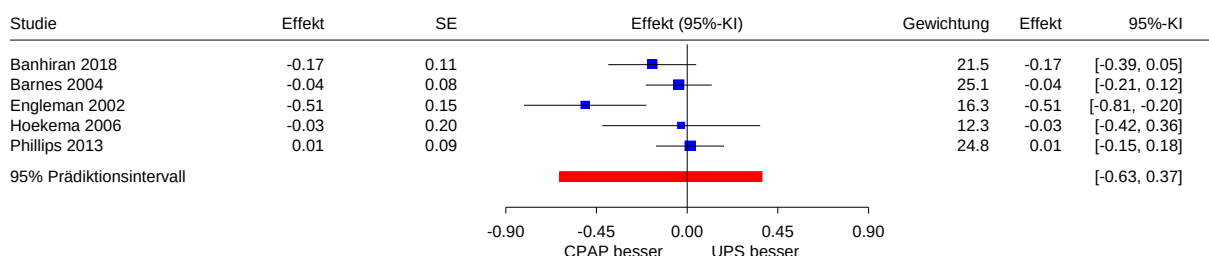
r: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 0,5 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge CPAP – UPS

(Fortsetzung)

Tabelle 82: Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

s: 2,9 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge UPS – CPAP  
t: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 0,8 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge UPS – CPAP  
u: 2,5 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge CPAP – UPS  
v: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 0,8 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge CPAP – UPS  
w: 2,8 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge UPS – CPAP  
x: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 1,5 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge UPS – CPAP  
y: 2,6 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge CPAP – UPS  
z: Varianzmaß unklar, Annahme Standardabweichung von 1,3 für die Gruppe mit der Therapiereihenfolge 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

UPS vs. CPAP - Cross-over Studien ggf. korrigiert mit einer Korrelation von 0,6  
FOSQ  
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=9.65$ ,  $df=4$ ,  $p=0.047$ ,  $I^2=58.5\%$

Abbildung 66: Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), Cross-over-Studien ggf. korrigiert mit Korrelation von 0,6; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

### A3.3.2.13 Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In Tabelle 83 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse dargestellt.

Tabelle 83: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: unerwünschte Ereignisse (Fragestellung 2)

| Studie                                                                                                                                                               | Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| Aarab 2011 <sup>a</sup>                                                                                                                                              | niedrig                                    | ja                          | nein                          | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Banhiran 2018 <sup>a</sup>                                                                                                                                           | niedrig                                    | nein                        | unklar                        | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| El-Solh 2017 <sup>b</sup>                                                                                                                                            | niedrig                                    | ja                          | nein                          | ja                                    | ja                       | hoch                                      |
| Ferguson 1996 <sup>a</sup>                                                                                                                                           | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Ferguson 1997 <sup>a</sup>                                                                                                                                           | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Lam 2007 <sup>a</sup>                                                                                                                                                | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| Tan 2002 <sup>a</sup>                                                                                                                                                | hoch                                       | n. b.                       | n. b.                         | n. b.                                 | n. b.                    | hoch                                      |
| a: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse<br>b: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<br>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 84 die Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und in Tabelle 85 zu Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse dargestellt. In Abbildung 67 werden die Ergebnisse zum Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse in einem Forest Plot dargestellt.

Tabelle 84: 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 12 Wochen | 35  | 0 | 0   | 35   | 0 | 0   | k. A.                      | k. A.     | k. A.  |
| Cross-over                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |           |     |   |     |      |   |     |                            |           |        |
| 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 85: Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch 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 <sup>a</sup>  | 22   | 6              | 27,3 <sup>a</sup> | 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 <sup>b</sup> | 0                 | 21   | 6 <sup>c</sup> | 28,6 <sup>a</sup> | k. A.                      | k. A.     | k. A.  |
| Cross-over                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                 |                |                   |      |                |                   |                            |           |        |
| Ferguson 1997 <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4 Monate  | 24              | k. A.          | k. A.             | 24   | 1              | 4,2 <sup>a</sup>  | k. A                       | k. A      | k. A   |
| Cross-over                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                 |                |                   |      |                |                   |                            |           |        |
| Lam 2007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 10 Wochen | 34              | 4 <sup>e</sup> | 11,8 <sup>a</sup> | 34   | 1 <sup>f</sup> | 2,9 <sup>a</sup>  | k. A.                      | k. A.     | k. A.  |
| parallel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |           |                 |                |                   |      |                |                   |                            |           |        |
| Tan 2002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2 Monate  | 24 <sup>g</sup> | 0              | 0                 | 24   | 2 <sup>h</sup> | 4,2               | k. A.                      | k. A.     | k. A.  |
| Cross-over                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                 |                |                   |      |                |                   |                            |           |        |
| 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: konnten nCPAP nicht tolerieren und brachen die Behandlung ab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |           |                 |                |                   |      |                |                   |                            |           |        |
| 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 |           |                 |                |                   |      |                |                   |                            |           |        |

UPS vs. CPAP  
 Abbruch wegen UE  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

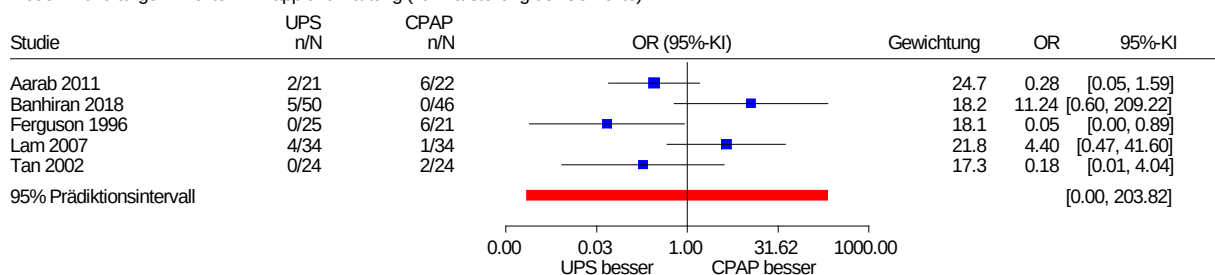


Abbildung 67: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse; Effekt: Odds Ratio (Fragestellung 2)

### A3.3.3 Ergänzende Darstellung des AHI und des ODI

Für den Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung sind in Tabelle 86 die Ergebnisse bezüglich des AHI und in Tabelle 87 die Ergebnisse bezüglich des ODI dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung ist für den AHI in Abbildung 68 und für den ODI in Abbildung 69 dargestellt.

Tabelle 86: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (Fragestellung 2)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br><i>Auswertungs-<br/>zeitpunkt</i> | N <sup>a</sup>   | Werte<br>Studienbeginn |                    | Werte<br>Studienende |                   | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |       | Intervention vs.<br>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. <sup>c</sup>            | k. A. <sup>c</sup>               | k. A. <sup>c</sup>  |
| 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. <sup>c</sup>            | k. A. <sup>c</sup>               | k. A. <sup>c</sup>  |
| nCPAP                                                                           | 16               | 20,9                   | 9,8                | k. A.                | k. A.             | 19,6                                                    | 10,7  |                               |                                  |                     |
| Banhiran 2018 (Cross-over)                                                      |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |                     |
| 6 Wochen                                                                        |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |                     |
| UPS                                                                             | 43 <sup>d</sup>  | k. A. <sup>e</sup>     | k. A. <sup>f</sup> | 12,92                | 2,05 <sup>g</sup> | k. A.                                                   | k. A. | 10,36 <sup>h, i</sup>         | [6,39;<br>14,33] <sup>h, i</sup> | < 0,001             |
| CPAP                                                                            | 43 <sup>d</sup>  | k. A. <sup>j</sup>     | k. A. <sup>k</sup> | 2,56                 | 0,49 <sup>g</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |                                  |                     |
| Barnes 2004 (Cross-over)                                                        |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |                     |
| 3 Monate                                                                        |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |                     |
| UPS                                                                             | 114 <sup>l</sup> | 21,3                   | 1,3 <sup>m</sup>   | 14,0                 | 1,1 <sup>m</sup>  | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.                            | < 0,05 <sup>i</sup> |
| CPAP                                                                            |                  |                        |                    | 4,8                  | 0,5 <sup>m</sup>  | k. A.                                                   | k. A. |                               |                                  |                     |
| Dal-Fabbro 2014 (Cross-over)                                                    |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |                     |
| 1 Monat                                                                         |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |                     |
| UPS                                                                             | 29               | 42,3                   | 4,5                | 26,7                 | 4,8 <sup>m</sup>  | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.                            | < 0,05 <sup>n</sup> |
| CPAP                                                                            |                  |                        |                    | 3,2                  | 0,4 <sup>m</sup>  | k. A.                                                   | k. A. |                               |                                  |                     |
| El-Solh 2017 (Cross-over)                                                       |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |                     |
| Nach 4 Wochen Eingewöhnungsphase                                                |                  |                        |                    |                      |                   |                                                         |       |                               |                                  |                     |
| UPS                                                                             | 35 <sup>o</sup>  | 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 86: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br>Auswertungs-<br>zeitpunkt | N <sup>a</sup>  | Werte<br>Studienbeginn |                   | Werte<br>Studienende |                      | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                |          |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------------------------|-------|-------------------------------|----------------|----------|
|                                                                         |                 | MW                     | SD                | MW                   | SD                   | MW                                                      | SD    | Differenz                     | [95 %-KI]      | p-Wert   |
| Engleman 2002 (Cross-over)                                              |                 |                        |                   |                      |                      |                                                         |       |                               |                |          |
| 6–8 Wochen <sup>p</sup>                                                 |                 |                        |                   |                      |                      |                                                         |       |                               |                |          |
| UPS                                                                     | 48 <sup>q</sup> | 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 <sup>r</sup>      | 13,8 <sup>r</sup> | 9,7                  | 7,3                  | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.          | < 0,05   |
| n-CPAP                                                                  | 20              | 17,6 <sup>r</sup>      | 13,2 <sup>r</sup> | 3,6                  | 1,7                  | k. A.                                                   | k. A. |                               |                |          |
| Ferguson 1997 (Cross-over)                                              |                 |                        |                   |                      |                      |                                                         |       |                               |                |          |
| 4 Monate                                                                |                 |                        |                   |                      |                      |                                                         |       |                               |                |          |
| UPS                                                                     | 20 <sup>s</sup> | 25,3                   | 15,0              | 14,2                 | 14,7                 | k. A.                                                   | k. A. | 10,2                          | [2,9;<br>17,5] | < 0,01   |
| nCPAP                                                                   | 20 <sup>s</sup> | 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 <sup>t</sup>       | [3; 14] <sup>u</sup> | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.          | 0,001    |
| CPAP                                                                    |                 |                        |                   | 2 <sup>t</sup>       | [1; 8] <sup>u</sup>  | k. A.                                                   | k. A. |                               |                |          |
| Glos 2016 (Cross-over)                                                  |                 |                        |                   |                      |                      |                                                         |       |                               |                |          |
| 12 Wochen                                                               |                 |                        |                   |                      |                      |                                                         |       |                               |                |          |
| UPS                                                                     | 40 <sup>v</sup> | 28,5                   | 16,5              | 13,7                 | 12,0                 | 14,8                                                    | k. A. | k. A.                         | k. A.          | < 0,0001 |
| CPAP                                                                    |                 |                        |                   | 3,5                  | 5,2                  | 25,0                                                    | k. A. |                               |                |          |
| Hoekema 2006 (Parallel)                                                 |                 |                        |                   |                      |                      |                                                         |       |                               |                |          |
| 2 Monate                                                                |                 |                        |                   |                      |                      |                                                         |       |                               |                |          |
| UPS                                                                     | 51              | 39                     | 31                | 2 <sup>t</sup>       | [0; 10] <sup>u</sup> | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.          | k. A.    |
| CPAP                                                                    | 52              | 40                     | 28                | 0 <sup>t</sup>       | [0; 3] <sup>u</sup>  | k. A.                                                   | k. A. |                               |                |          |
| Hoekema 2006 (Parallel)                                                 |                 |                        |                   |                      |                      |                                                         |       |                               |                |          |
| 1 Jahr                                                                  |                 |                        |                   |                      |                      |                                                         |       |                               |                |          |
| UPS                                                                     | 51              | 39                     | 31                | 2 <sup>t</sup>       | [0; 5] <sup>u</sup>  | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.          | k. A.    |
| CPAP                                                                    | 52              | 40                     | 28                | 0 <sup>t</sup>       | [0; 1] <sup>u</sup>  | k. A.                                                   | k. A. |                               |                |          |
| Hoekema 2006 (Parallel)                                                 |                 |                        |                   |                      |                      |                                                         |       |                               |                |          |
| 2 Jahre                                                                 |                 |                        |                   |                      |                      |                                                         |       |                               |                |          |
| UPS                                                                     | 51              | 39                     | 31                | 2 <sup>t</sup>       | [1; 8] <sup>u</sup>  | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.          | k. A.    |
| CPAP                                                                    | 52              | 40                     | 28                | 0 <sup>t</sup>       | [0; 1] <sup>u</sup>  | k. A.                                                   | k. A. |                               |                |          |

(Fortsetzung)

Tabelle 86: Ergebnisse zum Endpunkt AHI (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br>Auswertungs-<br>zeitpunkt                                                                                                                                                                                           | N <sup>a</sup>   | Werte<br>Studienbeginn |                  | Werte<br>Studienende |                  | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn <sup>b</sup> |       | Intervention vs.<br>Vergleich |           |          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|------------------|----------------------|------------------|---------------------------------------------------------|-------|-------------------------------|-----------|----------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                   |                  | MW                     | SD               | MW                   | SD               | MW                                                      | SD    | Differenz                     | [95 %-KI] | p-Wert   |
| Lam 2007 (Parallel)                                                                                                                                                                                                                                               |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |           |          |
| 10 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                         |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |           |          |
| UPS <sup>w</sup>                                                                                                                                                                                                                                                  | 34               | 20,9                   | 1,7 <sup>m</sup> | 10,6                 | 1,7 <sup>m</sup> | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.     | < 0,05   |
| CPAP                                                                                                                                                                                                                                                              | 34               | 23,8                   | 1,9 <sup>m</sup> | 2,8                  | 1,1 <sup>m</sup> | k. A.                                                   | k. A. |                               |           |          |
| Phillips 2013 (Cross-over)                                                                                                                                                                                                                                        |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |           |          |
| 4 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                          |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |           |          |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                                               | 122 <sup>x</sup> | 25,6                   | 12,3             | 11,1                 | 12,1             | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.     | < 0,0001 |
| CPAP                                                                                                                                                                                                                                                              |                  |                        |                  | 4,5                  | 6,6              | k. A.                                                   | k. A. |                               |           |          |
| Randerath 2002 (Cross-over)                                                                                                                                                                                                                                       |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |           |          |
| Nacht 1                                                                                                                                                                                                                                                           |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |           |          |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                                               | 20               | 17,5                   | 7,7              | 10,5                 | 7,5              | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s.    |
| CPAP                                                                                                                                                                                                                                                              |                  |                        |                  | 3,5                  | 2,9              | k. A.                                                   | k. A. |                               |           |          |
| 6 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                          |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |           |          |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                                               | 20               | 17,5                   | 7,7              | 13,8                 | 11,1             | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.     | < 0,01   |
| CPAP                                                                                                                                                                                                                                                              |                  |                        |                  | 3,2                  | 2,9              | k. A.                                                   | k. A. |                               |           |          |
| Tan 2002 (Cross-over)                                                                                                                                                                                                                                             |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |           |          |
| 2 Monate                                                                                                                                                                                                                                                          |                  |                        |                  |                      |                  |                                                         |       |                               |           |          |
| UPS                                                                                                                                                                                                                                                               | 24 <sup>y</sup>  | 22,2                   | 9,6              | 8,0                  | 10,9             | k. A.                                                   | k. A. | k. A.                         | k. A.     | n. s.    |
| CPAP                                                                                                                                                                                                                                                              |                  |                        |                  | 3,1                  | 2,8              | 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: Mittelwertdifferenz: -4,1; 95 %-KI: [-5,7; -2,5]; p-Wert = 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 86: 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 betrugen 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 ohne Berücksichtigung der Abhängigkeit ggf. unter Annahme einer Korrelation von 0  
 AHI, Hedges g  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

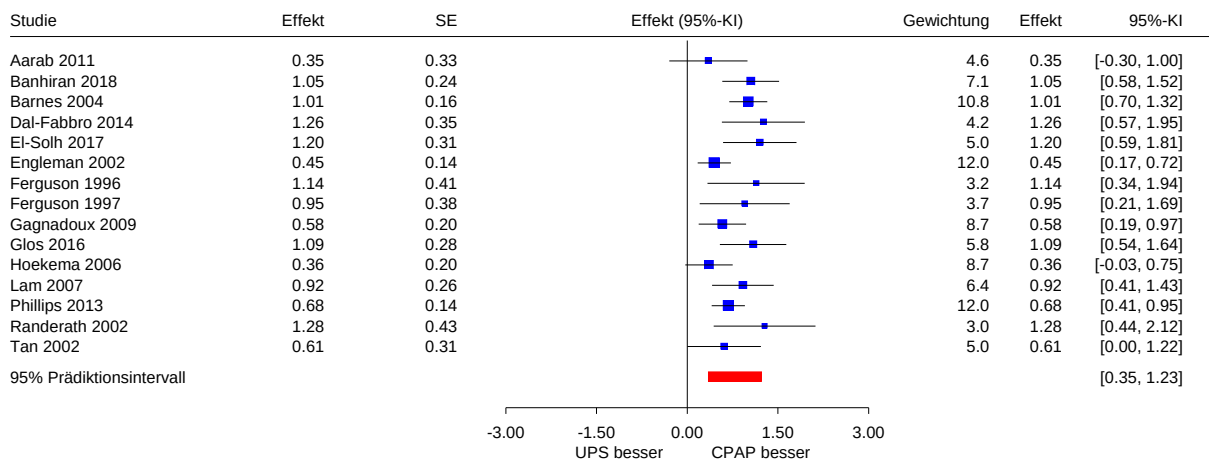


Abbildung 68: AHI; Effekt: Hedges' g (Fragestellung 2)

Tabelle 87: Ergebnisse zum Endpunkt ODI (Fragestellung 2)

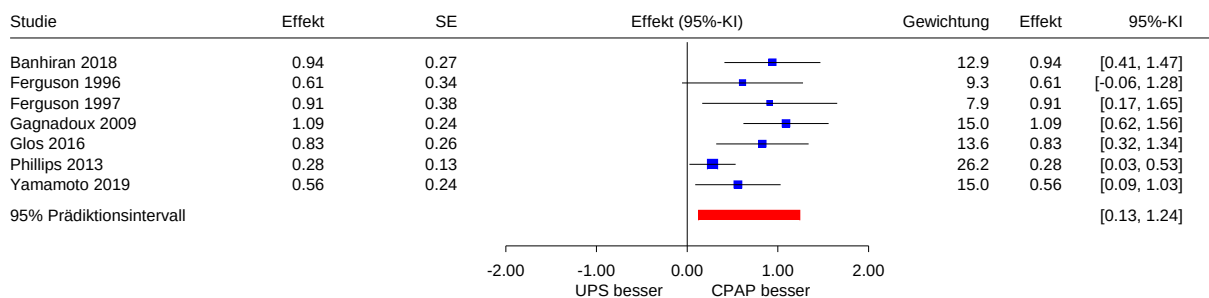
| Vergleich<br>Instrument<br>Studie (Design)<br>Auswertungs-<br>zeitpunkt | N <sup>a</sup>   | Werte<br>Studienbeginn |                    | Werte<br>Studienende |                            | Änderung<br>verglichen zu<br>Studienbeginn |       | Intervention vs.<br>Vergleich |                                  |                   |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|--------------------|----------------------|----------------------------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------|
|                                                                         |                  | 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. <sup>b</sup>     | k. A. <sup>c</sup> | 8,32                 | 1,63 <sup>d</sup>          | k. A.                                      | k. A. | 7,23 <sup>e, f</sup>          | [3,97;<br>10,51] <sup>e, f</sup> | < 0,001           |
| CPAP                                                                    | 43               | k. A. <sup>g</sup>     | k. A. <sup>h</sup> | 1,08                 | 0,24 <sup>d</sup>          | 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) <sup>i</sup>                                 |                  |                        |                    |                      |                            |                                            |       |                               |                                  |                   |
| 4 Monate                                                                |                  |                        |                    |                      |                            |                                            |       |                               |                                  |                   |
| UPS                                                                     | 20 <sup>j</sup>  | 13,7                   | 11,7               | 12,1                 | 16,9                       | k. A.                                      | k. A. | 11,1                          | [3,6;<br>18,6]                   | < 0,05            |
| nCPAP                                                                   | 20 <sup>j</sup>  | 19,4                   | 21,8               | 0,4                  | 0,6                        | k. A.                                      | k. A. |                               |                                  |                   |
| Gagnadoux 2009 (Cross-over)                                             |                  |                        |                    |                      |                            |                                            |       |                               |                                  |                   |
| 2 Monate                                                                |                  |                        |                    |                      |                            |                                            |       |                               |                                  |                   |
| UPS                                                                     | 56               | k. A.                  | k. A.              | 6,3 <sup>k</sup>     | [3,0;<br>9,7] <sup>l</sup> | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.                            | < 0,001           |
| CPAP                                                                    |                  |                        |                    | 1,7 <sup>k</sup>     | [0,7;<br>5,1] <sup>l</sup> | k. A.                                      | k. A. |                               |                                  |                   |
| Glos 2016 (Cross-over)                                                  |                  |                        |                    |                      |                            |                                            |       |                               |                                  |                   |
| 12 Wochen                                                               |                  |                        |                    |                      |                            |                                            |       |                               |                                  |                   |
| UPS                                                                     | 40               | 21,5                   | 14,8               | 11,8                 | 11,4                       | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.                            | < 0,001           |
| CPAP                                                                    |                  |                        |                    | 4,0                  | 6,5                        | k. A.                                      | k. A. |                               |                                  |                   |
| Phillips 2013 (Cross-over)                                              |                  |                        |                    |                      |                            |                                            |       |                               |                                  |                   |
| 4 Wochen                                                                |                  |                        |                    |                      |                            |                                            |       |                               |                                  |                   |
| UPS                                                                     | 108 <sup>m</sup> | 20,8                   | 12,5               | 9,0                  | 11,6                       | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.                            | 0,0001            |
| CPAP                                                                    |                  |                        |                    | 6,0                  | 9,7                        | k. A.                                      | k. A. |                               |                                  |                   |
| Yamamoto 2019                                                           |                  |                        |                    |                      |                            |                                            |       |                               |                                  |                   |
| 8 Wochen                                                                |                  |                        |                    |                      |                            |                                            |       |                               |                                  |                   |
| UPS                                                                     | 40 <sup>n</sup>  | 19,3                   | 6,3                | 8,7                  | 6,8                        | k. A.                                      | k. A. | k. A.                         | k. A.                            | 0,06 <sup>o</sup> |
| CPAP                                                                    |                  |                        |                    | 5,5                  | 4,3                        | k. A.                                      | k. A. |                               |                                  |                   |

(Fortsetzung)

Tabelle 87: 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| n: Personen, die bis zum Ende an der Studie teilgenommen hatten („Completers“)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| o: p-Wert entweder aus Wilcoxon's oder aus Steel-Dwass-Test                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 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 ohne Berücksichtigung der Abhängigkeit ggf. unter Annahme einer Korrelation von 0  
 ODI, Hedges g  
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=13.29$ ,  $df=6$ ,  $p=0.039$ ,  $I^2=54.8\%$

Abbildung 69: ODI; 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 A4.4 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) [148], 4 Übersichten zu Fragestellung 2 (UPS versus CPAP) [93,149-151] und 5 Übersichten zu beiden Fragestellungen (bei allen Übersichten UPS versus CPAP; zudem 2 Übersichten zum Vergleich UPS versus keine Behandlung [3,152], 2 Übersichten zum Vergleich UPS versus Placebo [153,154] und 1 Übersicht zum Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebo [155]).

Hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit zeigen sich zwischen der vorliegenden Nutzenbewertung und aktuellen systematischen Übersichten zur Untersuchung des Nutzens der UPS sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede. So weisen im Vergleich UPS versus keine Behandlung die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung bezüglich der Tagesschläfrigkeit (Hinweis auf einen Nutzen der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition) in eine ähnliche Richtung wie die Ergebnisse einer aktuellen systematischen Übersicht (statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der UPS) [152]. Im Vergleich UPS versus PAP-Therapie zeigte sich hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit in einer aktuellen systematischen Übersicht [152] – 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 [93,151] oder hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit [93]).

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: Während in der vorliegenden Nutzenbewertung bezüglich der Tagesschläfrigkeit ein Hinweis auf 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 [151] 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 [151] 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 sowie aus der Anhörung zum Vorbericht ergeben hatten.

Beim AHI und ODI handelt es sich um physiologische Parameter, die von den Patientinnen und Patienten nicht direkt wahrgenommen und im Schlaflabor – also nicht unter Alltagsbedingungen – erhoben werden. Beide Parameter stellen daher keine patientenrelevanten Endpunkte dar. Für den AHI wurde geprüft, ob er als Surrogatendpunkt für beispielsweise kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität dienen könnte, zu denen keine (verwertbaren) Daten vorlagen. Als Surrogatendpunkt für patientenrelevante Endpunkte sind zur Nutzenbewertung nur solche Endpunkte geeignet, die sich als valide erwiesen haben [61]. 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 [156] 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 [6,157]. Dies macht eine allgemeingültige Aussage zur Assoziation zwischen AHI und kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignissen schwierig [158]. 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 [158]. Intraindividuelle Schwankungen des AHI während der Nacht und zwischen den Nächten sowie unterschiedliche Messungen durch unterschiedliche Messsysteme machen es unwahrscheinlich, dass eine Validität des Endpunkts gezeigt werden kann. Die Studie Kendzerska 2014 [156] 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.

Die im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht vorgelegte Literatur ist ebenfalls nicht geeignet, die Validität des AHI als Surrogat zu zeigen.

In mehreren Stellungnahmen zum Vorbericht wurde darauf hingewiesen, dass der AHI unter anderem zur Schweregradeinteilung, zur Krankheitsdefinition, zur Therapieindikation sowie zur Messung und Überwachung des Therapieerfolgs herangezogen werde und er deshalb in der Nutzenbewertung als Endpunkt Verwendung finden solle.

Wie in der wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht dargelegt wurde, ist die Verwendung des AHI für diese Zwecke zu unterscheiden von seiner Verwendung als Endpunkt in der Nutzenbewertung. Gründe, die die Eignung des AHI als Parameter für die Schweregradeinteilung, Krankheitsdefinition, Therapieindikation und Messung und Überwachung des Therapieerfolgs aufzeigen, belegen nicht zwangsläufig die Eignung des AHI als Endpunkt für die Nutzenbewertung. Weder in den Stellungnahmen zum Vorbericht noch in der wissenschaftlichen Erörterung wurden Gründe genannt, die eine Berücksichtigung des AHI als Endpunkt in der Nutzenbewertung erforderlich erscheinen lassen.

Darüber hinaus wurden in der wissenschaftlichen Erörterung weitere problematische Aspekte des AHI beschrieben (Zeit unter Sauerstoffentsättigung als pathophysiologisch relevanter Parameter wird nicht über den AHI erfasst; AHI ist nicht zur Diagnose der UARS geeignet).

Bei der Interpretation der ergänzend dargestellten Ergebnisse zum AHI ist zu beachten, dass ein therapeutischer Effekt beider Therapieformen (UPS und PAP-Therapie) auf die Atmungsstörung (Vermeidung bzw. Verminderung der OSA-Ereignisse) jeweils nur während des eigentlichen Tragens des jeweiligen Gerätes eintritt. Die Aufzeichnung des AHI erfolgt in den Studien in der Regel im Schlaflabor, also während das Gerät getragen wird. Nicht berücksichtigt bleibt hierbei die Tatsache, dass unter Alltagsbedingungen die Geräte oft nicht jede Nacht oder in einer Nacht nicht während der gesamten Schlafzeit getragen werden. Wird aber ein Gerät nicht getragen, bleibt der Schlaf in der nicht therapierten Schlafzeit nicht erholsam. Die Compliance ist bei der UPS in der Regel größer als bei der PAP-Therapie. So fanden z. B. Schwartz et al. 2018 in ihrer Metaanalyse [93], dass die Therapie mittels UPS im Vergleich zur PAP-Therapie gut 1 Stunde länger pro Nacht angewendet wird. Da also der AHI den Therapieerfolg unter der unrealistischen Annahme einer vollständigen Compliance misst, überschätzen die in den Studien erfassten AHI-Werte vermutlich den Nutzen einer PAP-Therapie.

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 sowie aus der Anhörung zum Vorbericht ergeben hatten.

Für den Vergleich UPS versus PAP-Therapie erfolgte eine Prüfung auf Nichtunterlegenheit für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit. Die Tagesschläfrigkeit wird als ein Leitsymptom der OSA betrachtet [1,2]. Daher wurde für diesen Endpunkt eine Schwelle gesucht und bestimmt, bis zu der ein möglicher Nachteil der UPS gegenüber der PAP-Therapie als tolerabel angesehen wird. Weiterhin dürfen in den anderen patientenrelevanten Endpunkten keine relevanten Nachteile vorliegen. In einer Stellungnahme zum Berichtsplan wurde die Frage aufgeworfen, wie 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 Prüflintervention 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 lassen. Es wurden 8 Publikationen identifiziert (5 Publikationen aus der orientierenden Recherche zum Vorbericht sowie 3 Publikationen aus der orientierenden Recherche zum Abschlussbericht), die Angaben zu einer Nichtunterlegenheitsgrenze für die ESS enthielten. In 7 Publikationen wurde dabei als Nichtunterlegenheitsgrenze für die ESS eine Scoredifferenz von 2 Punkten festgelegt, in 1 Publikation wurde ein Äquivalenzbereich für die ESS von  $\pm 2$  Punkten festgelegt.

Von den Publikationen aus der orientierenden Recherche zum Vorbericht enthielt eine Publikation keine Begründung der verwendeten Nichtunterlegenheitsgrenze von 2 Punkten [91]. In 2 Publikationen [89,90] wurde zur Begründung der verwendeten Nichtunterlegenheitsgrenze von 2 Punkten auf die Publikationen Chai-Coetzer 2013 [87] und Antic 2009 [85] verwiesen. In Chai-Coetzer 2013 [87] 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 [85]. Dort wurde postuliert, dass eine Scoredifferenz von 2 Punkten auf der ESS aus klinischer Sicht als irrelevanter Unterschied zu interpretieren sei [85]. Es fand sich keine weitere Begründung für die Verwendung dieser Nichtunterlegenheitsgrenze. Von den Publikationen aus der orientierenden Recherche zum Abschlussbericht verwiesen 2 Publikationen zur Begründung der verwendeten Nichtunterlegenheitsgrenze von 2 Punkten auf

in Chai-Coetzer 2013 zitierte Publikationen oder auf Publikationen, in denen keine Nichtunterlegenheitsgrenze für die ESS spezifiziert wurde [88,92]. In einer Publikation wurde für die ESS ein Äquivalenzbereich von  $\pm 2$  Punkten festgelegt [86]. Die in dieser Publikation zur Begründung zitierten Arbeiten liefern jedoch keine Begründung für die Eignung dieser Grenze.

Insgesamt bleibt damit unklar, ob eine Scoredifferenz von 2 Punkten auf der ESS eine geeignete Nichtunterlegenheitsgrenze darstellt. Daher wurde hierfür die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges'  $g$  herangezogen.

In einer Stellungnahme zum Vorbericht wurde gefordert, bei der Interpretation der Ergebnisse zur Nichtunterlegenheit zu berücksichtigen, dass die im Vorbericht gewählte Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,25 bei der Betrachtung von Hedges'  $g$  liberal sei. Zudem wurde eine inhaltliche Begründung für die gewählte Nichtunterlegenheitsgrenze gefordert. Dieser Punkt wurde auch in der wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht diskutiert.

Die Nichtunterlegenheitsgrenze Hedges'  $g$  von 0,25 ist konzeptuell abzugrenzen von der Irrelevanzschwelle (Hedges'  $g$  von 0,2). Die Irrelevanzschwelle dient dazu, im Kontext einer Überlegenheitsfragestellung sicherzustellen, dass ein Effekt hinsichtlich eines Endpunkts nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dagegen soll anhand der Nichtunterlegenheitsgrenze ein zu großer Effekt zuungunsten der UPS ausgeschlossen werden. Dabei wird eine gewisse Größe eines Effekts zuungunsten der UPS bezüglich der Tagesschläfrigkeit toleriert, da in anderer Hinsicht Vorteile der UPS gegenüber der PAP-Therapie gesehen werden. So wird im vorliegenden Fall eine Behandlung mittels UPS von vielen Patientinnen und Patienten als weniger unangenehm und als leichter anzuwenden empfunden als eine Behandlung mittels PAP-Therapie [1,34,35]. Es ist zudem bekannt, dass die UPS in der Regel besser toleriert wird und oftmals eine höhere Compliance bei der UPS als bei der PAP-Therapie beobachtet wurde [93]. Vor diesem Hintergrund ist die im Bericht gewählte Nichtunterlegenheitsgrenze von Hedges'  $g$  von 0,25 nicht als allgemeingültige Nichtunterlegenheitsgrenze zu betrachten, sondern als eine, die im Kontext der vorliegenden Nutzenbewertung als adäquat erscheint.

Die im Bericht gewählte Nichtunterlegenheitsgrenze von Hedges'  $g$  von 0,25 entspricht (unter Heranziehung der medianen Standardabweichung in den zur Tagesschläfrigkeit eingeschlossenen Studien von 4,5) einer Scoredifferenz auf der ESS von 1,13 Punkten. Damit entspricht die verwendete Nichtunterlegenheitsgrenze ungefähr der auf Individualebene kleinsten Skaleneinheit der ESS von 1 Punkt. Eine Nichtunterlegenheitsgrenze von Hedges'  $g$  von 0,25 wird daher nicht als liberale Grenze angesehen.

Während der Erörterung zum Vorbericht wurde angeregt, die Nichtunterlegenheitsgrenze aus placebokontrollierten Studien zum Effekt einer PAP-Therapie herzuleiten. Diese solle unterhalb von 50 % der unteren Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls des Effekts einer PAP-Therapie im Vergleich zu Placebo liegen. Ein solches Vorgehen soll den Erhalt eines mindestens 50-prozentigen Effekts garantieren und somit verhindern, dass der Nutzen einer neuen Therapie wieder auf das Placebo-Niveau zurückfällt [159].

Über eine orientierende Recherche wurden daher mehrere Metaanalysen identifiziert, die anhand von RCTs den Effekt einer PAP-Therapie im Vergleich zu inaktiven Komparatoren unter anderem hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit bei OSA-Patientinnen und -Patienten evaluierten [150,160,161]. Die aktuellste Metaanalyse mit den meisten eingeschlossenen Studien (54 RCTs) zum Vergleich PAP-Therapie vs. inaktive Komparatoren bei OSA-Patientinnen und -Patienten war Bratton et al. 2015 [161]. Als inaktive Komparatoren galten Sham-CPAP, Placebo, keine Behandlung und Routineversorgung („usual care“ / „standard care“). Der gepoolte Effekt der direkt vergleichenden Metaanalyse (zusätzlich wurden Metaanalysen mit indirekten Vergleichen berechnet) auf Basis von 54 Studien für den Vergleich PAP-Therapie vs. inaktive Komparatoren hinsichtlich der ESS betrug (angegeben als Mittelwertdifferenz)  $-2,4$  (95 %-KI:  $[-2,8; -2,0]$ ; negative Werte favorisieren CPAP gegenüber den inaktiven Komparatoren). Der gepoolte Effekt auf Basis von 17 Studien für den Vergleich PAP-Therapie vs. keine Behandlung hinsichtlich der ESS betrug (angegeben als Mittelwertdifferenz)  $-2,9$  (95 %-KI:  $[-3,7; -2,2]$ ).

Die im Bericht gewählte Nichtunterlegenheitsgrenze (Hedges'  $g$  von 0,25 bzw. ESS von 1,13 Punkten) liegt damit nahe der 50 %-Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für den Vergleich PAP-Therapie vs. keine Behandlung (50 %-Grenze =  $-1,1$ ) bzw. für den Vergleich PAP-Therapie vs. inaktiver Komparator (50 %-Grenze =  $-1,0$ ). Somit zeigte sich, dass die gewählte Nichtunterlegenheitsgrenze in einem Größenbereich liegt, der über den Nulleffekt hinausgehen sollte.

Die Absicht solcher im vorigen Abschnitt beschriebener Berechnungen ist es zu vermeiden, dass versehentlich eine Festlegung der Nichtunterlegenheitsgrenze im Bereich eines Nulleffekts erfolgt. Im Falle der vorliegenden Nutzenbewertung zeigten aber schon die Ergebnisse zu Fragestellung 1 (Hinweis auf einen Nutzen der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition), dass der Nutzen der UPS eindeutig über einen Nulleffekt hinausgeht. Daher relativiert sich die Notwendigkeit einer solchen, von den Stellungnehmenden vorgeschlagenen Herleitung der Nichtunterlegenheitsgrenze.

Aufgrund des erläuterten konzeptuellen Unterschieds zwischen Nichtunterlegenheits- und Irrelevanzgrenzen ist die Aussage aus einer der Stellungnahmen zum Vorbericht nicht nachvollziehbar, dass Nichtunterlegenheitsgrenzen üblicherweise kleiner sein sollten als Grenzen für die klinische Relevanz. Im Gegenteil gibt die Nichtunterlegenheitsgrenze an, bis zu welcher Größe ein Nachteil der Prüfintervention bezüglich eines betrachteten Endpunkts unter Berücksichtigung der Vorteile der Prüfintervention insgesamt noch tolerabel ist. Deswegen können bezogen auf einen Endpunkt prinzipiell auch Effekte, die oberhalb einer Irrelevanzschwelle (hier von 0,2) liegen, im Sinne einer Nichtunterlegenheit als akzeptabel gelten.

Die Tatsache, dass für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Morbidität in Fragestellung 2 keine (verwertbaren) Daten vorlagen, steht der Ableitung einer Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit dabei nicht entgegen, da nicht davon auszugehen ist, dass

die UPS der PAP-Therapie in relevantem Ausmaß hinsichtlich der Gesamtmortalität oder hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte unterlegen ist (siehe Abschnitt A4.4.4).

Bezüglich anderer Endpunkte als der Tagesschläfrigkeit wurde nicht auf Nichtunterlegenheit geprüft. Dies erfolgte aus 2 Gründen. 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 als ausreichend betrachtet werden. Zum anderen ergab sich bei der Betrachtung des ESS schon ein Hinweis auf Nichtunterlegenheit der UPS bezüglich der Tagesschläfrigkeit, sodass eine Prüfung anderer Endpunkte, insbesondere basierend auf einer weit weniger guten Evidenzlage, sich erübrigte.

Eine Nichtunterlegenheitsprüfung unter Berücksichtigung des AHI (oder ODI), wie in einer Stellungnahme zum Berichtsplan vorgeschlagen, wurde aus den folgenden Gründen als nicht sinnvoll erachtet. Selbst 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- als 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 dieser Abhängigkeitsstruktur zu Änderungen der Ergebnisse in nur eine Richtung führen kann, beispielsweise ausschließlich zu einer möglichen Unterschätzung eines Effektes.

Für alle Metaanalysen des Berichts – außer für einige Sensitivitätsanalysen zur Tagesschläfrigkeit und die ergänzend darstellten Endpunkte – wurden daher die Ergebnisse von Studien, die im Cross-over-Design durchgeführt aber nicht entsprechend ausgewertet wurden, gemäß Cochrane-Handbuch [94] adjustiert, und zwar durch eine Berechnung der Standardfehler unter Annahme einer Korrelation von 0,6. Die Korrelation von 0,6 ergab sich aus dem Mittelwert der 4 studienindividuell ermittelbaren Korrelationen für die ESS (siehe Abschnitt 4.2.4.2). Die Mittelung erfolgte über beide Fragestellungen hinweg, da die studienindividuellen Korrelationen für beide Fragestellungen sehr ähnlich waren. Diese Korrelation wurde auch für die anderen Endpunkte gewählt. Der Aussage in einer Stellungnahme, dass eine Korrelation von 0 für Studien ohne Berücksichtigung der Abhängigkeit extrem ist, ist bedingt zuzustimmen, da in der Regel ein gewisses Maß an Abhängigkeit der Beobachtungen in den vorliegenden

Studien zu unterstellen ist. Die Wahl von 0,6 im Gegensatz zu 0 führt zu deutlich kleineren Standardfehlern für die Effektschätzungen, sodass die Power zur Aufdeckung von Effekten erhöht ist. Eine Ausnahme bilden der AHI und der ODI, bei denen empirisch negative Korrelationen ermittelt wurden. Dies kann durch gerundete Angaben passieren, ist im Cross-over-Design aber unplausibel. Für den AHI und den ODI wurde daher abweichend eine Korrelation von 0 angesetzt.

Darüber hinaus wurden bei beiden Fragestellungen für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit Sensitivitätsanalysen bezüglich der Abhängigkeitsstruktur durchgeführt. Für diese Sensitivitätsanalysen wurden für Studien ohne Berücksichtigung der Abhängigkeiten mit 0,4 und 0,8 zwei Korrelationen gewählt, die einen plausiblen Wertebereich für die Größe der anzunehmenden Korrelation abdecken (siehe Abschnitt 4.2.4.2) und somit ermöglichen, die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalysen zu überprüfen. Im Gegensatz zum Vorbericht wurde für den Abschlussbericht daher keine Sensitivitätsanalyse mehr berechnet, in der Cross-over-Studien, in denen die Abhängigkeiten nicht berücksichtigt wurden, so behandelt wurden, als wären diese nicht vorhanden. Dem in einer Stellungnahme zum Vorbericht geäußerten Vorschlag, Analysen unter Korrelationsannahmen entsprechend der kleinsten und größten berichteten Korrelationen der übrigen Studien durchzuführen, wurde bedingt gefolgt, da die kleinste (0,54) und größte (0,75) Korrelation durch die Wahl von 0,4 bzw. 0,8 abgedeckt sind. Eine weitere vorgeschlagene Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Studien, die die Abhängigkeit der Beobachtungen unberücksichtigt ließen, erfolgte nicht, da dies mit einer zu großen Reduktion des Studienpools einhergehen würde und damit relevante Informationen wie die Lage der Punktschätzungen unnötigerweise ausgeschlossen wären.

Für die anderen Endpunkte erfolgten keine Sensitivitätsanalysen mit alternativen Varianzkorrekturen wie bei der Tagesschläfrigkeit durchgeführt, da eine Änderung der Ergebnisse nicht erwartbar war.

#### **A4.2.4 Subgruppenanalysen bezüglich Vergleichsintervention**

Beim Vergleich UPS versus keine Behandlung bzw. Placebobehandlung 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 [162]. 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 [62,163]. Zudem wird der Unterkiefer bei den inaktiven Schienen oft in einer Kieferschlossposition gehalten, auch dieser schienenbedingte Kieferschluss bzw. die Beeinträchtigung der Mundöffnung hat einen Effekt auf den AHI [164] 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 [62,162,163], beispielsweise durch die Entspannung der Kiefermuskulatur [165, S.395]. In einer der eingeschlossenen Studien wurde beispielsweise als Placebo eine Muskelrelaxationsschiene gewählt [54].

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 einer UPS (in der Regel 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 wies im Hinblick auf Kapitel 1 darauf hin, dass unterschiedliche Schientypen eine unterschiedliche Wirksamkeit aufweisen, und führte dazu 2 Studien an, in denen thermoplastische Schienen mit individuell angefertigten Schienen verglichen werden [166,167]. In einer weiteren Stellungnahme wurde 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 [168] 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 [169] 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 wurde darauf hingewiesen, dass von den beiden im Bericht untersuchten Fragestellungen der Vergleich der UPS mit der PAP-Therapie (Fragestellung 2) der „primäre Vergleich“ sein solle, da dies die Standardtherapie darstelle. 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  $AHI \geq 15$  [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 Effektmodifikatoren 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 solle, 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 wurde 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 [170] 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 sah in den Ergebnissen der Studie Mintz 2018 [171] 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 [172] 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 [45], 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.

#### **A4.4 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht**

Insgesamt wurden 7 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf Punkte der projektspezifischen Methodik, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert wurden (siehe Vorbericht N18-03 [173] und Abschnitt A4.3). Auf diese wird nicht erneut eingegangen.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Aspekte angesprochen, die bereits in den Abschnitten A4.1 bis A4.3 adressiert wurden:

- Berücksichtigung der Abhängigkeit von Daten bezüglich Fragestellung 1 (Abschnitt A4.2)
- Verwendung der Nichtunterlegenheitsgrenze bezüglich Hedges'  $g$  von 0,25 (Abschnitt A4.2)

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten A4.4.1 bis A4.4.6 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

#### **A4.4.1 Subgruppenanalysen für andere Endpunkte**

*Stellungnehmende wiesen darauf hin, dass die für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit (gemessen mittels ESS) durchgeführten Subgruppenanalysen der Vergleichsintervention bei Fragestellung 1 in Bezug auf alle übrigen untersuchten Endpunkte fehlten.*

Während jeweils mehr als 10 Studien Ergebnisse zum Endpunkt Tagesschläfrigkeit beitrugen, lagen für die anderen untersuchten patientenrelevanten Endpunkte bzw. Endpunktkategorien jeweils nur wenige Studien vor. Es ergaben sich in den meisten Fällen Metaanalysen mit je 2 bis 4 eingeschlossenen Studien, sodass die Evidenzlage weitaus schlechter war als für das Leitsymptom Tagesschläfrigkeit. Subgruppenanalysen wären, falls sie überhaupt möglich wären, wenig aussagekräftig und erschienen daher nicht sinnvoll. Außerdem erschienen Subgruppenanalysen für andere Endpunkte nicht sinnvoll, da aus den Metaanalysen keine Subgruppen-Konstellationen erkennbar waren, aus denen ein (Nutzen oder) Schaden ableitbar gewesen wäre (siehe auch Abschnitt A1.2). Darüber hinaus werden geplante Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen im Wesentlichen nur für die höher gewichteten Zielgrößen durchgeführt, wozu die Tagesschläfrigkeit als ein Leitsymptom der OSA gehört, während solche Analysen für die weiteren Zielgrößen nicht routinemäßig durchlaufen werden [61].

Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.

#### **A4.4.2 Subgruppenanalysen zu verschiedenen Schientypen und Protrusionsgraden**

*Im Rahmen der Anhörung wurden mehrere zusätzliche Subgruppenanalysen angeregt. Diese beziehen sich auf*

- a) die Kieferrelation, nämlich den Bissperrungs- und Protrusionsgrad,*
- b) die individuelle Adjustierbarkeit des Protrusionsgrades und*
- c) den 1- oder 2-teiligen Aufbau der Schiene sowie weitere Aspekte.*

Da die genannten Subgruppenanalysen grundsätzlich sinnvoll erschienen, wurde geprüft, ob die vorhandenen Daten hierfür geeignet sind. Dies war teilweise der Fall:

- a) Da die meisten Studien hierzu keine (numerischen) Angaben enthielten, konnte die Bissperrung nicht als möglicher Effektmodifikator untersucht werden. Da nur 2 Studien in Fragestellung 1 einen fest voreingestellten Protrusionsgrad verwendeten (die sich zudem nur unwesentlich in ihrem Protrusionsgrad unterschieden), erübrigte sich auch hier ein Vergleich. Zu Fragestellung 2 lagen keine Studien mit Schienen mit fest eingestelltem Protrusionsgrad vor.
- b) Eine Subgruppenanalyse bezüglich individuell adjustierter Protrusion versus fest voreingestellten Protrusionsgrad konnte für Fragestellung 1 durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2.4.2 und A3.2.2.2). Da sämtliche Studien zu Fragestellung 2 eine individuelle Anpassung des Protrusionsgrades umfassten, waren hier Subgruppenanalysen nicht möglich.

- c) Die Subgruppenanalysen zum Vergleich 1- versus 2-teilige Schienen wurden für beide Fragestellungen ergänzt (siehe Abschnitt 4.2.4.2 und A3.2.2.2 für Fragestellung 1 beziehungsweise Abschnitt 4.3.4.2 und A3.3.2.2 für Fragestellung 2). Hierbei galten Schienen mit sekundärer Verblockung von Ober- und Unterkieferteil als 2-teilig.

Auch weitere Subgruppenanalysen (z. B. zu Schienenmaterial oder Schienenretention im Kiefer) erschienen nicht sinnvoll, da sich die zu betrachtenden Schienen sehr oft bezüglich mehrerer Merkmale zugleich unterschieden.

#### **A4.4.3 Berücksichtigung der klinischen Eignung zur OSA-Therapie mittels Unterkieferprotrusionsschiene**

*Eine Stellungnahme wies auf Kontraindikationen hin, die gegen eine UPS-Therapie sprechen können und somit den Anwendungsbereich einschränken.*

In Kapitel 1 und in Kapitel 5 wurde ein entsprechender Absatz ergänzt.

#### **A4.4.4 Bedeutung kardiovaskulärer Endpunkte bei der Prüfung auf Nichtunterlegenheit**

*In 2 Stellungnahmen wurde die Ableitung eines Anhaltspunkts für eine Nichtunterlegenheit der UPS gegenüber der CPAP kritisiert. In einer der Stellungnahmen wurde in dem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass für zentrale patientenrelevante Endpunkte, insbesondere für kardiovaskuläre Endpunkte, keine Daten vorlägen. In der anderen Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass eine „Überlegenheit“ oder eine „Gleichwertigkeit“ der UPS aus der vorliegenden Evidenzlage nicht abgeleitet werden könne. (Als Komparatoren werden keine Behandlung, eine CPAP sowie eine Hypoglossus-Stimulation genannt.) Dieser Punkt wurde auch in der wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht diskutiert.*

Grundsätzlich ist der Aussage zuzustimmen, dass eine Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie, erfasst bezüglich eines patientenrelevanten Endpunkts, nur dann abgeleitet werden kann, wenn dem keine relevanten Nachteile hinsichtlich anderer zentraler patientenrelevanter Endpunkte entgegenstehen. Für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit konnte im Abschlussbericht ein Hinweis auf eine Nichtunterlegenheit abgeleitet werden. Hinsichtlich aller anderen patientenrelevanten Endpunkte, zu denen verwertbare Daten vorlagen, konnte kein relevanter Nachteil der UPS gegenüber der PAP-Therapie beobachtet werden. Es ist dabei richtig, dass für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Morbidität in beiden Fragestellungen keine (verwertbaren) Daten vorlagen. Jedoch kann die UPS der PAP-Therapie hinsichtlich der beiden Endpunkte überhaupt nur dann in einem relevanten Ausmaß unterlegen sein, wenn (1.) die Gesamtmortalität oder das kardiovaskuläre Risiko bei OSA-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung erhöht ist und wenn (2.) eine PAP-Therapie die Gesamtmortalität oder das kardiovaskuläre Risiko senkt.

Während die 1. Bedingung als erfüllt gelten kann (siehe zum Beispiel [95]), ist die Gültigkeit der 2. Bedingung anzuzweifeln: Es ist keine Evidenz bekannt, die bei OSA-Patientinnen

und -Patienten einen Vorteil der PAP-Therapie gegenüber Placebo oder einer konservativen Behandlung hinsichtlich der Gesamtmortalität oder der kardiovaskulären Morbidität zeigt. In der wissenschaftlichen Erörterung wurde dieser Aussage im Grundsatz zugestimmt und es wurde keine Evidenz genannt, die einen Vorteil der PAP-Therapie hinsichtlich dieser Endpunkte aufzeigen kann. Im Gegenteil legt die zu dieser Fragestellung vorhandene Evidenz nahe, dass eine PAP-Therapie die Gesamtmortalität oder das kardiovaskuläre Risiko nicht statistisch signifikant reduziert (siehe z. B. [96,97,174]). Zugleich wurde bestätigt, dass keine Evidenz bekannt sei, die auf ein gegenüber einer PAP-Therapie erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei einer UPS-Therapie schließen lässt. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass die UPS der PAP-Therapie in relevantem Ausmaß hinsichtlich der Gesamtmortalität oder kardiovaskulärer Endpunkte unterlegen ist. Die Ableitung einer Nichtunterlegenheit der UPS gegenüber der PAP-Therapie hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit ist daher in Übereinstimmung mit dem in Abschnitt A2.3.4 skizzierten Algorithmus gerechtfertigt.

Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.

#### **A4.4.5 Biometrische Aspekte bei der Auswertung und Bewertung der Ergebnisdaten zur Tagesschläfrigkeit, ESS**

*In einer Stellungnahme wurde die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges' g), insbesondere der entsprechenden Standardfehler bei Studien im Cross-over-Design, grundsätzlich hinterfragt.*

Das Hinterfragen war berechtigt. Bei der Berechnung von Hedges' g und den entsprechenden Standardfehlern wurden die Umrechnungsformeln bei Cross-over-Studien fehlerhaft angewendet (siehe auch Abschnitt A1.2). Daher wurden diese Ergebnisse neu berechnet. Zudem führte die ursprüngliche Anwendung der Umrechnungsformeln zu der Aussage, dass die publizierten Ergebnisse der Cross-over-Studien mit den Ergebnissen unter Berücksichtigung einer Korrelation von 0,5 übereinstimmen. Diese Aussage wurde in den entsprechenden Textpassagen korrigiert. Anstelle der Korrelationen von 0,015, 0,790 und 0,877, fanden für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit, gemessen mittels ESS, die Korrelation von 0,6 (Hauptanalyse) sowie 0,4 und 0,8 (Sensitivitätsanalysen) Verwendung.

*In der Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass im Gegensatz zu Fragestellung 2 für Fragestellung 1 keine Sensitivitätsanalysen dahingehend erfolgten, dass für Cross-over-Studien ohne angemessene Berücksichtigung der Abhängigkeit eine entsprechende Korrektur erfolgte.*

Die Anregungen aus der Stellungnahme wurden aufgegriffen. Unter Annahme verschiedener Korrelationen wurden auch für Fragestellung 1 Metaanalysen erstellt, in denen für Studien ohne Berücksichtigung der Abhängigkeiten eine nachträgliche Korrektur diesbezüglich vorgenommen wurde. Dies galt für die Metaanalysen zur Tagesschläfrigkeit über alle Studien mit Ergebnissen zur ESS wie auch für die Subgruppenanalysen hinsichtlich der Vergleichsintervention. Die einzigen Studien in der Subgruppe mit dem Vergleich „UPS versus

keine Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition“ ohne eine Berücksichtigung der Abhängigkeit der Beobachtungen innerhalb der Patientinnen und Patienten waren die Studien Barnes 2004 und Bloch 2000. Die nachträgliche Korrektur erfolgte gemäß Abschnitt 23.2.7 des Cochrane-Handbuchs [94]. Um abzuschätzen, wie sich das Ergebnis der Analyse unter verschiedenen Annahmen bezüglich der Korrelation der Beobachtungen verändert, wurden neben der Hauptanalyse mit einer Berechnung der Standardfehler unter der Annahme einer Korrelation von 0,6 zusätzlich Analysen mit einer Korrelation von 0,4 bzw. 0,8 durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.4.2).

*Die Stellungnehmenden bemerkten ferner, dass der Einschluss von jeweils 2 Effekten aus den Studien Bloch 2000 und TOMADO in der Sensitivitätsanalyse zur Bewertung der Subgruppe mit Kontrollbehandlung „keine Behandlung“ die verdoppelte Berücksichtigung der jeweiligen Studienpopulationen bedeute. Als Konsequenz schlugen die Stellungnehmenden vor, eine mangelnde Robustheit festzustellen und möglicherweise die Aussagesicherheit des Ergebnisses herabzusetzen.*

Die weiteren Studienarme von Bloch 2000 und TOMADO lieferten zusätzliche Evidenz, die grundsätzlich berücksichtigt werden sollte. Eine doppelte Berücksichtigung der jeweils weiteren Studienarme ist dabei ebenso inadäquat wie die gänzliche Verwerfung der Daten. Um die Ergebnisse der weiteren Studienarme nicht unberücksichtigt zu lassen, wurden sie im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse im Vorbericht einbezogen. Die im Vorbericht dargestellten Forest Plots dienten dabei lediglich als Grundlage für die Aussage, in welcher Weise eine quantitative Berücksichtigung der weiteren Studienarme die Ergebnisse der Metaanalyse zur Tagesschlaftrigkeit verändert. Die weiteren Studienarme von Bloch 2000 und TOMADO (im Gegensatz zum Vorbericht sind sie im Abschlussbericht nicht im Forest Plot dargestellt) ergaben ebenfalls Effekte unterhalb der Schwelle  $-0,2$  und unterstützten damit weiter die Robustheit der Ergebnisse, sodass insgesamt ein Hinweis auf einen Nutzen der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. Placebobehandlung ohne Einfluss auf die Unterkieferposition abgeleitet werden konnte (siehe Abschnitt 4.2.4.2).

*Laut der Stellungnahme ist es sinnvoller, bei der Berechnung von Hedges'  $g$  die Standardabweichung der Endwerte anstelle die der Veränderungswerte (= individuelle Differenz zwischen Endwert und Baselinewert) zugrunde zu legen.*

Diese Anregung wurde aufgegriffen und die Effekte wurden entsprechend neu berechnet. Dies betraf für Fragestellung 1 die Studien TOMADO und Johnston 2002 sowie für Fragestellung 2 die Studien Banhiran 2018 und Phillips 2013. Für Studien ohne Angabe der Standardabweichung wurde ersatzweise der Wert 4,5 verwendet; dies entspricht etwa dem Mittelwert der Mediane der Standardabweichungen in den Interventions- bzw. Kontrollgruppen der übrigen Studien. Es ergeben sich nun Hedges'  $g = -0,09$  (Standardfehler = 0,33; Studie Aarab 2011) und Hedges'  $g = -0,15$  (Standardfehler = 0,15; Studie El-Solh 2017).

*Für die Studie El-Solh 2017 wurde in der Stellungnahme die Schätzung von Hedges' g für die ESS hinterfragt, da eine eigene Berechnung einen abweichenden Wert von  $-0,21$  ergab, was möglicherweise an der eingesetzten Fallzahl liegen könnte.*

In der Studie El-Solh 2017 wurden wie auch vom Stellungnehmenden vorgeschlagen, die ausgewerteten 35 Patientinnen und Patienten zugrunde gelegt. Allerdings ergibt sich der Wert  $-0,21$  nur dann, wenn die aus den Studienangaben berechenbaren Standardabweichungen der Veränderungswerte (3,15 und 3,53) für die Berechnung von Hedges' g verwendet werden. Entsprechend dem vorherigen Argument wurde zur Berechnung ersatzweise 4,5 herangezogen, da Angaben zur Standardabweichung der Endwerte nicht vorlagen.

#### **A4.4.6 Studien mit Einschlussforderung aus Stellungnahmen**

*In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die Studie de Vries 2019 [66] inzwischen veröffentlicht sei und deren Ergebnisse bei der Nutzenbewertung miteinbezogen werden sollten.*

Die Studie de Vries 2019, die auch im Rahmen der Nachrecherche identifiziert wurde, ist im Rahmen des Abschlussberichts in die Nutzenbewertung eingeschlossen worden. Da der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Interventionsgruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug, waren die Daten jedoch nicht verwertbar. Die Studie wurde daher nur formal eingeschlossen, ihre Daten gingen nicht in die Nutzenbewertung ein.

*In einer weiteren Stellungnahme wurde um die Berücksichtigung der Studie Garcia-Campos 2016 [175] gebeten.*

Bei der Studie Garcia-Campos 2016 handelt es sich nicht um eine RCT, sondern um eine 1-armige Studie, bei der die Patientinnen und Patienten nur für einige Stunden während einer einzelnen Nacht der Kontrollbedingung (Schlaf ohne Tragen der Schiene) zugeordnet waren (sogenannte Split-Night-Auswertung). Diese Studie ist daher nicht für den Bericht relevant.

Aus den Einschlussforderungen ergeben sich keine Änderungen für den Bericht.

## 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/063-001l\\_S3\\_SBAS\\_2017-08\\_2.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-001l_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, Daredevil 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 für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Diagnostik und Therapie des Schnarchens des Erwachsenen: S3 Leitlinie (Langfassung) [online]. 03.2019 [Zugriff: 16.01.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-0681\\_S3\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Schnarchen\\_Erwachsene\\_2019-8.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-0681_S3_Diagnostik_Therapie_Schnarchen_Erwachsene_2019-8.pdf).
24. 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>.



25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-069l_S2e_Obstruktive_Schlafapnoe_Erwachsene_2015-12.pdf).
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.

37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Marklund M. Long-term efficacy of an oral appliance in early treated patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2016; 20(2): 689-694.
41. Godoy LBM, Palombini L, Poyares D, Dal-Fabbro C, Guimaraes TM, Klichouvicz 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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].
48. 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.

49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. De Britto Teixeira AO, Abi-Ramia LB, De Oliveira Almeida MA. Treatment of obstructive sleep apnea with oral appliances. *Prog Orthod* 2013; 14: 10.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.

60. 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.
61. 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](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
62. 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.
63. 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.
64. Stanford University. Comparative outcomes management with electronic data technology (COMET) study (COMET): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 17.05.2017 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01461473>.
65. 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>.
66. De Vries GE, Hoekema A, Vermeulen KM, Claessen J, Jacobs W, Van der Maten J et al. Clinical- and cost-effectiveness of a mandibular advancement device versus continuous positive airway pressure in moderate obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2019; 15(10): 1477-1485.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.

71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Yamamoto U, Nishizaka M, Tsuda H, Tsutsui H, Ando SI. Crossover comparison between CPAP and mandibular advancement device with adherence monitor about the effects on endothelial function, blood pressure and symptoms in patients with obstructive sleep apnea. *Heart Vessels* 2019; 34(10): 1692-1702.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.

82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Bloch KE, Huber F, Furian M, Latshang TD, Lo Cascio CM, Nussbaumer-Ochsner Y et al. Autoadjusted versus fixed CPAP for obstructive sleep apnoea: a multicentre, randomised equivalence trial. *Thorax* 2018; 73(2): 174-184.
87. 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.
88. Chai-Coetzer CL, Antic NA, Hamilton GS, McArdle N, Wong K, Yee BJ et al. Physician decision making and clinical outcomes with laboratory polysomnography or limited-channel sleep studies for obstructive sleep apnea: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2017; 166(5): 332-340.
89. 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.
90. 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].
91. 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.
92. Tarraubella N, Sanchez-de-la-Torre M, Nadal N, De Batlle J, Benitez I, Cortijo A et al. Management of obstructive sleep apnoea in a primary care vs sleep unit setting: a randomised controlled trial. *Thorax* 2018; 73(12): 1152-1160.

93. 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.
94. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 6.0 [online]. 07.2019 [Zugriff: 03.01.2020]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook>.
95. Xie C, Zhu R, Tian Y, Wang K. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7(12): e013983.
96. Guo J, Sun Y, Xue LJ, Huang ZY, Wang YS, Zhang L et al. Effect of CPAP therapy on cardiovascular events and mortality in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2016; 20(3): 965-974.
97. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2017; 318(2): 156-166.
98. 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.
99. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung der Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen: Berichtsplan; Auftrag N18-03 [online]. 27.11.2018 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: [https://www.iqwig.de/download/N18-03\\_Unterkieferprotrusionsschiene-bei-obstruktiver-Schlafapnoe\\_Berich....pdf](https://www.iqwig.de/download/N18-03_Unterkieferprotrusionsschiene-bei-obstruktiver-Schlafapnoe_Berich....pdf).
100. 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.
101. 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>.
102. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.
103. 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.
104. 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.

105. Lange S, Freitag G. Choice of delta: requirements and reality; results of a systematic review. *Biom J* 2005; 47(1): 12-27.
106. 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>.
107. 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>.
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. 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>.
110. 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>.
111. 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>.
112. 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>.
113. 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=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=1052>.
114. University Medical Center Groningen. MRA therapy versus CPAP therapy in moderate OSAS (REST): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.05.2018 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01588275>.
115. 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>.



116. 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>.
117. 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>.
118. 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>.
119. 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>.
120. 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>.
121. 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>.
122. 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>.
123. Sleep Apnea Center, Kyushu University Hospital. Comparison of endothelial function with the mandibular advancement device (MAD) versus continuous positive airway pressure (CPAP) among patients with moderate sleep apnea syndrome: multicenter, open label, prospective randomized non-inferiority crossover trial [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 03.08.2018 [Zugriff: 08.01.2020]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000017028](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000017028).
124. 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.
125. 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.

126. 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.
127. 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.
128. 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: 06.11.2019]. URL: <https://en.irct.ir/trial/16771>.
129. 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: 06.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00213434>.
130. Ohio State University. Dental device for treatment of sleep apnea (OSA-MAD): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.03.2014 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01005940>.
131. 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: 06.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01461486>.
132. 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: 06.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02011425>.
133. 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: 06.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02948894>.
134. 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: 06.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03167684>.
135. 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: 06.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03189173>.
136. 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: 06.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03665818>.

137. 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: 06.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02325089>.
138. 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: 06.11.2019]. URL: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-93ggrm/>.
139. 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: 06.11.2019]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000029600](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000029600).
140. 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: 06.11.2019]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=25554>.
141. 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: 06.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02242617>.
142. University of Tromso. Obstructive sleep apnea: patient specific factors, success rate and compliance; study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.11.2017 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02953028>.
143. University Hospital, Grenoble. Combination therapy associating CPAP and mandibular advancement device in OSA (PPC-OAM): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.07.2019 [Zugriff: 16.09.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021810>.
144. 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.
145. 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.
146. Basner M, Dinges DF. Maximizing sensitivity of the psychomotor vigilance test (PVT) to sleep loss. *Sleep* 2011; 34(5): 581-591.
147. SomnoMed. SomnoMed Produktinformation [online]. [Zugriff: 06.01.2020]. URL: <https://somnomed.com/de/arzte-schlafmediziner/somnomed-produktinformation/>.
148. Koretsi V, Eliades T, Papageorgiou SN. Oral interventions for obstructive sleep apnea. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115(12): 200-207.

149. 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.
150. 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.
151. 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].
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. Shamim-Uzzaman QA, Singh S, Chowdhuri S. Hypopnea definitions, determinants and dilemmas: a focused review. *Sleep Science and Practice* 2018; 2: 7.
159. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: non-inferiority clinical trials to establish effectiveness [online]. 11.2016 [Zugriff: 06.01.2020]. URL: <https://www.fda.gov/media/78504/download>.
160. 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.

161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. Okeson JP. Management of temporomandibular disorders and occlusion. St. Louis: Elsevier 2013.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. Carberry JC, Amatoury J, Eckert DJ. Personalized management approach for OSA. *Chest* 2018; 153(3): 744-755.
170. 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].
171. 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.
172. 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.

173. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen: Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); Auftrag N18-03; Version 1.1 [online]. 15.10.2019 [Zugriff: 29.10.2019]. URL: [https://www.iqwig.de/download/N18-03\\_Unterkieferprotrusionsschiene-bei-leichter-bis-mittelgradiger-Schlafapnoe\\_Vorbericht\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N18-03_Unterkieferprotrusionsschiene-bei-leichter-bis-mittelgradiger-Schlafapnoe_Vorbericht_V1-1.pdf).

174. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. N Engl J Med 2016; 375(10): 919-931.

175. Garcia-Campos E, Labra A, Galicia-Polo L, Sanchez-Narvaez F, Haro R, Jimenez U et al. Decrease of respiratory events in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome using a mandibular advancement device assessed with split night polysomnography. Sleep Sci 2016; 9(3): 221-224.

176. 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.

177. 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](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, Klichouvicz 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, 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.

### **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.

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.

**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.

### **COMET**

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>.

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>.

**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.

**De Vries 2019**

De Vries GE, Hoekema A, Vermeulen KM, Claessen J, Jacobs W, Van der Maten J et al. Clinical- and cost-effectiveness of a mandibular advancement device versus continuous positive airway pressure in moderate obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2019; 15(10): 1477-1485.

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>.

**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](https://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.

**Yamamoto 2019**

Sleep Apnea Center, Kyushu University Hospital. Comparison of endothelial function with the mandibular advancement device (MAD) versus continuous positive airway pressure (CPAP) among patients with moderate sleep apnea syndrome: multicenter, open label, prospective randomized non-inferiority crossover trial [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 03.08.2018 [Zugriff: 08.01.2020]. URL: [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000017028](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000017028).

Yamamoto U, Nishizaka M, Tsuda H, Tsutsui H, Ando SI. Crossover comparison between CPAP and mandibular advancement device with adherence monitor about the effects on endothelial function, blood pressure and symptoms in patients with obstructive sleep apnea. Heart Vessels 2019; 34(10): 1692-1702.

**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 cross-over 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](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. Leotard A, Lesgoirres M, Daabek N, Lebreton M, Bailly S, Verain A et al. Adherence to CPAP with a nasal mask combined with mandibular advancement device versus an oronasal mask: a randomized crossover trial. *Sleep Breath* 2019; 23(3): 885-888.
5. 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. Marina M, Ariga P, Ganapathy DM, Vadaguru Mallikarjuna A. Efficacy of two mandibular advancement appliances in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a systematic review. *Drug Invention Today* 2019; 11(3): 698-702.
7. Patel S, Rinchuse D, Zullo T, Wadhwa R. Long-term dental and skeletal effects of mandibular advancement devices in adults with obstructive sleep apnoea: a systematic review. *Int Orthod* 2019; 17(1): 3-11.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. Walker-Engström ML. Treatment effects with a mandibular advancement appliance and uvulopalatopharyngoplasty in obstructive sleep apnea: randomised controlled trials [Dissertation]. Uppsala: Universität Uppsala; 2003.
12. 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.
13. 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.
2. Cammaroto G, Costa F, Ruiz MVG, Ando G, Vicini C, Montevecchi F et al. Obstructive sleep apnoea syndrome and endothelial function: potential impact of different treatment strategies-meta-analysis of prospective studies. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; 276(8): 2331-2338.

#### **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](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. Camacho M, Chang ET, Neighbors CLP, Noller MW, Mack D, Capasso R et al. Thirty-five alternatives to positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea: an overview of meta-analyses. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12(11): 919-929.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Hensley M, Ray C. Sleep apnoea. *BMJ Clin Evid* 2007: pii 2301.
31. Hensley M, Ray C. Sleep apnoea. *BMJ Clin Evid* 2009: pii 2301.
32. Herzog M. Unterkieferprotrusionsschiene bei obstruktivem Schlafapnoesyndrom getestet. *Laryngorhinootologie* 2018; 97(11): 752-753.
33. Hochban W, Neumann I, Ziegler A. Mechanisch-/prothetische Unterkieferprotrusion: Auswirkungen auf den Pharynx. *Pneumologie* 1996; 50(12): 919-923.

34. 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.
35. Hudgel DW, Auckley DH. Treatment of obstructive sleep apnea. *Respir Care Clin N Am* 1999; 5(3): 379-394.
36. Hunasikatti M. Meta-analysis does not establish effectiveness of the device. *Chest* 2017; 152(5): 1090.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.

47. Phillips CL. Mandibular advancement device and CPAP did not differ for health outcomes in obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2013; 159(8): JC10.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Ranieri S, Lagana G, Lombardo EC, Cozza P. Sleep breathing disorders in adult: role of orthodontist. *Dent Cadmos* 2018; 86(6): 501-514.
52. 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.
53. Rosenberg R, Doghramji P. Optimal treatment of obstructive sleep apnea and excessive sleepiness. *Adv Ther* 2009; 26(3): 295-312.
54. 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.
55. Senn O, Bloch KE, Iseli A. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea. *Otorhinolaryngol Nova* 2001; 11(4): 168-177.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.

60. 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.
61. Verse T, Pirsig W. New developments in the therapy of obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258(1): 31-37.
62. 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.
63. 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).
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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. Sakakibara H. Treatment of sleep apnea syndrome with oral appliances. Kokyu To Junkan 2005; 53(3): 301-308.
5. 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, Pelsner 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](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) 1946 to August Week 2 2019,
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update August 20, 2019,
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to August 20, 2019,
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print August 20, 2019

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [176] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [177] – 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                                                                                         |
| 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 2019 August 20

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [176] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [176] – 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.                                                               |
| 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/ |

| #  | Searches                                                                                           |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 8 of 12, August 2019
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 8 of 12, August 2019

| 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 OR upper airway resistance syndrome) 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* |

**A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen**

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2016. Das aktuelle Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

**Externe Sachverständige**

| Name         | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Stuck, Boris | nein    | ja      | ja      | ja      | ja      | 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 selbstständig 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)?