



Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen

Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: N18-03
Version: 1.0
Stand: 12.02.2020

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

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	2
2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung.....	2
2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat.....	2
2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung.....	3
2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	3
2.4.1 Begrüßung und Einleitung.....	3
2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Subgruppenanalysen hinsichtlich des Schientyps (Monoblock versus 2-teilige Schiene).....	4
2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Prüfung auf Nichtunterlegenheit: Bedeutung kardiovaskulärer Endpunkte.....	5
2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: AHI: Gründe für eine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung.....	10
2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Prüfung der Nichtunterlegenheit: Wahl der Nichtunterlegenheitsgrenze	20
2.4.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes	28
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ASV	adaptive Servoventilation
BMI	Body-Mass-Index
CPAP	Continuous positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)
ESS	Epworth Sleepiness Scale
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ODI	Oxygen Desaturation Index (Sauerstoffentsättigungsindex)
OSA	obstruktive Schlafapnoe
PAP	Positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck)
REM	Rapid Eye Movement
UPS	Unterkieferprotrusionsschiene

1 Dokumentation der Anhörung

Am 22.10.2019 wurde der Vorbericht in der Version 1.1 vom 15.10.2019 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 20.11.2019 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 7 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang A abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 12.12.2019 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 2.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Angelescu, Konstanze	IQWiG
Fox, Henrik	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)
Gehrmann, Ulrich	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V. (MDS)
Herkenrath, Simon	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)
Hohenhorst, Winfried	Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC)
Kreis, Julia	IQWiG
Lietz, Martina	IQWiG
Lipperheide, Kerstin	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V. (MDS)
Lotz, Fabian	IQWiG
Meyer, Alexander	Deutsche Gesellschaft Zahnärztliche Schlafmedizin e. V. (DGZS)
Munt, Oliver	ResMed Germany Inc.
Sauerland, Stefan	IQWiG
Schlieper, Jörg	Deutsche Gesellschaft Zahnärztliche Schlafmedizin e. V. (DGZS)
Skobel, Erik	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)
Stuck, Boris	Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg
von Pluto Prondzinski, Markus	IQWiG
Wakonig, Hannes	AescuBrands UG
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)

2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.

2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Subgruppenanalysen hinsichtlich des Schientyps (Monoblock versus 2-teilige Schiene)
TOP 2	Prüfung auf Nichtunterlegenheit: Bedeutung kardiovaskulärer Endpunkte
TOP 3	AHI: Gründe für eine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
TOP 4	Prüfung der Nichtunterlegenheit: Wahl der Nichtunterlegenheitsgrenze
TOP 5	Verschiedenes

2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 12.12.2019, 14:30 bis 16:25 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

2.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Guten Tag! Ich begrüße Sie zur Erörterung zu dem Vorbericht N18-03 „Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen“. Mein Name ist Jürgen Windeler. Ich bin der Leiter des Instituts und freue mich, diese Erörterung zu moderieren.

Ich sage ein paar Punkte zum Eingang. Wir nennen diese Veranstaltungen ausdrücklich „wissenschaftliche Erörterungen“, weil sie nicht im üblichen Verfahren von Anhörungen oder Stellungnahmen und so etwas ablaufen sollen. Es ist also nicht erforderlich, dass Sie hier wiederholen, was Sie uns schon schriftlich mitgeteilt haben. Es ist nicht erforderlich, irgendetwas zu verlesen. Sie dürfen davon ausgehen, dass wir das, was Sie geschrieben haben, sehr intensiv und sorgfältig gelesen haben, dass wir glauben, alles verstanden zu haben, bis auf die Dinge, die wir heute zur Sprache bringen. Diese Erörterung dient speziell dazu, Dinge, die uns unklar geblieben sind und wo wir entweder etwas nicht ganz genau verstanden haben oder wo wir denken, dass sollte etwas vertieft diskutiert werden, auch unsere Position noch einmal deutlich gemacht werden, zur Sprache zu bringen.

Es gibt am Ende der Tagesordnung einen Punkt „Verschiedenes“, wie Sie sehen, wo man allgemeinere Punkte ansprechen kann. Im Wesentlichen wird es aber um diese vier Tagesordnungspunkte und diese vier Themenbereiche gehen, aber, wie gesagt, „Verschiedenes“ bietet die Möglichkeit, auch noch andere Dinge zu thematisieren.

Wir werden die Erörterung aufzeichnen. Die Aufzeichnung wird auch veröffentlicht. Das haben Sie wahrscheinlich schon im Internet gesehen, dass man die Erörterungen in schriftlicher Form angucken kann, nachlesen kann. Wir haben Sie um Ihr Einverständnis gebeten, der

Veröffentlichung dieser Aufzeichnung zuzustimmen. Das haben Sie gemacht. Ich gehe auch jetzt noch davon aus, dass dieses Einverständnis besteht. Sonst müssten wir darüber diskutieren, ob Sie hieran weiter teilnehmen können, denn die Voraussetzung ist, dass wir die Dinge veröffentlichen können.

Damit wir mit der Veröffentlichung kein Problem bekommen, bitte ich Sie, bei jeder Ihrer Wortmeldungen Ihren Namen vorwegzusagen. Ich möchte Sie außerdem bitten - besonders auf dieser Seite hier -, die Namensschilder so zu drehen, dass ich die Namen lesen kann, jedenfalls einigermaßen erkennen kann. Dann kann ich Sie konkret ansprechen.

Haben Sie Fragen zum Ablauf? – Das sehe ich jetzt nicht.

Dann können wir in die Tagesordnung einsteigen.

2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Subgruppenanalysen hinsichtlich des Schientyps (Monoblock versus 2-teilige Schiene)

Martina Lietz: Guten Tag! Ich lese erst mal die erste Frage vor. In mehreren Stellungnahmen wurde auf Subgruppenanalysen zu den verschiedenen Schientypen eingegangen. Im Bericht gibt es bereits Subgruppenanalysen im Hinblick auf das Herstellungsverfahren. Hier wurden Boil-and-Bite-Schienen im Vergleich zu individuell hergestellten Schienen untersucht. Als eine Möglichkeit einer weiteren Subgruppenanalyse wurde die Untersuchung der zweiteiligen Schiene im Vergleich zur einteiligen Schiene genannt. Ein Problem hierbei ist, dass zum Teil zweiteilige Schienen sekundär verblockt wurden, also die beiden Teile sekundär fix miteinander verbunden wurden, und daher als einteilige Schienen gelten könnten. Wir würden nach Titration verblockte zweiteilige Schienen trotz ihrer Verblockung vom Design her in der Subgruppenanalyse als zweiteilige Schienen betrachten und nur Schienen mit einem Monoblockdesign im Sinne eines Aktivators oder ähnlich als einteilige Schiene. Würden Sie dieser Einteilung zustimmen?

Das Problem ist, dass wir nicht genau wissen: Zweiteilige Schienen, die man fest miteinander verblockt, die also nicht mehr gegeneinander beweglich sind, sind vom Aufbau her mit Unterschnitten usw. zweiteilige Schienen und haben nicht das Design eines Aktivators, also eines Monoblocks, sind aber titriert worden wie zweiteilige Schienen. Sie wurden für das Studiendesign, also für die Studiendurchführung fixiert in diesem bestimmten Protrusionsgrad, der individuell ermittelt wurde, und sind von der Therapie her so durchgeführt worden, als seien sie zweiteilig, nur hat man sie für die Studiendauer miteinander fixiert.

Jörg Schlieper: Ich sehe bei der von Ihnen vorgeschlagenen Einteilung deshalb ein Problem, weil es nicht den Konventionen der Literatur entspricht. In der Literatur bezeichnet man einteilige Schienen, sowohl verstellbare einteilige Schienen, das heißt also, die trenne ich bei der Titration, um einen anderen Protrusionsgrad herzustellen. Sie unterscheiden sich aber grundsätzlich von zweiteiligen Schienen deshalb, weil zweiteilige Schienen seitlich Verstellmechanismen haben. Die haben auch einen Einfluss auf die Bissperrung und eben auf

die Compliance. Denn diese Stellmöglichkeiten benötigen Platz, das heißt entweder im seitlichen Wangenbereich oder interokklusal. Man kann also grundsätzlich sagen, dass die Monoblöcke, das heißt also die einteiligen Schienen graziler sind. Die Literatur weist diese ja auch mit einer besseren Compliance aus, nicht zuletzt deshalb, weil eben auch die Interokklusaldistanz dann geringer ist. Deshalb kann man, denke ich, nur unterteilen zwischen einteiligen Schienen, die entweder nicht titriert worden sind oder titriert worden sind, und zweiteiligen Schienen, die ja grundsätzlich hergestellt werden, um sie zu titrieren.

Martina Lietz: Dann habe ich Sie aber doch richtig verstanden. Dann sind wir einer Meinung. Ich hatte gesagt, Schienen, die wir sekundär verblocken, die ursprünglich zweiteilig waren, halt auch mit der Retention bukkal oder wie auch immer, würden wir trotz ihrer Verblockung immer noch als zweiteilige bezeichnen, und Schienen nur vom Aktivortyp, wo Sie gesagt haben, da hat man eine geringere interokklusale Sperrung, würden wir dann als einteilige Schienen bezeichnen bei unserer Subgruppenanalyse und dieser Subgruppe zuordnen. Oder habe ich Sie da missverstanden?

Jörg Schlieper: Wenn Sie zweiteilige Schienen sekundär verblocken, habe Sie ja seitlich die Verstellmechanismen, die Platz benötigen, die Sie aber bei den Monoblöcken nicht haben. Das heißt, eine zweiteilige Schiene, die sekundär verblockt ist, kann kein Monoblock sein.

Martina Lietz: Aber dann stimmen wir überein. Die würden wir nämlich nach wie vor trotz Verblockung als zweiteilige Schienen bezeichnen und dieser Gruppe zuordnen. - Dann nehme ich das jetzt so mit, dass Sie das gleiche Verständnis haben, dass zweiteilige Schienen sekundär verblockt oder nicht als zweiteilige Schienen gelten und nur der Aktivortyp als Monoblock bzw. dann einteilige Schiene.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. Allgemeines Nicken. Ich gucke jedenfalls in diese Richtung, da sehe ich das Nicken. Ansonsten hat aber anscheinend niemand eine andere Position. Ich frage ausdrücklich. - Noch mehr Nicken, gut. Dann nehmen wir das so auf und haben die Frage beantwortet, Frau Lietz.

Wir kommen zum

2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Prüfung auf Nichtunterlegenheit: Bedeutung kardiovaskulärer Endpunkte

Martina Lietz: Die Ableitung eines Anhaltspunkts für eine Nichtunterlegenheit einer Unterkieferprotrusionsschiene im Vergleich zur PAP-Therapie im Vorbericht orientierte sich am Leitsymptom der OSA, nämlich der Tagesschläfrigkeit. Während sich hinsichtlich anderer patientenrelevanter Endpunkte, zu denen verwertbare Daten vorlagen, kein relevanter Nachteil der Unterkieferprotrusionsschiene gegenüber der PAP-Therapie zeigte, lagen zur kardiovaskulären Morbidität keine Daten vor.

In zwei Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass die Ableitung einer Nichtunterlegenheit nicht angemessen sei, ohne einen Nachteil der Unterkieferprotrusionsschiene hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte ausschließen zu können. Die Studienlage lässt schließen, dass das kardiovaskuläre Risiko bei OSA-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung erhöht ist.

Die Ableitung einer Nichtunterlegenheit der Unterkieferprotrusionsschiene im Vergleich zur PAP-Therapie, wie im Vorbericht geschehen, ist unseres Erachtens jedoch nur dann potentiell problematisch, wenn feststeht, dass eine PAP-Therapie das kardiovaskuläre Risiko senkt. Nur wenn diese Bedingung erfüllt ist, könnte überhaupt die Unterkieferprotrusionsschiene der PAP-Therapie hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität in einem relevanten Ausmaß unterlegen sein.

Unsere Frage an Sie lautet: Stimmen Sie uns grundsätzlich darin zu, dass es von dieser Bedingung abhängt, ob die Datenlücke hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte potenziell zum Problem für die Ableitung einer Nichtunterlegenheit der Unterkieferprotrusionsschiene im Vergleich zur PAP-Therapie werden kann?

Henrik Fox: Wir vertreten die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Kardiovaskuläre Ereignisse und Endpunkte sind uns besonders wichtig. Wir müssen hier leider ganz entschieden deutlich machen, dass die Messmethode so gar nicht richtig sein kann. Punkt 1. Tagesschläfrigkeit ist in kardiovaskulären Patienten nicht messbar. Die Gruppe von Herrn Brandauer mit Herrn Herkenrath hat das deutlich untersucht. Das heißt, der klassische Fragebogen, den wir verwenden, der Epworth Sleepiness Scale, ist überlagert von den kardiovaskulären Grunderkrankungen. Wir können also die Tagesschläfrigkeit in diesen Patienten nicht messen. Die können das nicht sagen. Die können das nicht zum Ausdruck bringen. Das heißt im Umkehrschluss, wenn wir eine Therapie anwenden, kann die sich auch nicht bessern, zumindest nicht an diesen gemessenen Parametern.

Richtig ist, dass für die Unterkieferprotrusionsschiene keine Endpunktstudien, keine, wie wir das klassisch haben, randomisierten Endpunktstudien für zum Beispiel Mortalität, Morbidität oder andere Endpunkte vorliegen. Das würden wir uns wünschen. Das haben wir auch in unserer Stellungnahme, ohne sie jetzt zu wiederholen, deutlich zum Ausdruck gebracht. Wir können aber im Umkehrschluss auch nicht sagen, dass die CPAP-Therapie als natürlich etablierte Standardtherapie den Messparameter für diese Endpunkte darstellt. Also vom SAVE-Trial und Ähnlichem ist das jetzt neutral ausgegangen, hat aber andere Limitationen, also Adherence, Anwendung der Therapie war ja nur drei Stunden in diesen Studien. Also, den Rückschluss zu ziehen, dass wir uns an der CPAP-Therapie messen können, ist für diese Fragestellung nicht adäquat.

Erik Skobel: Außerdem ist ein großes Problem, das Sie in den Studiendaten haben, dass teilweise Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ausgeschlossen worden sind. Problem ist außerdem die kurze Studienzeit. Und wir haben natürlich eine Zielgruppe - das sind kardiovaskuläre Patienten -, die ein deutlich erhöhtes Risiko haben. Wenn die ein OSAS haben,

haben sie ein erhöhtes Risiko für entsprechende Ereignisse, sei es Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz usw. Das heißt, wir haben ein anderes Studienkollektiv und wollen natürlich durch eine Therapie quasi kardiovaskuläre Endpunkte senken in Hochrisikoklientelen. Das ist auch nicht in den Studien abgebildet.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe jetzt einen Punkt nicht verstanden. Sie sagen, wenn ich es richtig verstanden habe, die CPAP-Therapie ist hier so etwas wie eine Standardtherapie, aber wir können sie nicht als Maßstab für eine andere Therapie in der gleichen Indikation heranziehen. Das leuchtet mir zugegebenermaßen nicht so recht ein. Entweder wir machen in dieser Indikation etwas Neues und dann haben wir etwas anderes in der Indikation, dann ziehen wir es selbstverständlich als Standard heran ... Was sollen wir sonst machen?

Henrik Fox: Genau richtig: Was wollen Sie sonst machen? Sie können einen Standard, der sozusagen Ihre Reißleine nicht gerissen hat, nicht als Standard nehmen. Also, Sie haben ein Medikament und sagen, das ist jetzt die „guideline-derived therapy“, und das neue Medikament oder mein neues Medizinprodukt muss sich daran messen, weil dafür habe ich Endpunkte. Für die CPAP-Therapie habe ich die Endpunkte schon gar nicht. Wie wollen wir uns denn daran messen? Plus die Methode ist eine ganz andere. Es ist eine Überdrucktherapie. Wenn wir jetzt in die wissenschaftliche Diskussion gehen – das können wir gerne bis ins Detail machen –, gibt es da viele Fragestellungen, insbesondere aufs rechte Herz. Da gucken wir dann auch weiter auf andere Überdrucktherapien, auf die ASV-Therapie: Was ist da passiert mit der Übersterblichkeit? Woran liegt das? Und dann kommen Sie auch wieder zurück: Warum ist SAVE negativ? Also, möglicherweise hat die Überdrucktherapie da auch Einflüsse, die nachher ungünstige oder nicht so positive Effekte in der Pathophysiologie mit sich bringt. Richtig ist, es ist die Standardtherapie, es ist die etablierte Therapie, aber Sie können eben nicht erreichte Endpunkte nicht an dieser Therapie messen.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe noch eine Nachfrage, um wieder auf unsere Frage zurückzukommen. Sie haben eben mehrmals gesagt – das bezieht sich auf unsere Frage –, für die CPAP-Therapie ist nicht belegt, dass sie kardiovaskuläre Endpunkte positiv beeinflusst, um es mal so zu sagen. – Sie nicken. Gut. Unsere Frage ist jetzt: Wenn das so ist und man nicht ernsthaft erwarten würde, dass die Unterkieferprotrusionsschienen das kardiovaskuläre Risiko relevant erhöhen, dann ist die Frage, ob die im kardiovaskulären Risiko schlechter sind als die CPAP-Therapie, eine uninteressante Frage. Die werden nicht schlechter sein, können gar nicht schlechter sein. Ich rede jetzt mal nicht von anderen Zielsetzungen, ob die erreichbar sind oder nicht. Das Argument war ja, wir können quasi über die Gleichheit, was die Tagesschläfrigkeit angeht, nur etwas sagen, wenn wir ausschließen können – in Anführungsstrichen –, dass sie das kardiovaskuläre Risiko nicht schlechter machen als CPAP. Wenn CPAP sie nicht besser macht – so habe ich Sie verstanden –, dann gibt es da nicht viel schlechter zu machen, es sei denn, wir haben ein Verfahren vor uns, das richtig schadet. Das erwarten wir jetzt hier nicht. Habe ich das richtig zusammengefasst?

Henrik Fox: Das sind natürlich zwei Paar Schuhe. Zum einen messen Sie respiratorische Parameter, also Sie messen Apnoen und Hypopnoen, messen daraus einen Index und sagen, die Anzahl dieser Ereignisse wird besser. Wir wissen, die OSA ist nicht gut. Wir gehen – das muss man in Ihrem Eingang noch korrigieren – nicht davon aus, dass es mit ungünstigen Auswirkungen auf die kardiovaskulären Überlebensraten assoziiert ist, sondern das wissen wir sicher. Die OSA hat definitiv ungünstige Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Überleben. Wir haben aber keine Therapie, obwohl wir die respiratorischen Ereignisse besser machen können, die uns dafür harte Endpunkte bietet. Wenn Sie jetzt sagen, wir haben ein anderes Verfahren, das völlig anders funktioniert, das gemessen an diesen Parametern der respiratorischen Ereignisse auch gut, ähnlich gut oder vergleichbar ist, bleibt es ja trotzdem dabei, dass Sie die Methodik untereinander nicht vergleichen können. Ich gebe Ihnen sicherlich recht, wenn Sie sagen, die machen es nicht schlechter – klar, das wissen wir; die Ereignisse werden weniger –, aber der Schluss, sich zu messen an einem Therapieverfahren, das sozusagen den Endpunkt nicht erreicht hat, bleibt insuffizient.

Moderator Jürgen Windeler: Ich versuche es noch mal, wenn mich hier keiner unterbricht. Die Frage ist doch jetzt: Was ist denn jetzt eigentlich ein vorstellbares, denkbares, wünschenswertes Therapieziel? Anders ausgedrückt: Wenn ich die CPAP jetzt einsetze mit dem ausschließlichen Therapieziel, das kardiovaskuläre Risiko zu senken, kardiovaskuläre Endpunkte zu verbessern, soll ich sie bleiben lassen. Es gibt ja keine Daten dazu, die sagen, dass es gut ist. Soll ich sie bleiben lassen, ist übertrieben, aber es spricht jedenfalls nichts dafür, dass ich es machen muss. Ich habe doch offenbar keine Daten, die sagen, die CPAP-Therapie senkt das kardiovaskuläre Risiko. Jetzt kann ich jedenfalls argumentieren, ob ich sie unbedingt brauche. Jetzt kann ich doch höchstens argumentieren, eine CPAP macht irgendwie noch etwas anderes. Deswegen setze ich sie ein. Ein Aspekt wäre für mich die Tagesschläfrigkeit. Ich bin jetzt kein Experte in der Thematik. Jetzt kommen wir und sagen, es gibt noch ein anderes Verfahren, das die Tagesschläfrigkeit auch beeinflussen kann. Das beeinflusst die Tagesschläfrigkeit, sagen wir jetzt mal, ungefähr genauso gut wie CPAP – ist vielleicht weniger aufwendig, weniger belastend, weniger ich weiß nicht was –, und bezüglich der kardiovaskulären Endpunkte ist es ähnlich achselzuckend wie die CPAP. Was spricht erstens gegen die Argumentation und zweitens gegen die Aussage, „kann man auch nehmen“?

Henrik Fox: Es bleibt eine spekulative Aussage. Es ist annehmbar. Viele Dinge in der Medizin haben wir uns überlegt, die vielleicht Sinn machen könnten. Dann war es halt hinterher nicht so. Wir haben keinen Grund, zu glauben, dass die Unterkieferprotrusionsschienen schädlich sind, aber es bleibt eben dabei – das wollten wir einfach nur zum Ausdruck bringen –, wir wünschen uns Endpunkte. Sozusagen den Messparameter, der da formuliert ist, wollten wir noch mal hinterfragen.

Stefan Sauerland: Das, was wünschenswert ist, Herr Fox, ist natürlich eine schöne große Studie, am besten dreiarmlig, wo CPAP und die Unterkieferprotrusionsschienen und eine wie auch immer geartete Vergleichsbehandlung, vielleicht Placebobehandlung, über fünf oder zehn Jahre verglichen werden. Das ist so schnell nicht realisierbar, und es gibt wahrscheinlich auch

Gründe dafür, dass diese Studie bislang noch nicht vorliegt. Insofern wäre jetzt meine Frage: Muss man so eine Studie abwarten? Ich glaube nicht, dass es notwendig ist, eine solche Studie abzuwarten. Es würde eben auch eine sehr lange Frist bedeuten, es würde einen sehr hohen Aufwand bedeuten und ich bin mir nicht sicher, was da herauskommen sollte. Denn wir erwarten nicht, dass die Schienen ein deutlich schlechteres Ergebnis bei den kardiovaskulären Endpunkten bieten. Die Hoffnung, dass sie ein deutlich besseres Ergebnis bieten, will ich jetzt auch nicht gerade als groß bezeichnen. Es wird da – das ist meine Vermutung; ich bitte Sie, das zu bestätigen – vielleicht gar nicht viel herauskommen aus so einer Studie. Insofern ist die Datenlage da nicht allzu spannend, also die Datenlücke ist nicht allzu spannend.

Erik Skobel: Eine Frage: Wenn Sie dieses Verfahren einsetzen bei dem Patienten, der multimorbide ist, mit einer schweren Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen, dem man ein solches Therapieverfahren anbietet, wie ist es mit seiner Sicherheit? Wir müssen ja auch einen gewissen Sicherheitsaspekt bei diesen neuen Therapien bieten. Unsere Bevölkerung wird immer älter. Wir haben es immer mehr mit multimorbiden Patienten zu tun. Kardiovaskuläre Erkrankungen nehmen deutlich zu. Hat der Patient eine ausreichende Sicherheit mit einer Unterkieferprotrusionsschiene oder nicht, wenn er eine Schlafapnoe hat?

Moderator Jürgen Windeler: An was machen Sie die Sicherheit fest?

Erik Skobel: Hat der Patient eine erhöhte Krankenhausaufnahme? Hat er möglicherweise ein Risiko, kardial zu dekomensieren, also Wasser in der Lunge anzusetzen, wenn er diese Therapie einsetzt oder nicht? Besteht da ein Risiko? Das heißt, wir müssen die Patienten ja immer aufklären, wenn man ein Therapieverfahren einsetzt wie bei jedem Medikament. Die Frage ist natürlich, ob wir bei diesem Therapieverfahren die ausreichende Sicherheit haben, das bei einem breiten Spektrum an Patienten einzusetzen. Ich denke, die Frage ist noch nicht beantwortet.

Konstanze Angelescu: Ist denn die Frage in Bezug auf die CPAP aus Ihrer Sicht beantwortet, ob die CPAP sicher genug ist?

Erik Skobel: Ja, wir kennen einige Studien, die halt eine Übersterblichkeit bei bestimmten Therapieverfahren haben, sodass man in bestimmten Risikokonstellationen die CPAP-Therapie nicht einsetzen würde, zum Beispiel bei schwerer Herzinsuffizienz aufgrund eines erhöhten Risikos. Also, dazu gibt es Daten.

Simon Herkenrath: Vielleicht darf ich da kurz einhaken. Es ist schon auch so, dass wir noch mal versuchen müssen, über die Indikation der Unterkieferprotrusionsschiene zu fokussieren. Wenn wir uns über Übersterblichkeit unterhalten, dann reden wir nicht von einer CPAP-Therapie, sondern von einer adaptiven Servoventilationstherapie und der zentralen Schlafapnoe. Wir haben also ein anderes Krankheitsbild und auch ein anderes Therapieverfahren. Ich glaube, da müssen wir ein bisschen aufpassen, dass wir da nicht zu viel durcheinanderwerfen. In meinen Augen gibt es Unklarheiten, was kardiovaskuläre Mortalität

und Morbidität angeht unter CPAP-Therapie. In meinen Augen ist nicht davon auszugehen, dass die Unterkieferprotrusionsschiene kardiovaskuläres Outcome verschlechtert. Insofern wäre ich einverstanden mit Ihrem Vorschlag, von einer Nichtunterlegenheit auszugehen.

Moderator Jürgen Windeler: Vielleicht noch zur Ergänzung: Wenn wir uns im Sinne einer Nichtunterlegenheit zur CPAP äußern sollten, dann heißt das natürlich, dass sich die Indikation auf die CPAP-Indikation beschränken muss. Wir würden jetzt natürlich nicht sagen, Unterkieferprotrusionsschienen sind CPAP nicht unterlegen, deswegen kann man sie immer nehmen, sondern man kann sie nur dann entnehmen, wenn man CPAP nehmen kann. Also, in der Situation, die Sie beschrieben haben, wo es eine Kontraindikation für CPAP gibt, da würde ich auch die Unterkieferprotrusionsschienen nicht sehen, schon aufgrund unseres Bewertungsergebnisses nicht. Sonst macht die Nichtunterlegenheitsaussage keinen Sinn. Ich glaube, das ist dann schon ziemlich gewagt.

Boris Stuck: Vielleicht noch eine Ergänzung: Ich denke, ein Problem, auf das hingewiesen wird und das ich auch sehe, ist, dass die Studien, die dem Bericht zugrunde liegen, vornehmlich Studien an einem ausgewählten Patientenkollektiv sind. Die Patienten, um die sich die Kollegen große Sorgen machen, das sind die schwer vorerkrankten, schwer tagesschläfrigen, multimorbiden Patienten. Das sind Patienten, die in den Studien, Vergleichsstudien, randomisierten Studien in der Regel nicht eingeschlossen werden. Ich glaube – so habe ich Sie zumindest verstanden –, dass wir besonders bei Nichtunterlegenheit berücksichtigen müssen, dass diese Aussage nur für ein ausgewähltes Kollektiv gilt und nicht auf alle Patienten übertragen werden kann. Üblicherweise werden Patienten gerade für Unterkieferprotrusionsschienenstudien nur dann ausgewählt, wenn sie besondere Voraussetzungen erfüllen. Meistens werden, wie gesagt, Schwerkranke, Schwertagesschläfrige nicht eingeschlossen. Das würde ich auch verstehen, dass man darauf ein bisschen besser guckt, dass man diese Aussage nicht generalisiert für alle Schlafapnoepatienten formulieren kann.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es zu diesem Punkt noch Wortmeldungen, Gesprächsbedarf? - Das sehe ich nicht.

Dann kommen wir zum

2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: AHI: Gründe für eine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung

Martina Lietz: In zwei Stellungnahmen wird auf den AHI eingegangen und gefordert, dass wir den AHI als relevanten Endpunkt berücksichtigen. In dem Zusammenhang wird festgestellt, dass neben der Eigenschaft als Surrogatparameter der AHI in weiterer Hinsicht von Bedeutung sei. Zum Beispiel diene er zur Schweregradeinteilung, zur Krankheitsdefinition, als Messgröße zur Therapieindikation sowie zur Messung des Therapieerfolgs. Wir möchten Sie fragen: Inwiefern belegen aus Ihrer Sicht diese von Ihnen genannten Eigenschaften des AHI die Relevanz dieses Endpunktes für die Nutzenbewertung, unabhängig von der Frage, ob der AHI ein valider Surrogatparameter ist?

Erik Skobel: Die Aussage bezieht sich vor allen Dingen darauf, dass wir den AHI sowohl als Risikomarker sehen, auch in der Einteilung der Schlafapnoe, als auch als Zielparameter, welche Patienten zum Beispiel für eine Schienentherapie geeignet sind. Zum Beispiel die schwere Schlafapnoe ist in den Studien nicht untersucht. Die Patienten sind herausgenommen worden. Trotzdem stellt der AHI – da sind wir wieder bei kardiovaskulärer Mortalität – durchaus einen Effektparameter dar, der mit gemessen und bestimmt werden sollte. In Ihrer Ausführung wurde festgestellt, dass der AHI und ODI nicht patientenrelevant sind und es keine Validierungsstudien gibt, die in irgendeiner Form zeigen, dass eine erhöhte Mortalität durch den AHI vorhanden ist. Da gibt es natürlich Gegenbeweise wie die Sleep Heart Health Study usw., die schon gezeigt haben, dass gerade bei hohem AHI eine erhöhte Mortalität in kardiovaskulären Erkrankungen vorliegt, sodass wir durchaus diesen AHI als Risikoparameter weiterhin benötigen.

Jörg Schlieper: Wenn wir über titrierbare Schienen sprechen, müssen wir uns natürlich auch fragen, wie wir die Titration durchführen. Es muss ja anhand von Parametern durchgeführt werden. Die Titration wird allgemein anhand des ESS durchgeführt, das heißt Symptome des Patienten, und eben anhand des AHI, Sauerstoffsättigung. Deshalb würde ich sagen, der AHI ist schon deshalb wichtig, um erstens die Indikation für eine Protrusionsschiene zu stellen, das heißt leicht bis mittelgradig, definiert über AHI, und dann eben auch während der Titration ein Anhaltspunkt für die richtige Position des Unterkiefers, das heißt der Kieferrelation, die wir ja richtig finden müssen, die wir am Anfang nicht kennen.

Martina Lietz: Ja, aber: Ich sehe beim AHI einen großen Nachteil darin, dass das ein gemessener Laborparameter ist. Deswegen haben wir auch gesagt, eine Änderung des AHI wird nicht direkt vom Patienten wahrgenommen. Von daher ist er laut unserem Verständnis nicht ein patientenrelevanter Endpunkt.

Hinzu kommt, dass es eigentlich auch sehr schwerwiegend ist, dass der AHI unter artifiziellen, nämlich unter diesen Schlaflaborbedingungen gemessen wird. Das heißt, das ist etwas, was nur dann ausgewertet wird, wenn das PAP-Gerät oder die Schiene getragen wird. Man stellt aber fest, dass die Schiene oder das PAP-Gerät, insbesondere das PAP-Gerät, nicht immer getragen wird. Und sobald es nicht getragen wird, ist die Wirkung auch nicht vorhanden. Von daher sehen wir da ein großes Problem, diesem Laborwert eine relevante Bedeutung zuzumessen, weil sie die Compliance, beispielsweise Tagesschläfrigkeit ... Da fassen Sie ja zusammen, ein Teil der Nacht wird das PAP-Gerät getragen, in einem Teil der Nacht wird das PAP-Gerät nicht getragen oder die Schiene. Im Gesamteffekt ist der Patient am Ende der Nacht tagesschläfrig oder nicht bzw., wenn er es nicht jede Nacht trägt usw. Deswegen sagen wir, es ist ein Laborparameter, aber für sich alleine genommen nicht relevant. Und, soweit ich es verstanden habe, er bildet auch nicht alle Merkmale der Schlafapnoe wirklich ab. Zum Beispiel die Arousals werden von dem AHI nicht mitberücksichtigt.

Jörg Schlieper: Sicherlich ist es richtig, dass der AHI auch im Schlaflabor gemessen wird, aber wir haben ja auch Polygraphiegeräte, die wir ambulant einsetzen, das heißt unter

häuslichen Bedingungen mit den eingestellten Schienen. Nur, wenn wir sagen, der AHI spielt insgesamt in der gesamten Protrusionsschienentherapie überhaupt keine Rolle, wenn wir ihm keine Rolle zuweisen, dann ist natürlich die Frage, nach welchen Werten wir titrieren sollen.

Erik Skobel: Ich wollte noch ergänzen als jemand, der in der pneumologischen Praxis tätig ist: Wir messen natürlich bei unseren Patienten, die zur CPAP-Kontrolle zu uns kommen, den AHI. Auch wenn die Patienten wenig Tagesschläfrigkeit haben, sehen wir Fälle, wo ein hoher AHI von 20 bis 25 unter Therapie mit CPAP weiterhin auftritt. Wir müssen dann die Therapie anpassen. Insofern ist da durchaus eine Diskrepanz zwischen subjektivem Empfinden des Patienten und objektiv gemessenem Parameter. Wenn ich ein technisches Verfahren habe, brauche ich auch objektive Werte, wo ich den Erfolg einer Therapie messen kann. Es ist eigentlich Standard, auch in der CPAP-Überwachungstherapie, den AHI mit als Parameter zum Therapieerfolg und entsprechend zur Drucktitration heranzuziehen.

Stefan Sauerland: Ich denke, wir vermischen gerade ein paar Dinge, die nicht ganz richtig zusammengehören. Das eine ist, inwieweit ein Parameter, der eine technische Natur hat, am Ende für eine Nutzenbewertung aussagekräftig ist. Denn unsere Aufgabe ist es, den Nutzen aus Patientensicht zu bewerten. Das andere ist die Frage, inwieweit dieser Parameter im Einzelfall helfen kann, die Therapie richtig zu titrieren, die Therapie zu monitorieren, Complianceprobleme festzustellen und Ähnliches. Das sind zwei ganz unterschiedliche Dinge.

Ich will noch auf den Punkt Krankheitsdefinition hinweisen. Wir kennen aus anderen Bereichen Beispiele, wo es genau deswegen nicht funktioniert hat. Ich nenne das Beispiel Osteoporose, wo man eine verminderte Knochendichte als etwas nimmt, was eine Osteoporose beweist, dann aber in Therapiestudien zeigen konnte, eine Verbesserung der Knochendichte ist zwar erzielbar, aber das führt nicht dazu, dass die Frakturrate reduziert ist. Daher muss man zwischen einem Parameter, ob er ein Risiko ist im natürlichen Verlauf, und einem Parameter, der als therapeutischer Effekt bewertet wird, unterscheiden. Der natürlich vorliegende Parameter, also AHI, in einer normalen Nacht ist sicherlich ein Parameter, der ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bedingen kann, aber die Veränderung des AHI, der therapeutische Effekt auf den AHI ist vielleicht nicht so klar zusammenhängend und vielleicht auch gar nicht zusammenhängend mit einer möglichen Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte oder auch einer Reduktion der Tagesschläfrigkeit.

Alexander Meyer: Ich möchte zum einen das Augenmerk darauf richten, dass in den Niederlanden die Richtlinien, und zwar sind das keine zahnärztlichen Richtlinien, sondern Richtlinien aller medizinischer Fachgesellschaften, im Hinblick auf die Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen geändert wurden, weg vom AHI als einer Zahl, die therapiert wird, hin zu einer Therapie, die ihr Augenmerk mehr auf die Symptomatik richtet. Wir müssen darauf gucken, wie lange beispielsweise ein Patient mit einer Sättigung unter 90 % in der Nacht in seinem Bett liegt, unabhängig davon, ob er mit CPAP oder mit einer Schiene therapiert wird. Da ist der AHI alleine kein Parameter, dem ich maßgeblich vertrauen möchte.

Das Zweite sind die ganzen Upper-Airway-Resistance-Leute, die einer Therapie bedürftigen und die aufgrund eines fast nicht fassbaren AHI letztendlich die Therapie nicht bekommen.

Das sind zwei große Bereiche, die ich mit einem großen Fragezeichen sehe. Deswegen stimme ich Ihnen zu.

Moderator Jürgen Windeler: Ich will noch mal den Punkt ansprechen, dass wir Ihnen den AHI im Sinne eines Steuerungs-, Monitorings-, Kontrollinstruments in keiner Weise madig machen wollen und es auch gar nicht infrage stellen. Darum geht es hier nicht, sondern es geht um die Frage, was patientenrelevante Ziele sind, und um deren Zielerreichung. Genauso wie wir beim Blutdruck sagen würden, die antihypertensive Therapie wird schon an den Blutdruckmessungen sozusagen gemonitort und eingestellt und titriert, würden wir wahrscheinlich alle heute sagen, es kommt nicht darauf an, dass nur der Blutdruck ... Die Patienten interessiert in letzter Konsequenz etwas anderes.

Alexander Meyer: Die Klinik des Patienten wird über den AHI alleine nicht abgebildet.

Kerstin Lipperheide: Ich habe eine Nachfrage. Sie haben davon gesprochen, dass man im Prinzip monitoren will, wie die Sauerstoffsättigung ist, also dass die nicht zu sehr abfällt. Da habe ich erst mal die Frage: Was passiert, wenn die Sauerstoffsättigung in der Nacht nicht ausreichend ist?

Henrik Fox: Darauf darf ich in zwei Aspekten antworten. Tatsächlich bringen wir ein ganz klein bisschen durcheinander: Zum einen misst der AHI die respiratorischen Ereignisse. Das heißt, der Nutzen für den Patienten, wenn der AHI null ist, ist, dass die OSA aufgelöst ist.

Richtig ist – Kollege Meyer hat das völlig richtig auf den Punkt gebracht –: Der AHI alleine ist als Surrogatparameter für kardiovaskuläre Endpunkte, die natürlich auch einen Nutzen für den Patienten darstellen, ungenügend. Woran liegt das? – Das liegt daran, wenn Sie die Länge von respiratorischen Ereignissen nehmen, also eine längere Atempause, eine längere Apnoe mit tieferer Entsättigung hat für die Zeiteinheit Stunde nachher weniger Platz. Das heißt, Sie haben weniger respiratorische Ereignisse, der AHI ist kleiner, obwohl Sie eigentlich die schwerere Schlafapnoe haben. Deshalb ist das in großen Studien – wir haben dazu in Bad Oeynhausen eine große Studie mit über 1.000 Patienten gemacht – kein geeigneter Parameter.

Was Sie aber dann gut messen können, ist die Zeit des Sauerstoffs unter 90 %. Also, wenn Sie eine Apnoe haben, eine Atempause haben, fällt die Sauerstoffsättigung ab, und je mehr Zeit Sie in der Nacht mit einer Sättigung unter 90 % verbringen, dieser Marker ist mortalitätsrelevant. Ab 22 Minuten pro Nacht Sauerstoffsättigung unter 90 % steigt Ihre Wahrscheinlichkeit des frühen vorzeitigen Versterbens. Das gilt natürlich nur für kardiovaskuläre Patienten. Wir haben keine sonst gesunden untersucht. Wir sind halt ein Herzzentrum. Wir haben halt nur kardiovaskuläre Patienten untersucht. Aber für diese Patienten ist das mortalitätsrelevant.

Der Rückschluss, wenn wir das jetzt bessern, ob es dann für die Patienten besser wird, wissen wir nicht. Das ist eine Mutmaßung. Davon ist auszugehen, das ist anzunehmen, das wissen wir aber nicht.

Jetzt ist die Frage: Hat der Patient einen direkten Nutzen davon, wenn man den AHI bessert? – Wie gesagt, wenn wir die respiratorischen Ereignisse auflösen, wenn wir die OSA auflösen, Blutdruckrelevanz und viele andere, meinetwegen auch die Tagesschläfrigkeit für nichtkardiovaskuläre Patienten sicherlich, aber als isolierter Parameter, als isoliertes Therapieziel sicherlich nein.

Kerstin Lipperheide: Ich möchte direkt darauf antworten oder das im Prinzip weiterspinnen. Das sagt mir im Prinzip, der AHI ist es vielleicht nicht, aber es sind andere Parameter. Es ist zumindest gefährlich, wenn der Patient in der Nacht nicht ausreichend versorgt ist. Das ist mortalitätsrelevant, wie auch immer die Parameter jetzt sind, die wir suchen. Auf jeden Fall muss man das kardiovaskuläre Risiko immer mitdenken.

Winfried Hohenhorst: Wir haben nur wenige, einigermaßen objektive Messparameter, zu denen der AHI und auch der ODI zählt. Auch im Vergleich zu anderen Therapieverfahren auch in Zukunft ist es wichtig, dass wir gerade die im Auge behalten, weil die bei allen Studien, wo man auch in Zukunft Vergleichbarkeiten anstellen will, erwähnt worden sind und Berücksichtigung finden. Deshalb, glaube ich, ist es schon wichtig, dass wir AHI und ODI miteinbeziehen.

Moderator Jürgen Windeler: Ich glaube, zum AHI haben wir im Wesentlichen die Punkte gesagt. Gegen einbeziehen habe ich erst mal grundsätzlich nichts, nur unser Auftrag und unser Selbstverständnis an der Stelle ist, dass wir den Nutzen davon abhängig machen, dass Patienten davon profitieren, um das mal etwas vereinfacht zu sagen. Dieses Profitieren kann sich nicht in Laborwerten ausdrücken. Das ist sehr schwarz-weiß gemalt, manchmal im Extremfall vielleicht doch, hier jedenfalls nicht. Deswegen können wir den AHI irgendwie begucken, aber wir werden ihn nicht für eine positive oder negative Nutzensaussage heranziehen können, ganz abgesehen davon, dass er dann offenbar – das ist das nächste Problem – ... Wenn wir uns auch dafür interessieren sollten, dass er für die kardiovaskulären Ereignisse, Mortalität, die ganze Therapie einen gewissen Sinn machen sollte und der AHI dafür noch nicht einmal explizit, wie Sie beschrieben haben, ein guter Indikator ist, dann spricht noch ein bisschen mehr dagegen, ihn heranzuziehen und sich wirklich auf andere Dinge zu konzentrieren.

Den AHI heranzuziehen, weil er in anderen Studien herangezogen worden ist, kann ich nachvollziehen. Wir haben in der Regel große Probleme mit ähnlichen Endpunkten, wenn wir mehrere Studien angucken, weil jeder das unterschiedlich operationalisiert und unterschiedliche Endpunkte benutzt und solche Dinge. Insofern wäre es ein großer Vorteil, wenn wir etwas hätten, was in allen Studien einheitlich verwendet wird. Nur das hilft alles nichts. Wenn das ein Endpunkt oder ein Indikator ist, der unseres Erachtens und – ich habe jetzt

hier einen gewissen Konsens wahrgenommen – Ihres Erachtens in dem Sinne nicht patientenrelevant ist, dann nützt uns die Einheitlichkeit der Messung auch nichts.

Noch einmal: Auch die Blutdruckmessung ist sehr gut vereinheitlicht. Da habe ich wenig Zweifel daran, dass es einigermaßen gut funktioniert, aber trotzdem würden wir sagen, das ist nicht das, was den Patienten letztendlich interessiert.

Gibt es von Ihrer Seite hierzu noch Punkte?

Simon Herkenrath: Ich stimme grundsätzlich mit Ihnen völlig überein. Es ist nur so, dass unabhängig davon, ob man den AHI oder die Sauerstoffsättigung als primären Outcome-Parameter genutzt hat, die Therapie der Unterkieferprotrusionsschiene sollte zum Ziel haben, die Anzahl der respiratorischen Störungen zu reduzieren. In dem Zusammenhang ist es, glaube ich, wichtig, nicht nur auf subjektives Empfinden des Patienten abzielen, sondern unter Reduktion der Anzahl der respiratorischen Störungen potentiell das kardiovaskuläre Risiko zu vermindern. Das ist etwas, was wir für CPAP bisher so nicht haben zeigen können, aber es ist denkbar, dass es für die Unterkieferprotrusionsschiene möglich ist. Da wäre eben auch ein Therapieziel, die Anzahl der respiratorischen Störungen zu normalisieren in der Hoffnung, dass es einen positiven Effekt auf kardiovaskuläres Outcome geben möge.

Moderator Jürgen Windeler: Ja, wobei das ein bisschen in die Richtung geht, nicht so sehr ob der AHI patientenrelevant ist, sondern ob er ein einigermaßen guter Surrogatparameter für kardiovaskuläres Risiko, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist. Da kenne ich die Datenlage nicht. Nach Ihrer Aussage ist es jedenfalls bei Herzpatienten nicht der Fall. Ob es jetzt bei Nichtherzpatienten, bei denen ja die Anwendung in den Studien offenbar im Wesentlichen passiert ist, der Fall ist, weiß ich nicht. Das müsste man dann irgendwie belegen, dass es ein guter Surrogatparameter ist. Da kenne ich im Moment die Datenlage nicht. Wenn es ein guter wäre, dann könnte man das diskutieren, aber ich bin da im Moment ein wenig skeptisch.

Ich habe noch eine ergänzende Frage: Sie haben gerade noch einmal sehr betont – das waren Herr Fox und Herr Skobel, so wie ich es verstanden habe –, dass Sie die Anwendung sowohl von CPAP als auch von Unterkieferprotrusionsschienen bei Herzpatienten überblicken aus ihrem speziellen ... Jetzt habe ich es so verstanden – Sie bestätigen mir das noch mal, Frau Lietz –, dass die Studien, die wir betrachtet haben, im Wesentlichen nicht Herzpatienten angucken. Ist denn in der Differenzierung der Anwendung von CPAP und Unterkieferprotrusionsschienen zwischen Patienten, die nicht primär herzerkrankt sind, und solchen, die das doch sind, auch im Vergleich dieser beiden Verfahren ein sehr relevanter Unterschied zu machen? Etwas anders ausgedrückt: Wenn wir jetzt sagen – so haben Sie es ja im Vorbericht gelesen –, die beiden sind so ähnlich, dass wir glauben, man kann beide einsetzen, dann gilt das offensichtlich auf der Studienbasis primär erst mal für Patienten, die nicht prioritär auch noch herzerkrankt sind. Würden Sie sagen, das gilt für Ihre Patienten genauso, oder würden Sie sagen, das kann man überhaupt nicht vergleichen?

Henrik Fox: Auch wieder zwei Paar Schuhe. Eine nicht behandelte OSA führt zu kardiovaskulären Erkrankungen. Die Grenze sind die (akustisch unverständlich). Wenn Sie lange genug eine OSA haben, dann bekommen Sie hohen Blutdruck und irgendwann im schlimmsten Fall auch eine Herzinsuffizienz. Das heißt, der Zusammenhang ist hier schon unmittelbar. Richtig ist, in den Studien, die wir zur Unterkieferprotrusionsschiene haben, sind zum großen Teil kardiovaskuläre Patienten ausgeschlossen, sodass wir daraus keine Rückschlüsse ziehen können. Wir wissen aber, dass die unbehandelte OSA kardiovaskuläre Erkrankungen fördert und insofern in die Stellungnahme hineinkommt. Im Umkehrschluss muss man natürlich auch sagen: Wenn Sie es nicht abbilden können, würden Sie diese Patienten dann aus der Nutzenbewertung herausnehmen?

Moderator Jürgen Windeler: Wenn wir gute Gründe dafür hätten – nach denen frage ich Sie gerade –, von den uns vorliegenden Daten bei den – ich mache die wieder Schwarz-Weiß – „Nichttherzpatienten“, bei den nicht herzerkrankten Patienten, was immer das genau ist, nicht auf die Anwendung von CPAP und Unterkieferprotrusionsschienen und deren Vergleich bei „Herzpatienten“ schließen zu können, wenn wir gute Gründe hätten, das nicht zu können, dann würden wir unsere Nutzenbewertung in dieser Weise formulieren. Selbstverständlich.

Stefan Sauerland: Mich würde noch ein Punkt interessieren. Die Bewertung, die wir im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses machen, bezieht sich ja auf leichte und mittelgradige Formen oder Schweregrade der obstruktiven Schlafapnoe. Die Patienten, von denen Sie jetzt sprachen, sind das denn dann nicht überwiegend Patienten, die eine schwergradige OSA haben? Werden die nicht ohnehin eigentlich von dieser Bewertung gar nicht erfasst?

Henrik Fox: 50 % haben eine mittel- bis schwergradige. Das heißt, Sie haben auch 50 %, die eine leichte oder in wenigen Fällen – Prävalenz ist ja nun einmal bei Herzerkrankungen die höchste – auch gar keine haben. Die würden wir natürlich nicht behandeln. Was machen wir mit den leichten, was machen wir mit den mittelgradigen? – Ich glaube, man muss es insofern differenzieren ... Oder ich sage es andersherum: Wenn Sie eine Studie machen und Outcomes messen wollen, brauchen Sie Patienten, die Endpunkte produzieren. Das heißt, wenn Sie einen Gesunden untersuchen wollen, der eine leichtgradige OSA hat, müssen Sie den 30 Jahre nachverfolgen, bis irgendein klinisches Ereignis passiert. Das heißt, wenn Sie einen Outcome Trial ... Deshalb nimmt man natürlich die Krankesten der Kranken, denn die produzieren Endpunkte. Jetzt ist natürlich wieder richtig: Kann man denn die zurückschließen auf ein sonst gesünderes, auf den 30-Jährigen, der halt nur eine OSA hat? - Das wissen wir nicht. Aber wir können sozusagen nicht im Umkehrschluss sagen, wenn die nicht herzerkrankt sind und die OSA sozusagen – ich nenne es jetzt mal so – als Lifestyleparameter zu therapieren ist, dass das keine kardiovaskulären Ereignisse in 30 Jahren reduzieren könnte.

Stefan Sauerland: Wir kommen jetzt gerade ein bisschen wieder zurück zu TOP 2. Die kardiovaskulären Endpunkte sind natürlich dann vor allen Dingen dort spannend, wo sie häufig sind. Wenn Sie da jetzt einen Zusammenhang sehen – mag er auch schwach sein – zwischen

dem OSA-Schweregrad und der Wahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Ereignisse, dann wäre das Problem ein wenig dadurch eingefangen, dass bei den Patienten mit den hier zu bewertenden leichten und mittelgradigen Formen das Problem eher geringer ist.

Moderator Jürgen Windeler: Ich bin mit meiner Frage noch nicht ganz zu Ende. Sie haben gefragt, ob wir unsere Nutzenbewertung einschränken würden. Meine Aussage war: Wenn wir gute Argumente hätten, überzeugende Argumente hätten, dass wir das Ergebnis, das wir jetzt erzielt haben, nicht auf bestimmte stärker gefährdete Patientengruppen übertragen dürfen, dann würden wir das auch nicht tun. Dürfen wir das jetzt, oder dürfen wir das nicht?

Henrik Fox: Wir haben keinen Anhalt, zu glauben, dass wir es nicht dürfen.

Moderator Jürgen Windeler: Damit ist die Frage dann beantwortet. Danke.

Winfried Hohenhorst: Wenn die AHI-Werte wesentliches Kriterium für die Schweregradeinteilung sind, also über die Indikation wesentlich mitentscheiden, können wir es dann wirklich zulassen, dass sie in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden?

Stefan Sauerland: Wir glauben schon. Es ist eine unterschiedliche Rolle, die einem Parameter zugewiesen wird, wenn man ihn für Diagnostik, Stadieneinteilung oder auch für Therapiemonitoring verwendet, als wenn man diesen Parameter verwendet, um den Erfolg der Behandlung zu bewerten. Wir haben uns beispielsweise auch einmal angeschaut, wie das mit dem Erlangen einer Fahrerlaubnis ist. Da ist auch nicht gesagt, dass man wieder Autofahren darf, wenn man einen bestimmten AHI erreicht, sondern da ist verlangt, dass man keine wesentliche Tagesschläfrigkeit mehr aufweist. Insofern ist das auch in anderen Kontexten offenbar der relevante Parameter.

Winfried Hohenhorst: Andererseits kann es aber auch sein, dass ein Patient unter Umständen, wenn der AHI nicht gemonitort wird, seine Schiene trägt, obwohl sie keinen Effekt mehr hat, von der Einteilung in den Schweregrad her vielleicht gar nicht mehr erforderlich wäre. Wenn er keinen Effekt von der Schiene hat und wir das nicht monitoren können nach den Eingangskriterien für die Indikation überhaupt, dann ist es nicht sinnvoll.

Stefan Sauerland: Aber was hätte dieser Patient denn dann für ESS-Werte?

Winfried Hohenhorst: Man kann es eben nicht nur – das ist ja das, was wir wollen – an den subjektiven Kriterien festmachen. Natürlich, der ESS bleibt trotzdem wichtig. Da haben Sie schon recht. Aber allein aufgrund des ESS würden wir die Indikation nicht stellen. Allein die Schweregradeinteilung und damit auch Exklusionskriterien werden erst darüber erfasst.

Erik Skobel: Mal einen Fall, den man sich denken könnte: Sie haben einen Patienten mit erhöhter Tagesschläfrigkeit. Der trägt er seine Protrusionsschiene. Er profitiert davon. Er ist weniger müde, nimmt 30 kg ab. Er trägt seine Protrusionsschiene weiter und ist weiterhin nicht

mehr müde. Setzt er seine Protrusionsschiene ab, weil er weniger Gewicht hat, oder muss er sie weitertragen? Wie kann man das monitoren?

Stefan Sauerland: Ich stelle mir vor, dass man dann einfach einen Auslassversuch macht. Dann wird man - natürlich im Idealfall - an beiden Parametern dasselbe feststellen. Aber diesen Auslassversuch würde ich in der Wirksamkeit primär natürlich am ESS bewerten.

Kerstin Lipperheide: Ich möchte noch etwas zu den Schweregraden sagen. Wenn die kardiovaskulären Risiken unterschiedlich sind, in den schwersten Schweregraden besonders hoch sind, die Studien können wir ja gar nicht nach Schweregrade trennen. Da verschwimmen ja alle Schweregrade.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe jetzt von Herrn Fox gehört – deshalb habe ich Sie ausdrücklich gefragt; es kann sich auch jeder andere dazu äußern –, dass das, was wir meinen, für die Patienten – das waren nicht Schweregrade, das war Herzerkrankung – sagen zu können, dass wir das auch auf andere, in diesem Fall offensichtlich schwerer erkrankte, höher risikobehaftete Menschen und Patienten übertragen dürfen, dass dem nichts entgegensteht.

Die andere Frage der Schweregrade kann man sich in gleicher Weise stellen. Wir können die nicht sorgfältig differenzieren. Wir haben sogar einen ausdrücklichen Auftrag, uns zu leicht bis mittelschweren zu äußern. Wir sind der Auffassung, wir äußern uns zu leicht und mittelschweren, aber wegen der vielen Differenzierungen können wir auch nicht ausschließen, dass es für schwere genauso anwendbar ist. Auch da würden wir das gleiche argumentative Muster verwenden, dass wir sagen: Spricht irgendetwas – dieses „irgendetwas“ wird in der Regel etwas Klinisch-Medizinisches sein – dagegen, dass wir das in dieser Weise ausweiten dürfen? Denn etwas anderes bleibt uns gar nicht übrig bei der Datenlage, die wir haben, als uns diese Frage zu stellen. Wenn etwas dagegen spricht, dann würden wir sagen, dann dürfen wir eben nicht ausweiten. Dann wissen wir das, oder dann nehmen wir das jedenfalls an. Aber wenn nichts dagegen spricht, dann müssen wir sagen, besser wissen wir es nicht.

Das war jetzt meine Frage, die sich auf die Herzerkrankungen bezog, die ich gerne auch auf den Schweregrad erweitern kann, aber ich habe bisher hier keine Argumente gehört, die diese Erweiterung aus der unmittelbaren Datenlage heraus verhindern würden.

Boris Stuck: Für das Thema „Schweregrad“ würde ich schon eine Einschränkung machen wollen aus meiner persönlichen Erfahrung oder auch aus der Datenlage heraus dahingehend, dass es tatsächlich für die Wirksamkeit gemessen an unserem Surrogatparameter, den Sie so gerne mögen, irrelevant ist für CPAP-Therapie, ob der Patient leicht, mittel- oder schwergradig betroffen ist. Mit einer CPAP-Therapie bekommen Sie die Atempausen in der Regel weg. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass die Wirksamkeit der Unterkieferprotrusionsschiene für schwergradige ... Also, je schwerer der AHI, je schwergradiger das Krankheitsbild ist, umso weniger wirksam wird die Unterkieferprotrusionsschientherapie. Deswegen würde ich es für schwierig erachten, diese Daten oder diese Aussagen, die wir an leichten und mittelgradigen

Fällen erhoben haben, auf die schwergradigen Fälle auszudehnen, weil es Hinweise darauf gibt, dass es bei den schwergradigen Fällen nicht so gut wirkt.

Martina Lietz: Da möchte ich noch ergänzen, dass wir eben nicht unserem Auftrag gemäß nur leichte und mittelgradige OSA-Fälle hatten, sondern auch eine ganze Reihe von Studien hatten, wo das nach oben mehr oder weniger offen war. Die haben wir natürlich miteinbezogen und im Umkehrschluss dann gesagt, wir sehen keinen Grund, warum wir das nicht, was wir für alle Schweregrade zusammengenommen sehen, auch für die leichten bis mittelgradigen OSA-Fälle aussagen können.

Stefan Sauerland: Vielleicht darf ich noch ergänzen, dass es für uns natürlich auch ein gewisser Indikator ist, dass in einer Studie alle drei Schweregrade über einen Kamm geschoren werden. Warum würde man so etwas tun, wenn man der Meinung ist, dass die Unterkieferprotrusionsschientherapie nur bei leichten und mittelgradigen erfolgreich ist und im schweren Schweregrad ein gegenteiliger Effekt oder kein Effekt auftritt. Damit würde man sich ja die Studie quasi in ihren Effekten zerstören lassen.

Boris Stuck: Da muss ich Sie fragen, weil ich die Daten nicht so gut im Kopf habe wie Sie, obwohl ich mir Mühe gegeben habe: Die Studien, die auch schwergradige Patienten einschließen, da waren die Indikationskriterien offen, auch für schwergradige Fälle. Sind dann tatsächlich auch schwergradige Patienten in die Studien eingeschlossen worden? Nach meiner Erinnerung waren die Durchschnittswerte weiterhin im leicht- bis mittelgradigen Bereich. Ich glaube, richtig viele schwergradige sind nicht eingeschlossen worden, obwohl sie hätten eingeschlossen werden können. Ich glaube, da muss man noch einmal schauen, ob die Studien wirklich für schwergradige Patienten offen waren und ob auch wirklich schwergradige hineinrandomisiert wurden. Das kann ich aus dem Kopf nicht sagen. Ich weiß nicht, ob Sie das aus dem Kopf wissen. Da müssen wir noch einmal schauen.

Alexander Meyer: Ich möchte das Gremium daran erinnern, dass in dieser Runde einige sitzen, die mit mir zusammen schwergradige Fälle erfolgreich mit Schiene therapiert haben. Wir haben keine gemeinsame Studie. Alleine das Fehlen in der Studienlage, dass man es nachlesen kann, heißt nicht, dass es nicht funktioniert.

Moderator Jürgen Windeler: Wir sind ja in der glücklichen Situation, uns zu schweren nicht äußern zu müssen. Wir äußern uns zu den leichten bis mittelschweren und trauen uns, aus den nicht differenzierten Kollektiven – wir gucken noch einmal nach, wie das mit den Patientenkollektiven aussieht, wenn sich das ermitteln lässt – eine Aussage über die leichten bis mittleren zu machen. Bezüglich der schweren werden wir uns etwas zurückhalten, genauso natürlich zu der Frage, die wir vorhin schon hatten, dass wir die Nichtunterlegenheit nicht auf Fälle ausdehnen, für die gar keine CPAP-Indikation oder eine CPAP-Kontraindikation besteht. Das macht auch keinen Sinn. Insofern werden wir versuchen, diesen Punkt im Sinne unseres Auftrags und im Sinne der Datenlage zu bearbeiten. Ich sehe jetzt aber auch sehr viele Hinweise in eine angemessene und richtige Richtung aus dieser Diskussion.

Haben wir noch Punkte, die wir ansprechen müssen?

Stefan Sauerland: In einem Punkt muss ich das etwas relativieren. Es wurde gerade gesagt, unser Fazit bezieht sich nur auf Patienten, die tatsächlich eine CPAP-Indikation aufweisen. Ja, in der Fragestellung 2 unseres Berichts geht es um diesen Vergleich, aber wir haben ja auch Fragestellung 1, in der es um den Vergleich von einer Unterkieferprotrusionsschiene gegenüber keiner Therapie geht. Da kann ich mir vorstellen, dass in diesen Studien Patienten explizit mit eingeschlossen wurden, die eine Kontraindikation gegenüber einer PAP-Therapie aufwiesen. Insofern muss man das ein bisschen einfangen, dass der Bericht nicht so verstanden wird, als könne er insgesamt nur etwas zu Patienten sagen, für die eine CPAP infrage kommt.

Moderator Jürgen Windeler: Danke für die Richtigstellung. Ich habe mich ausschließlich auf die Nichtunterlegenheitsäußerung, das heißt die Fragestellung 2 bezogen.

Weitere Bemerkungen hierzu? – Die sehe ich nicht.

Wir kommen zum

2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Prüfung der Nichtunterlegenheit: Wahl der Nichtunterlegenheitsgrenze

Martina Lietz: Eine Stellungnahme bezog sich bei der Nichtunterlegenheitsuntersuchung für die Fragestellung Unterkieferprotrusionsschiene versus PAP-Therapie auf die Nichtunterlegenheitsgrenze für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit.

Dazu möchten wir gerne ausführen, was der Hintergrund der Nichtunterlegenheitsprüfung ist. Eine Behandlung mittels Unterkieferprotrusionsschiene wird von vielen Patientinnen und Patienten als angenehmer empfunden als die Behandlung mittels PAP-Therapie. Darüber hinaus wird die PAP-Therapie nicht von allen Patientinnen und Patienten toleriert oder vertragen.

Angesichts der genannten Vorteile der Unterkieferprotrusionsschiene akzeptieren wir bei einer Prüfung auf Nichtunterlegenheit eine gewisse Schlechterstellung der Unterkieferprotrusionsschiene bezüglich des untersuchten Endpunkts, hier der Tagesschläfrigkeit als Leitsymptom der OSA. Die Therapie mittels Unterkieferprotrusionsschiene galt hierbei im Vergleich zur PAP-Therapie als nicht unterlegen, wenn das Konfidenzintervall der Schätzung für die Tagesschläfrigkeit gemessen mit der ESS unterhalb einer vorher definierten Grenze lag und gleichzeitig in anderen patientenrelevanten Endpunkten kein relevanter Unterschied zugunsten der PAP-Therapie bzw. zuungunsten der Unterkieferprotrusionsschiene vorlag. Als Nichtunterlegenheitsgrenze wurde hierbei ein Wert von 0,25 Standardabweichungen im Berichtsplan festgelegt. Diese ist nicht mit einer Irrelevanzgrenze bei einer Überlegenheitsfragestellung gleichzusetzen. Sie wird festgelegt unter der Überlegung, um wie viel eine Prüfintervention schlechter sein darf als die Kontrolltherapie, um bei entsprechenden Vorteilen noch toleriert zu werden.

Zunächst einmal: Teilen Sie unser Verständnis, dass es sich bei der Irrelevanzgrenze und der Nichtunterlegenheitsgrenze um zwei verschiedene Konzepte handelt?

Ulrich Gehrman: Diese Argumentation hatte ich bisher im Vorbericht nicht so gehört, wie Sie sie gerade dargestellt haben. Grundsätzlich sollte eine Nichtunterlegenheitsgrenze betragsmäßig kleiner sein als eine Relevanzgrenze, weil man sonst zu Paradoxien kommt. Mit Ihrer Argumentation würden Sie jetzt sagen, das ist eine ganz spezielle Nichtunterlegenheitsgrenze, wie ich Sie jetzt verstanden habe, nämlich die Schiene hat andere Vorteile und deswegen akzeptieren Sie einen gewissen Nachteil. Dann ist natürlich das Wording Nichtunterlegenheitsgrenze etwas kritisch zu sehen. Wenn Sie darstellen, die ist nicht unterlegen, aber sagen, im Grunde ist sie nur nicht sehr unterlegen, die anderen Vorteile wiegen das auf, dann ist das schon etwas anderes.

Moderator Jürgen Windeler: Ich glaube, wir sollten uns schnell darauf verständigen, dass „nicht unterlegen“ immer „nicht sehr unterlegen“ bedeutet. Denn sonst sind wir bei ganz normalen Überlegenheitsfragestellungen. Nichtunterlegenheitsfrage bedeutet immer, dass ich eine gewisse, von mir als nicht relevant betrachtete Unterlegenheit akzeptiere. Sonst brauche ich die ganze Prozedur nicht zu machen.

Ulrich Gehrman: Sicherlich bedeutet das, dass man eine nicht relevante Unterlegenheit akzeptiert. Generell ist das aber erst mal isoliert zu betrachten. Es gibt auch die Überlegenheitsgrenze - die ist auch im IQWiG-Methodenpapier und in verschiedenen Empfehlungen - von 0,2. Dann sagt man: Wenn das mehr als 0,2 überlegen ist, dann ist es auch relevant überlegen. Wenn man jetzt sagen würde, man hat ein Konfidenzintervall zwischen 0,2 und 0,25, dann würde man eine Nichtunterlegenheit konstatieren, aber im Umkehrschluss wäre es gleichzeitig doch wieder eine Unterlegenheit. Das wäre die Paradoxie. Deswegen müsste eigentlich eine Nichtunterlegenheitsgrenze, wenn man sie isolieren betrachten würde, kleiner sein als 0,2 oder höchstens so groß wie 0,2 sein, es sei denn, man nimmt das Argument, das Sie, Frau Lietz, gerade gebracht haben, dass die Sachen einen anderen Vorteil haben. Aber das müsste man dann herausstellen, dass man hier wirklich eine relevante Unterlegenheit hätte – isoliert –, die aber durch andere Vorteile aufgewogen wird. Das wäre die transparente Argumentation.

Fabian Lotz: Zur Relevanzgrenze und der Nichtunterlegenheitsgrenze: Das sind tatsächlich, wie Frau Lietz gesagt hat, zwei unterschiedliche Konzepte. Bei der Relevanzgrenze oder Irrelevanzgrenze, wie sie auch im Methodenpapier genannt wird, geht es darum, ich gucke mir bei einem Endpunkt an: Ist der Unterschied nicht mehr irrelevant? Deshalb Irrelevanzgrenze, das ist diese 0,2. Das wird für einen Endpunkt ... Bei einer Nichtunterlegenheitsgrenze habe ich immer im Hintergrund, dass es nicht nur auf einen Endpunkt bezogen ist, sondern, wie Frau Lietz sagte, es auch andere Vorteile gibt, die ich berücksichtige und anhand derer ich mir überlegen kann, auf welchen Wert ich meine Nichtunterlegenheitsgrenze – in diesem Fall 0,25 – festlege. Das heißt, wenn ich jetzt sage, ich habe eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,25, dann gilt die nicht isoliert, ohne Betrachtung von irgendetwas anderem, auf den ESS in dem

Fall, sondern die gilt unter Berücksichtigung, dass es entweder in anderen Endpunkten oder in anderen Parametern Vorteile gibt, für die ich in Kauf nehme, dass meine Therapie unter Umständen etwas schlechter ist, auch etwas relevant schlechter ist.

Ulrich Gehrman: Das ist sicherlich ein mögliches Konzept, das Sie, Herr Lotz, gerade genannt haben, für eine Nichtunterlegenheitsgrenze. Ich denke aber, das andere Konzept gibt es schon auch, dass man sagt, man will sicher nicht relevant schlechter sein, auch isoliert. Es sind offensichtlich zwei unterschiedliche Konzepte, die es für Nichtunterlegenheitsgrenzen gibt. Wenn Sie jetzt Ihr Konzept verwenden, dann können Sie das sicherlich tun, aber die Gefahr ist, dass es hinterher trotzdem isoliert betrachtet wird, dass trotzdem gesagt wird, das ist nicht unterlegen. Dann müsste man schon sehr deutlich herausstellen, dass es vielleicht doch relevant unterlegen ist, aber dass es durch andere Vorteile mehr als ausgeglichen oder ausgeglichen wird, wie auch immer.

Moderator Jürgen Windeler: Ich kenne überhaupt niemanden, der Nichtunterlegenheitsfragestellungen nicht unter der Überschrift „andere Vorteile“ diskutiert. Das macht überhaupt keinen Sinn, Nichtunterlegenheit an einem Endpunkt festzumachen und damit eine Unterlegenheit in dem Endpunkt zu akzeptieren, ohne gleichzeitig zu sagen ... Das macht überhaupt nur Sinn, zu sagen, es gibt irgendwo anders etwas, was das aufwiegt. Insofern – das muss ich gestehen – verstehe ich im Moment die Unterschiede in den verschiedenen Konzepten noch nicht. Nach meiner Ansicht gibt es nur ein Konzept zu der Frage der Nichtunterlegenheit oder Äquivalenzfragestellungen. Ich muss irgendwo anders etwas besser haben, sonst kann ich keine Unterlegenheit akzeptieren. Das ist doch völlig klar.

Jörg Schlieper: Das ist der Faktor Compliance. Wenn Sie sich die Studien anschauen, dann haben Sie nie den Faktor Compliance richtig miteinbezogen. Wenn Sie das Ganze jetzt unter klinischen Bedingungen, unter täglichen Bedingungen sehen, da spielt die Compliance eine ganz erhebliche Rolle. Das heißt, wir müssen hier sehen, dass das, was wir aus den Studienergebnissen für die Protrusionsschiene herausziehen, letzten Endes tatsächlich besser gegenüber CPAP in der klinischen Bewertung unter Standardbedingungen, häuslichen Bedingungen ist.

Henrik Fox: Ich muss leider noch mal zurückkommen, weil diese Nichtunterlegenheit... Sie wollen jetzt die Reisemethode untersuchen, was besser ist, Fahrrad oder Flugzeug. Dann gewinnt das Flugzeug natürlich bei der Geschwindigkeit, beim CO₂ sieht es aber ganz anders aus. Soll heißen beim CPAP: Ich habe zwei Patienten mitgebracht. Der eine Patient setzt die CPAP-Maske auf. Der sagt am nächsten Tag: Frau Doktor, Herr Doktor, das ist das Beste, was Sie mir in meinem Leben verpasst haben. Ich bin wieder wach. Ich kann eine ganze Zeitung lesen. Vorher bin ich nach der ersten halben Seite eingeschlafen. Ich bin morgens wieder ausgeruht – die haben auch so einen REM-Rebound – ich kann wieder richtig träumen. Ich bin wieder im Leben da. - Und der nächste Patient sagt: Sie haben mir vielleicht ein Ding verpasst. Das drückt. Ich schwitze darunter. Das pfeift an der Seite. - Also, die Nichtunterlegenheit zu messen an einer Methode, die natürlich Limitationen hat, mit einer ganz anderen Methode, hat

halt ihre Schwierigkeiten. Ich verstehe, dass Sie sagen: die OSA an sich zur Behandlung. Ist es denn schlechter, das mit einer Unterkieferprotrusionsschiene zu behandeln? Ist der Nutzen geringer? Wissen wir nicht. Wir haben kein Anhalt, das zu glauben. - Aber wir müssen uns halt darauf verständigen, dass die CPAP-Methode als etablierte Standardtherapie ihre Einschränkungen hat und möglicherweise die Unterkieferprotrusionsschiene da viel mehr Vorteile bringt, weil sie halt nicht drückt, weil sie keinen Oberdruck hat, weil sie keine Leckagen und dergleichen mit sich bringt.

Boris Stuck: Ist mehr eine Frage - ich lerne heute sehr viel -: Ist es tatsächlich so, dass man diesen Wert, den man für die Nichtunterlegenheitsgrenze annimmt, aus dem Bauch heraus willkürlich festlegen kann mit einem Nichtunterlegenheitswürfel, oder gibt es dafür irgendwelche festen Vorgaben? Bei all der methodischen Präzision – das habe ich bereits angedeutet –, die wir bisher im Bericht exerziert haben, war ich überrascht, dass man das scheinbar einfach so festgelegt hat. Man hätte auch 0,3 oder 0,2 sagen können. Gibt es Empfehlungen, Anhaltspunkte? Das erscheint mir im Moment ein bisschen willkürlich. Das kann ich kaum glauben.

Stefan Sauerland: Herr Stuck, da würde ich Ihnen erst mal zustimmen. Es ist eine Ermessenssache. Ich will noch mal erklären, warum diese beiden Grenzen verschiedene Konzepte sind. Wenn Sie sich einen ganz knallharten Endpunkt anschauen wie Mortalität, dann würde jeder von Ihnen sagen, ein signifikanter Mortalitätsvorteil – darüber kann man nicht diskutieren – ist ein Vorteil. Dennoch gibt es jede Menge Studien, die sich für den Endpunkt Mortalität Nichtunterlegenheitsgrenzen setzen, die dann vielleicht bei 1 %, 2 % oder Ähnlichem liegen. Dieses Festlegen der Grenze ist etwas, was von anderen Faktoren abhängt. Dazu kommt Frau Lietz im zweiten Teil Ihrer Frage. Da muss man eben überlegen, welche Elemente geeignet sind, um eine etwas liberalere oder eine etwas strikere Nichtunterlegenheitsschwelle festzulegen. Das sind keine statistischen Fragen mehr, das sind dann inhaltlich-medizinische Fragen.

Fabian Lotz: Ich wollte dazu noch etwas ergänzen. Eigentlich wäre es gut gewesen, wenn wir auf Basis des ESS eine Nichtunterlegenheitsgrenze gehabt hätten. Allerdings gibt es in den wenigsten Fällen tatsächlich etwas, was ordentlich festgelegt, definiert ist. Deshalb müssen wir hier diese Hilfskonstruktion über die 0,25 Standardabweichungen wählen und über die standardisierten Mittelwerte. Lieber wäre es uns natürlich, wenn wir das auf Basis des ESS in dem Fall gehabt hätten, aber weil das nicht vorliegt, haben wir uns für dieses Vorgehen entschieden.

Moderator Jürgen Windeler: Es gibt die Standardnichtunterlegenheitsgrenze nicht. Es wäre schön, wenn es die gäbe. Gibt es nicht. Die gibt es in den allermeisten Fällen auch nicht für spezifische Endpunkte. Es gibt die – Stefan Sauerland hat es schon beschrieben – naheliegende Richtung, dass je ernster und eingreifender und beeinträchtigender ein Endpunkt ist, desto weniger Unterlegenheit kann man akzeptieren - das ist sozusagen gesunder Menschenverstand -, also bei Mortalität und Schlaganfällen vielleicht eben sehr, sehr wenig, es sei denn, es gibt

irrsinnige Vorteile, die man sich da ausmalen könnte, und bei anderen symptomatischen Skalen vielleicht eher mehr, vielleicht auch mehr als 0,25 - das ist nicht übermäßig streng, auch nicht übermäßig liberal -.

Der entscheidende Punkt ist eigentlich, dass man versuchen muss, die Grenze zu begründen, dass man möglichst versucht, zu sagen, warum man 0,2 wählt, oder wenigstens, warum ich mehr eine liberalere Grenze wähle, als ich bei Mortalität oder bei Schlaganfällen oder bei etwas anderem wählen würde, oder warum ich eine strengere Grenze wähle, als ich bei einem anderen Endpunkt wählen würde. Das Problem ist, dass man meistens diese Begründung nicht findet. In publizierten Studien zur Nichtunterlegenheit finden Sie in seltensten Fällen vernünftige Begründungen dafür, warum bestimmte Nichtunterlegenheitsgrenzen gewählt worden sind.

Wir haben jetzt hier 0,25 gewählt. Ich sage Ihnen ganz klar: Wir hätten auch 0,35 nehmen können, wir hätten auch 0,2 nehmen können, 0,15, irgendetwas. Die Frage, wo genau die Grenze richtig ist, kann man nicht beantworten. Es ist ganz nett, sie vorher festzulegen, weil dann sozusagen die Willkür in der Auswertung begrenzt ist – dann liegt nur die Willkür in der vorherigen Festlegung –, aber die Spannweite ist da verhältnismäßig breit, besonders bei so einer Skala.

Ulrich Gehrman: Dass es vorher ausgewählt wird, ist sicherlich sehr gut und richtig, keine Frage, das ist entscheidend. Die Höhe ist aber trotzdem schon maßgeblich. Selbst wenn man es vorher festgelegt hat, weiß man natürlich, dass man bei 0,25 leichter etwas herausbekommt als bei 0,15. Das ist ja klar. Insofern kann man darüber schon noch diskutieren.

Zur Begründung der Höhe, zum Beispiel 0,25: Es gibt zumindest eine Empfehlung, dass man sich bezüglich der Standardtherapie, in diesem Fall CPAP, soweit es Studien gibt im Vergleich zu Placebo oder keine Therapie, entsprechende Konfidenzintervalle anschaut. Zum Beispiel in dem Paper von Lange und Freitag oder auch in vielen anderen Empfehlungen steht, dass man sich das Konfidenzintervall anschaut, die untere Grenze betragsmäßig nimmt, dann davon noch einmal die Hälfte und dass das eine Obergrenze sein soll für eine Nichtunterlegenheit. Sonst ist die Gefahr, dass man in Richtung von „keiner Therapie“ geht oder sogar schlechter ist als keine Therapie. Meine Frage ist einfach nur: Könnte man das nicht machen? Man hat doch vielleicht Studien, die die Standardtherapie mit Placebo oder keiner Therapie vergleichen, dass man da noch mal nachgeschaut entsprechend dieser Methodik.

Kerstin Lipperheide: Ich möchte einen anderen Aspekt ansprechen. Wir hatten eigentlich schon davon gesprochen, Nichtunterlegenheit ist sozusagen akzeptiert. Aber wenn wir jetzt über die Höhe der Nichtunterlegenheitsgrenze sprechen, könnte da nicht auch mit eingehen, dass es über die kardiovaskuläre Morbidität so eine Riesenunsicherheit gibt? Das ist ja ein wesentlicher Parameter. Würde das nicht schon auch begründen, dass man die Grenze absenkt, also enger fasst?

Moderator Jürgen Windeler: Der Punkt ist nur: Wir haben sozusagen zu der kardiovaskulären Mortalität oder, allgemeiner gesagt, zum kardiovaskulären Risiko, was die Beeinflussbarkeit durch die CPAP angeht – ich sehe Sie immer noch nicken –, nichts, jedenfalls nichts Überzeugendes. Und wir haben keine guten Argumente, jedenfalls fallen mir keine ein, dass die UPS irgendeinen relevanten Risikofaktor im Sinne von Erhöhung des kardiovaskulären Risikos angeht. Es wird nicht schaden. Dann sind wir natürlich jetzt in der Frage auf sehr sicherem Grund. Bei aller Unsicherheit, was die Prognose angeht, wird nach allem, was wir derzeit wissen, die UPS jedenfalls nicht schlechter sein als CPAP. Jetzt finde ich es ein bisschen problematisch, die – ich sage es etwas platt – UPS dafür zu bestrafen, dass man für die CPAP nichts weiß. Insofern finde ich diesen Malus, den Sie da geben wollen, schwierig.

Haben wir zu der Größe des Effektes von CPAP Daten? Das war ja die Frage von Herrn Gehrman.

Stefan Sauerland: Ich bitte die anderen, sich da noch mal kundig zu machen. Aber nach meinem Kenntnisstand sind die Effekte der CPAP deutlich größer. Man ist jetzt nicht in der Gefahr, dass man mit dieser Nichtunterlegenheitsschwelle wieder auf ein Niveau herunterfallen könnte, wo die UPS in einen Bereich hineinkommt, wo man quasi nur noch die Placebowirkung hat.

Ulrich Gehrman: Nur als kleinen Kommentar: Es ist dann schon wichtig, wenn man so etwas hätte oder ob Sie das vielleicht sogar in der Metaanalyse noch machen können, das Konfidenzintervall anzuschauen und die untere Grenze und davon noch einmal die Hälfte. Das ist die recht gängige Empfehlung, unter anderem auch in dem Paper von Herrn Lange und Freitag. Es wäre gut, wenn man sich das angucken würde. Das ist nur ein Vorschlag.

Stefan Sauerland: Wir können das sicherlich mitnehmen und noch mal prüfen. Ich hatte jetzt gedacht, Sie hätten es vielleicht schon geprüft und könnten uns schon ein paar Zahlen dazu nennen.

Konstanze Angelescu: Dazu noch eine Nachfrage: Ich habe die Zahlen auch nicht im Kopf, wie viel besser die CPAP ist als Placebo, aber nehmen wir mal an, der Effekt der CPAP gegenüber Placebo ist relativ groß, und nehmen wir an, wir würden damit auf eine liberalere Nichtunterlegenheitsgrenze kommen als bisher im Vorbericht. Das würde zumindest dem Argument von Ihnen, Frau Lipperheide, widersprechen, dass Sie meinen, wir müssten das eher noch strenger sehen. Wie können wir damit aus Ihrer Sicht umgehen? Haben Sie eine Idee?

Ulrich Gehrman: Ich sehe das natürlich als eine Und-Bedingung. Das ist sicherlich eine notwendige Sache, dass das die Obergrenze ist. Das heißt aber nicht, dass die Nichtunterlegenheitsgrenze nicht doch besser kleiner ist.

Stefan Sauerland: Ich möchte zum zweiten Teil der Frage kommen. Wir hatten im ersten Teil der Frage versucht, klarzumachen, dass es sich um zwei verschiedene Konzepte handelt. Und auch die Begriffe sollten einmal verstanden werden, damit wir dann im zweiten Teil der Frage

mit den klinisch-orientierten Kollegen darüber nachdenken können, ob denn eine eher liberalere Grenze oder eine eher striktere Grenze angemessen ist, also inwieweit man hier der UPS-Behandlung einen etwas größeren Korridor einräumt, was die Nichtunterlegenheit angeht. Wie ich eben schon ausführte, sind das eher klinische Argumente. Geht es jetzt darum, nur ein zweites Therapieverfahren verfügbar zu haben, ist das der einzige Vorteil, oder gibt es dort andere Vorteile, die es begründen könnten, eine liberalere Grenze zu finden, oder gibt es eben dieses Argument von Frau Lipperheide mit den kardiovaskulären Endpunkten, was in die andere Richtung geht, dass die Grenze eher strikter sein sollte?

Henrik Fox: Ich glaube, man kann es ganz simpel sagen: Jede Therapie ist besser als keine Therapie. Wo wollen Sie die Grenze nach unten machen? Wenn wir uns wieder an der CPAP-Therapie messen wollen: Da gibt es heute tolle telemedizinische Möglichkeiten. Sie können die Compliance auf die Stunde genau ... Pro Nacht kriegen Sie es auf die App gespielt. Sie wissen genau, wie lange der Patient das angewendet hat. - Das wissen wir bei der UPS nicht.

Alexander Meyer: Es gibt bei der UPS mehrere Möglichkeiten, Compliancechips einzusetzen, die mittlerweile nicht nur messen können, ob das Teil im Mund ist, sondern Ihnen auch sagen, in welcher Lage der Patient im Bett liegt. Das ist ganz einfach machbar.

Moderator Jürgen Windeler: Wir haben jetzt interessante Diskussionen zwischen den Experten. Ich vermute, Herr Fox, Sie wollten vorhin sagen: Jede Therapie in der richtigen Indikation ist besser als keine Therapie. - Das ist schon eine wichtige Differenzierung.

Gibt es weitere Punkte? Ich verstehe die beiden Therapieverfahren so – damit ich auch wieder etwas lerne –, dass man sie auch problemlos nacheinander anwenden kann. Also ich kann sagen, ich nehme das eine, und wenn das nicht geht, dann nehme ich das andere, und umgekehrt. Verstehe ich das richtig? Wenn es eine Austauschbarkeit in eine bestimmte Richtung nicht gäbe, dann würde das natürlich für die Wahl der Therapie eine relativ kritische Situation sein. Aber das ist hier, soweit ich das sehe, nicht so.

Jörg Schlieper: Eine Bemerkung zur Kombinationstherapie: Wir setzen durchaus auch Protrusionsschienen in Kombination mit CPAP ein, weil wir dadurch den Beatmungsdruck senken können und dadurch die Compliance von CPAP steigt.

Boris Stuck: Ihrer Vermutung, man könnte die beiden Therapien austauschen, würde ich widersprechen wollen, weil es für die Unterkieferprotrusionsschiene relativ klare einschränkende Kriterien gibt, wann eine solche Therapie angewendet werden kann und wann nicht. Während Sie CPAP bei fast jedem, der eine Nase und ein Gesicht hat, anwenden können, gibt es viele Patienten – sicher bei Ihnen weniger als bei mir, weil Sie da eine höhere Kompetenz haben –, die vorerkrankt sind, Erkrankungen im Kiefergelenk haben, zahnlos sind, schwere Parodontitis haben, andere Erkrankungen, die man sich jetzt konstruieren kann, haben, bei denen eine Unterkieferprotrusionsschiene technisch nicht möglich ist. Das ist mir ein wichtiger Punkt. Deswegen kann man fast jeden, der eine UPS hat und nicht zufrieden ist, theoretisch mit

einer CPAP-Therapie versorgen, aber andersherum geht es sicherlich nicht bei jedem, zumal auch der BMI ein Kriterium ist, auf das man eingehen muss. Praktisch alle Studien, die ich kenne, schließen bei Unterkieferprotrusionsschiene nur Patienten bis zu einem gewissen BMI in der Obergrenze ein. Schwerstadiöse Patienten können Sie nicht mit einer Unterkieferprotrusionsschiene versorgen. Klar können Sie es, aber die Effektivität ist geringer. In Einzelfällen geht es immer, aber es gibt einen Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit der UPS und dem Body-Mass-Index. Damit möchte ich nur sagen, dass die Variante, jeden CPAPler könnte man beliebig mit UPS versorgen, so nicht korrekt ist.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es Bedarf, das Thema zu vertiefen? – Das sehe ich jetzt nicht. Das heißt aber auch, dass Sie, um noch mal auf das Thema zurückzukommen, gegen die Nichtunterlegenheitsschwelle von 0,25, die wir jetzt gewählt haben, nichts haben. Es könnte auch 0,2, auch 0,3 sein, aber gegen 0,25 spricht nichts.

Ulrich Gehrman: Die Standpunkte sind ja schon ausgetauscht. Ich halte diese 0,25 im Moment nicht für hinreichend begründet.

Moderator Jürgen Windeler: Das kann ich zur Not noch verstehen. Dann würde ich Sie aber bitten, eine andere Grenze zu begründen.

Ulrich Gehrman: Ich habe ja schon Vorschläge gemacht, wie man das machen könnte. Der eine Vorschlag ist, einen Placebovergleich zu machen. Mehr als 0,2 ist für mich wirklich neu. In dem Lange-Paper wird Bezug genommen auf noch viel größere Grenzen, die früher in der Historie schon mal benutzt worden sind, 0,5. Da wird dann geschrieben, da wurden Grenzen benutzt, die wiederum auf klinischer Relevanz basieren. In den Fallzahlschätzungen wird 0,5 angesetzt, dass das deswegen genommen wurde. Das wird genau da auch kritisiert und gesagt, das müsste eher kleiner sein als eine klinische Relevanzgrenze. Deswegen erscheint mir 0,2 immer noch als eine absolute Obergrenze.

Stefan Sauerland: Ich glaube, die Frage nach der Angemessenheit der 0,25 ist für die meisten Kollegen, die statistisch nicht so versiert sind und regelhaft mit Maßeinheiten dieser Größenordnung rechnen, einfacher verständlich, wenn man das wieder zurückgerechnet in ESS-Punkte. Das haben wir gemacht. Was dabei herauskommt, sagt Frau Lietz.

Martina Lietz: Das war 1,08, also nahezu 1. Die Vorschläge, die zwar nicht begründet waren für eine Nichtunterlegenheitsgrenze, die man in der Literatur gefunden hat, befanden sich in der Größenordnung 2 oder waren 2, was wir mehrfach gefunden haben. Von daher sahen wir auch diese Grenze von 0,25 eher als restriktive Grenze an denn als liberale Grenze.

Boris Stuck: Ich weiß nicht, ob ich zu diesem Bericht überhaupt Fragen stellen darf. Meines Wissens gibt es keine guten Daten für die minimale klinisch relevante Differenz in Bezug auf den ESS. Meiner Kenntnis nach gibt es keine gute Studie, die zeigt, ab welchem Grad der Änderung im ESS sich ein klinisch relevanter Vorteil ergibt. So eine minimal clinically relevant difference kenne ich für den ESS nicht. Vielleicht wissen Sie da mehr.

Martina Lietz: Wir haben tatsächlich die Literatur dahingehend untersucht. Allerdings möchte ich da unterscheiden zwischen der Nichtunterlegenheitsgrenze und dem Wert, den Sie genannt haben. Wir haben tatsächlich aber auch Studien gefunden, die eine Nichtunterlegenheitsgrenze vorgeschlagen haben. Die waren relativ einheitlich und lagen bei einem ESS von 2. Nur die Begründung hatte uns nicht ausgereicht. Nur um das Ganze mal ins Verhältnis zu setzen zwischen dem Wert, den wir gewählt haben für Hedges' g , also 0,25: Das entspräche tatsächlich einem Wert, der sehr viel restriktiver ist, nämlich 1,08 für ESS. Deswegen haben wir gesagt, wenn, dann würden wir das eher noch großzügiger bei 0,3 oder 0,4 ansehen, aber keinesfalls würden wir sagen, die Grenze von 0,25 sei liberal, sondern eher sehr konservativ.

Jörg Schlieper: Eine Frage noch: Wurden in diese Betrachtung nur UPS, die titriert worden sind, einbezogen, sondern auch nicht titrierte? Das ist ja ganz wesentlich.

Martina Lietz: Wir haben diese Betrachtungen für alle Studien einbezogen, also zusammengenommen.

Jörg Schlieper: Das würde also bedeuten, dass die Ergebnisse tatsächlich besser sein müssten, wenn man davon ausgeht, alle Schienen würden titriert.

Martina Lietz: Das müsste man noch in einer Subgruppenanalyse untersuchen.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. Ich habe den Eindruck, dass wir das Thema zwar nicht zu Ende gebracht, aber jedenfalls ausreichend ventiliert haben. Ich denke, wir haben eine Idee, was wir eventuell versuchen können, zu klären, sodass ich den Tagesordnungspunkt verlassen würde, wenn nichts dagegen spricht. - Das sehe ich nicht.

Wir kommen zum

2.4.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes

Was haben Sie noch zu bemerken, auf dem Herzen, zu fragen? -

Boris Stuck: Darf ich auch mit einer Stimme jenseits des externen Sachverständigen sprechen, also als Vertreter der DGSM, wenn es erlaubt ist?

Moderator Jürgen Windeler: Bitte schön.

Boris Stuck: Ich möchte noch einmal betonen, was wir schon in der Stellungnahme geschrieben hatten, was mir persönlich fast am Ende des ganzen Prozesses sehr wichtig wäre, dass man an geeigneter Stelle darauf hinweist, für welche Patienten diese Empfehlungen zutreffend sind und dass UPS nicht für jeden Patienten unbeachtet seiner klinischen Charakteristika geeignet ist. Ich habe große Sorgen, dass sonst im klinischen Alltag Patienten, die offensichtlich ungeeignet sind, zum Therapeuten kommen und sagen: Hier steht doch, das ist gleichwertig wie CPAP. Ich habe zwar keine Zähne mehr, aber trotzdem hätte ich das gerne. Ich glaube, das würde zu unglaublich viel Frustration und Beratungsbedarf bei den Patienten

führen. Das wäre mir persönlich noch wichtig. Deswegen habe ich es jetzt noch mal gesagt, dass man das einschränkend darstellt, dass die Voraussetzungen für eine Versorgung mit einer UPS gegeben sein müssen. Da kann man auf aktuelle Leitlinien hinweisen. Da gibt es eine S3-Leitlinie zum Schnarchen, wo in Zusammenarbeit mit den anderen zahnmedizinischen Fachgesellschaften Kriterien definiert wurden, welche anatomischen, klinischen, individuellen Voraussetzungen gegeben sein müssen, dass eine UPS möglich ist. Auf die kann man vielleicht Bezug nehmen. Das wäre nicht nur mir persönlich, sondern auch meiner Fachgesellschaft wichtig.

Moderator Jürgen Windeler: Danke, wobei Sie als externer Sachverständiger, der Sie ja sind, darauf hinwirken können, dass das in dem Bericht in angemessener Weise abgebildet wird.

Boris Stuck: Das habe ich gemacht. Ich habe gedacht, es wirkt noch besser, wenn ich es mehrmals sage, mit verschiedenen Hintergründen.

Moderator Jürgen Windeler: Das ist bestimmt nicht verkehrt. Vielen Dank.

Ulrich Gehrman: Ich habe noch zwei Anmerkungen. Eine ist mehr fürs Protokoll. Ich habe die Hoffnung, dass meine Vorschläge bezüglich der Auswertung von Crossover-Studien im Bericht Anwendung finden.

Der zweite Punkt ist ein etwas technischer Hinweis, der uns noch gekommen ist, der aber für die Bewertung durchaus relevant werden könnte. Bei bestimmten Subgruppenanalysen werden Methoden mit festen, statt zufälligen Effekten verwendet. Das hat bestimmte Gründe, die auch völlig in Ordnung sind. Wenn in einer Subgruppe nur eine Studie ist, kann man eben nur feste Effekte verwenden. Die Sache ist, generell hat man bei festen Effekten etwas engere Konfidenzintervalle, also nicht ganz so konservative Schätzungen. Es kann jetzt sein, wenn man das hinterher für eine Subgruppenanalyse verwendet, wenn man sagt, die größere Subgruppe ist die uns interessierende, dass dann in dieser größeren Subgruppe das Konfidenzintervall mit den fixen Effekten genommen wird, was dann allerdings irreführend sein kann. Es kann dann sein, dass die Gruppe mehr als vier Studien hat. Das heißt, die könnte man dann besser separat auswerten mit zufälligen Effekten. Das wäre ein Vorschlag, weil das die eigentliche Methodik ist, dass man das vielleicht berücksichtigt, falls man sich denn dann am Ende für eine solche Subgruppe entscheidet.

Fabian Lotz: Wenn ich darauf direkt antworten darf. Zum ersten Punkt: Wir gucken uns das an und überlegen, wie wir damit umgehen.

Zu dem zweiten Punkt: Wie Sie gesagt haben, wir haben bestimmte Regelungen und ein bestimmtes Vorgehen. Im Allgemeinen glaube ich, dass wir dieses Vorgehen mit festen Effekten nur bei einer ganz geringen Anzahl, maximal bei zwei Studien – ich weiß nicht, ob wir das bei drei Studien auch genommen haben – ... Zumindest ist es so, dass wir uns bei mehr als zwei Studien meistens Metaanalysen mit zufälligen Effekten angeguckt haben, die auch

dargestellt sein sollten, um dem zu entgehen, dass der zu klein wird. Das machen wir auch, und das berücksichtigen wir auch.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Punkte?

Jörg Schlieper: Ich möchte zuletzt noch bemerken, im Sinne vielleicht auch von Herrn Stuck, dass in dem Bericht gegenüber keiner Therapie keine titrierten Schienen betrachtet worden sind. Das ist also die Subgruppenanalyse, die Sie eben schon angesprochen haben. Falls dann diese titrierten Schienen ein Thema würden, dann würden natürlich in diesem gesamten Prozess viele Sachen mit hineingreifen: Wie erreicht man diese Titration? Dann wäre auch die Frage, inwiefern man einen gewissen weiteren Vorteil der Protrusionsschienen herausfinden kann durch eben die Titration.

Martina Lietz: Habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie das gleichsetzen mit den zweiteiligen Schienen, wo die Titration dann durchgeführt wird, oder wollen Sie bei den Schienen weitere Unterscheidungen haben?

Jörg Schlieper: Sie können ja bei einer einteiligen Schiene die auch wieder trennen und dann in dieser erweiterten Protrusion wieder zusammenbauen. Und Sie haben eine zweiteilige Schiene, wo Sie nichts bauen müssen, sondern Sie schrauben oder drehen. Das heißt, mit beiden Schientypen ist eine Titration möglich.

Martina Lietz: Aber Sie beziehen sich jetzt auf die zweiteiligen titrierbaren Schienen, oder würden Sie jetzt die einteiligen ... Das kam zum Teil vor. In einer Studie wurde explizit genannt, wenn der Protrusionsgrad nicht ausreichend war, wurde der Aktivator getrennt. Es wurde eine neue Protrusion, eine stärkere Protrusion vorgenommen und die Schiene dann wieder als Monoblock hergestellt. Würden Sie die dann jetzt auch wieder zu den titrierbaren zählen? Würden Sie jetzt noch eine weitere Subgruppe vorschlagen zwischen titrierbaren und nicht titrierbaren? Ich möchte Sie nur richtig verstehen.

Jörg Schlieper: Wir können natürlich nicht unendlich Subgruppen bilden. Das ist ganz klar. Dann müssten wir ja auch bei den zweiteiligen schauen: Wo sitzt die Verankerung? Sitzt die im Frontzahnbereich, sitzt die seitlich? Sind das Herbst'sche Scharniere? Sind das Flügelschienen? Da gibt es ja die vielfältigsten Modelle. Unserer Gesellschaft kommt es nur darauf an, aus Erfahrung zu sagen, dass erstens eine Titration unabdingbar ist und es zweitens, wie man die erreicht, zwei Wege gibt, einmal mit einem Monoblock oder eben mit einer zweiteiligen Schiene, wobei die zweiteilige Schiene natürlich wirtschaftlich gesehen preiswerter ist, denn Sie brauchen nur daran zu drehen und nicht noch einmal einen großen Laboraufwand. Aber das alles bedingt natürlich eine entsprechende Expertise. Sie müssen entsprechend des klinischen Befundes und überwiegend zahnärztlichen Befundes entscheiden, wie viel Sie zahnärztlicherseits titrieren können und wie viel Sie medizinischerseits titrieren müssen. Sie kommen ja von beiden Enden.

Martina Lietz: Das ist korrekt. Das sehe ich auch so. Ich habe aber immer noch ein Verständnisproblem von dem, was Sie jetzt darüber hinaus wollen, über den Vergleich zwischen klassischen Monoblocks und zweiteiligen Schienen, ob Sie darüber hinaus noch weitere Differenzierungen möchten. Da möchte ich auch sagen: Ja, wir haben alles gefunden, was Sie eben beschrieben haben, alle möglichen Formen von Schrauben, diesen Fortsätzen oben und unten, einem Umlaufbügel hinten usw., sodass ich nicht weiß oder nicht wüsste, inwieweit man das noch weiter zersplittern könnte und noch etwas herausfinden könnte. Oder habe ich Sie da immer noch nicht ganz richtig verstanden?

Jörg Schlieper: Wir können keine weiteren Subgruppen bilden unter den zweiteiligen Schienen. Das gibt die Datenlage im Moment nicht her. Wir müssen nur schauen: Ist es eine Studie, in der titriert worden ist, oder nicht? Wenn nicht titriert worden ist, muss sie praktisch in dieser Subgruppe aus der Betrachtung herausgenommen werden.

Martina Lietz: Habe ich Sie also richtig verstanden, dass Sie gerne noch eine Subgruppenanalyse hätten, wo man zwischen Schienen, wo individuell titriert wurde, gegenüber Schienen, wo man von vornherein einen bestimmten Protrusionsgrad festgelegt hat, unterscheidet? Denn protrudieren tun ja alle Schienen. Sonst wäre es ja keine Unterkieferprotrusionsschiene.

Jörg Schlieper: Man muss praktisch alle Schienen vergleichen gegenüber keiner Therapie und Schienen, die titriert worden sind, gegenüber keiner Therapie. Dann sehen Sie den Effekt.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. Das nehmen wir noch mal als Anregung mit. -

Gibt es weitere Punkte?

Simon Herkenrath: Ich habe noch einen Punkt. Ich denke, es ist wirklich entscheidend, zum einen die Charakteristika der Population darzustellen, wie es eben auch Herr Stuck schon gesagt hat, zum anderen aber auch die Charakteristika der Schienen, die überwiegend hier zum Einsatz gekommen sind, darzulegen, die in großen Teilen unter zahnärztlicher Expertise angefertigt sind, in großen Teilen zweiteilig sind, adjustierbar sind. Ich denke, neben der Charakteristika der Patientenpopulation mit AHI und BMI sind die Charakteristika der Schiene möglicherweise auch noch explizit zu erwähnen, für die Evidenz vorliegt.

Moderator Jürgen Windeler: Das geht ja in die ähnliche Richtung, wie Herr Schlieper das gerade geschrieben hat, wobei eben, wenn ich das richtig verstehe, die Vielfalt der eingesetzten Schienen in einer halbwegs verwertbaren Darstellung gewisse Grenzen hat. Wir können natürlich sagen, es ist von A bis Z alles gemacht worden, es wird aber vermutlich nicht wirklich helfen. Wir werden mal gucken, wie wir das gegebenenfalls über das hinaus, was wir schon gemacht haben, noch besser machen können. Ansonsten sind natürlich bei der Zahl der Studien und bei der Vielfalt der Variablen in der Therapie Subgruppenanalysen vermutlich unterhalb einem Level, den wir jetzt gemacht haben, kaum noch mehr machbar, ohne dass man nur noch Einzelstudien betrachtet.

Stefan Sauerland: Um noch mal auf den Vorschlag mit dem Vergleich innerhalb der Subgruppen gegenüber keiner Schiene oder keiner Behandlung zu antworten: Das wird natürlich dann sehr schnell ein statistisches Powerproblem werden. Bestimmte Gruppen sind dann einfach so klein, dass man dann in der Tat nichts mehr nachweisen kann. Wenn wir jetzt wirklich jeden Schientyp einzeln betrachten, dann zerfällt das in immer mehr Gruppen, und dann hat am Ende kein einziger Schientyp mehr irgendeinen erkennbaren Vorteil gegenüber keiner Behandlung. Das kann nicht der Sinn der Sache sein. Da muss man sich eigentlich eher auf direktvergleichende Studien verlassen, wo wirklich dann mal eine titrierbare Schiene gegenüber einer nicht titrierbaren Schiene randomisiert eingesetzt wird. Das wäre eigentlich der zielführende Weg. Wir haben ja auch Hersteller im Raum. Vielleicht haben die eine Ansicht zu solchen Dingen. Aber vom Grundsatz her, glaube ich, muss da die Zukunft hinführen.

Alexander Meyer: Nur noch mal vom Grundsatz her: Ich glaube, Herr Schlieper wollte nicht, dass jede einzelne Schiene verglichen wird, sondern, wenn ich das einfach mal aus meiner Sicht – korrigiere mich, wenn ich jetzt etwas Falsches sage – darstellen kann: Der Akt der Titration an sich soll betrachtet werden. Es gibt Studien, da ist nichts bewegt worden, da ist einfach nur die Protrusionsschiene mit einem bestimmten Protrusionsgrad eingesetzt worden, und man hat das Ergebnis gesehen. Was uns wichtig ist, ist der Prozess, wie wir den Patienten in die bessere Situation bringen, eben dadurch, dass wir den Unterkiefer in seiner Situation verändern. Darauf müssen wir gucken, egal ob das die Schiene A, B oder C ist. Da, wo in der Studie steht, es ist eine Titration erfolgt, das vergleichend mit den anderen, wo keine Titration erfolgt ist, das meinte er.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Vielen Dank noch mal für die Klarstellung. Wir sind jetzt überzeugt, dass wir es richtig verstanden hatten. Es ist nie verkehrt, es noch mal zu wiederholen.

Simon Herkenrath: Ergänzend möchte ich noch erwähnen, dass für mich gut nachvollziehbar ist, warum Sie sich an Surrogatparameter, zum Beispiel AHI, stören und den auch nicht unbedingt mit aufgenommen wissen wollen. Dennoch muss man, glaube ich, die Studienlage betrachten und sehen: Diese Unterkieferprotrusionsschienen haben alle dazu geführt, dass die Anzahl respiratorischer Störungen abgenommen hat. Ich denke, das ist ein primärer Qualitätsparameter, der möglicherweise Erwähnung finden sollte.

Moderator Jürgen Windeler: Ein Qualitätsparameter, den wir auch nicht in Zweifel ziehen, dessen Bewertung aber nicht unsere Aufgabe ist, um es noch einmal klar zu sagen. Deswegen Erwähnung ja, wir können da einen Halbsatz hineinschreiben, aber es wird insofern nicht sehr viel nützen, als wir unsere Nutzenbewertung auf diesem Parameter nach derzeitigen Stand - muss ich mal vorsichtig sagen - und vorbehaltlich der Auswertung der heutigen Diskussion nicht heranziehen können. Die Argumente sind, glaube ich, ausgetauscht worden.

Kerstin Lipperheide: Da wir auch Kliniker hier haben, möchte ich noch ergänzend fragen – das ist vielleicht nicht unbedingt ein Thema der Nutzenbewertung –: Wie sind denn die

Beobachtungszeiten in den Studien einzuschätzen? Die waren ja teilweise sehr kurz. Ist das irgendwie ein Problem, um überhaupt einen Effekt messen zu können?

Jörg Schlieper: Sie brauchen natürlich für die Titration eine gewisse Zeit. Es ist Konsens in der Gesellschaft, in der Empfehlung, dass wir für die erste Nachstellung zwei bis vier Wochen abwarten. Das heißt, jede Studie, die nur eine Woche läuft, wie soll man das machen? Und dass die Titration eben dann überprüft wird im Erfolg und dass Sie gegebenenfalls noch mal nachtitrieren. Das heißt, es ist ein relativ langer Prozess, sagen wir mal von drei Monaten. Wir gehen davon aus, dass wir frühestens nach sechs Wochen den Patienten so eingestellt haben, dass Sie auf der einen Seite eine relativ optimale Compliance von dem Patienten haben, also vom Tragekomfort her, und auf der anderen Seite ein gutes medizinisches, schlafmedizinisches Ergebnis.

Alexander Meyer: Ich wollte nur noch mal, wo der Kollege Herkenrath den AHI noch mal ins Spiel gebracht hat, auf die Holländer verweisen. Was machen die? – Logischerweise haben die nicht am AHI gedreht. AHI größer gleich 5 ist letztendlich eine OSA, aber dann gibt es die Unterteilung: eine asymptomatische OSA, egal wie hoch der AHI ist, dann gibt es die OSA mit den Komorbiditäten, die entweder durch die OSA verursacht sind oder halt nicht, und dann gibt es das OSAS, also das Syndrom, was sich unter Therapie - und dann wird nicht darauf geschaut, ob die Therapie eine Schiene oder CPAP ist - verbessert. Das sind die Patienten, die wir uns angucken müssen. Vielleicht sollten wir unsere Denkweise im Allgemeinen noch mal – ich will nicht sagen – daran orientieren, aber auf den Prüfstand stellen.

Moderator Jürgen Windeler: Danke, letzteres ist sicherlich sehr in unserem Sinne, der Prüfstand.

Gibt es weitere Punkte? - Das sehe ich trotz Einräumung einer gewissen Bedenkzeit nicht.

Dann schließe ich die Erörterung an dieser Stelle. Ich bedanke mich sehr für Ihre Beiträge, für Ihre sehr anregende und konstruktive Diskussion. Wir werden uns jetzt auf den Weg zum Abschlussbericht machen. Das wird ein paar Wochen dauern. Dann wird sich der G-BA damit beschäftigen. Vielen Dank und gute Heimreise!

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – AescuBrands UG (haftungsbeschränkt).....	A 2
A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals- Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC) und Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM).....	A 7
A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)	A 11
A.1.4 – Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP).....	A 16
A.1.5 – Deutsche Gesellschaft Zahnärztliche Schlafmedizin e. V. (DGZS).....	A 20
A.1.6 – Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V. (MDS)	A 22
A.1.7 – ResMed Germany Inc.	A 32

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – AescuBrands UG (haftungsbeschränkt)

Autorinnen und Autoren

- Wakonig, Hannes

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N18-03

Titel: Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Wakonig, Hannes, Dr. (Rechtsanwalt)
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation:
AescuBrands UG (haftungsbeschränkt), Henkestr. 91, D-91052 Erlangen
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Wir begrüßen grundsätzlich die Ergebnisse des Vorberichts. Wir haben zu dem Vorbericht zwei Anmerkungen:

1. Ergebnis Subgruppen-Analyse zu Schientyp sollte klarer dargestellt werden

In dem finalen Bericht sollte das Ergebnis der Subgruppen-Analyse zu Individualschienen vs. Boil&Bite-Schienen deutlich klarer herausgestellt werden. Die Unterscheidung zwischen Boil&Bite- und Individualschienen wird möglicherweise im sich anschließenden GBA-Verfahren noch eine gewichtige Rolle spielen.

Das Ergebnis des Vorberichts ist, dass auf Basis der einbezogenen Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Boil&Bite-Schienen und Individualschienen festgestellt werden konnten, siehe hierzu S. 13 letzter Absatz, S. 34 Mitte („Der Test auf Interaktion bezüglich des Schientyps zeigte keine statistische Signifikanz“).

Es wurde allerdings schon in mehreren Fachvorträgen die Meinung vertreten, der Vorbericht laufe darauf hinaus, dass nur die individuell hergestellte Unterkieferprotrusionsschiene als vertragsärztliche Behandlungsmethode vom Gemeinsamen Bundesausschuss anerkannt werde.

Für diese Interpretation gibt eine sorgfältige Analyse des Vorberichts nichts her.

Sie wird jedoch dadurch begünstigt, dass der Vorbericht weder im Abschnitt „Kernaussage“ noch in der Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (S. 273) das Ergebnis seiner Subgruppen-Analyse (kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Individual- & Boil&Bite-Schiene erkennbar) zusammenfassend darstellt.

Im Sinne der Berichtsklarheit bitten wir darum, dies im finalen Bericht nachzuholen, vorzugsweise im Abschnitt „Kernaussage“.

2. Bitte um Auswertung von Studie

Soweit ersichtlich, ist folgende klinische Studie bei der Literaturlauswertung nicht berücksichtigt worden:

Emma García-Campos, Alberto Labra, Lourdes Galicia-Polo, Francisco Sánchez-Narváez, Reyes Haro, Ulises Jiménez, Adrián Poblano; Decrease of respiratory events in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome using a mandibular advancement device assessed with split night polysomnography, veröffentlicht in: Sleep Science, Volume 9, Issue 3, July–September 2016, Pages 221-224

Wir bitten, diese Studie noch auszuwerten: Bei der Studienkohorte von OSAS-Patienten führte die Boil&Bite-Schiene SomnoFit bei allen untersuchten respiratorischen Parametern und auch bei dem patientenrelevanten Endpunkt Tagesschläfrigkeit (gemessen an ESS-Daten) zu einer signifikanten Verbesserung.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
A4.3.1.	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Emma García-Campos, Alberto Labra, Lourdes Galicia-Polo, Francisco Sánchez-Narváez, Reyes Haro, Ulises Jiménez, Adrián Poblano; Decrease of respiratory events in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome using a mandibular advancement device assessed with split night polysomnography, veröffentlicht in: Sleep Science, Volume 9, Issue 3, July–September 2016, Pages 221-224, abrufbar unter:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1984006316300785>

A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC) und Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)

Autorinnen und Autoren

- Deitmer, Thomas
- Young, Peter

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr. N18-03

Titel: Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen

**Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und
beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum
[Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.**

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
DGHNO-KHC: Prof. Dr. med. Thomas Deitmer (Generalsekretär der DGHNO-KHC)
DGSM: Prof. Dr. med. Peter Young (Vorsitzender der DGSM)
Die Abgabe der gemeinsamen Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: - Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) sowie - Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)



**Gemeinsame Stellungnahme der DGHNO-KHC und der DGSM
zum IQWiG Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) N18-03
„Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver
Schlafapnoe bei Erwachsenen“**

19. November 2019

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir bedanken uns für die Möglichkeit, eine Stellungnahme zum Vorbericht der Nutzenbewertung der Unterkieferprotrusionsschiene (UPS) bei obstruktiver Schlafapnoe (OSA) abzugeben. Aufgrund der interdisziplinären Betreuung der betroffenen Patientengruppe, erfolgt dies als gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) und der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM).

Der sehr guten Darstellung haben wir nur einzelne Punkte anzumerken, die für die klinische Umsetzung dieses Vorberichtes wichtig sind:

Der Krankheitsschweregrad der OSA, gemessen als AHI und ODI, wird nur ergänzend dargestellt (4.2.5, S. 27)

Beide Parameter, AHI und ODI, sind wie dargestellt lediglich Surrogatparameter, allerdings sind diese in der Einschätzung des Schweregrades und im Bereich der Krankheitsdefinition und damit auch in der Einschätzung von Therapieeffekten etabliert, ähnlich wie dies für andere Surrogatparameter in der Medizin gilt (z. B. HbA1C beim Diabetes mellitus, Blutdruck bei der Hypertonie etc.). Entsprechend wurde z. B. bei den bisherigen Therapiebewertungen von Diabetesmedikamenten durch das IQWiG dieser Wert wegen seiner klinischen Bedeutung berücksichtigt. Auch wenn die subjektive Nutzenbewertung im Vordergrund stand, so sollten für eine differenzierte Darstellung der Therapieeffekte objektive Maße der Krankheitsschwere stärker berücksichtigt werden.

b. w.

Alle UPS-Modelle werden einheitlich abgehandelt, ohne Berücksichtigung der technischen Ausführung (Kapitel 5, S. 46).

Im Gesamtbericht wird detailliert auf die Aufstellung der verwendeten Schientypen eingegangen (individualisiert hergestellt; ein- versus zweiteilig, boil-and-bite), andererseits existiert nur eine Gesamtaussage zur Tagesschläfrigkeit. Die Frage nach dem Schientyp ist von hoher klinischer Relevanz und es sollte versucht werden, mögliche Unterschiede in der Wirksamkeit in Bezug auf den verwendeten Schientyp herauszuarbeiten, was in Anbetracht der verfügbaren Studien möglich sein sollte, zumal bei anderen Nutzungsaussagen (z. B. 4.3.4.5 oder 4.3.4.8) anhand allenfalls einzelner Studien bereits eine Festlegung getroffen wird.

Die klinische Eignung für eine Therapie mit UPS wird nicht ausreichend dargestellt

Bei der Therapie mit UPS sind die individuellen Gegebenheiten der Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, wie z. B. der Körpermasseindex, der Zahnstatus oder funktionelle Aspekte. Für die Auswahl geeigneter Patienten gibt es daher klare Vorgaben, die auch in den derzeit gültigen Leitlinien dargestellt werden, somit sind nicht alle Patienten mit einer OSA für eine Therapie mit einer UPS geeignet. Entsprechend galten in den zugrundeliegenden Studien in nahezu allen Fällen auch entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten, so dass die getroffenen Aussagen auch nur für dieses selektionierte Patientengut zutreffen. Es ist zu vermeiden, dass der Eindruck entsteht, UPS uneingeschränkt und unabhängig von den individuellen Voraussetzungen der Patienten anwenden zu können.

Terminologie

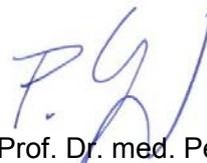
In der Schlafmedizin ist der Terminus „schlafbezogene Atmungsstörungen“ etabliert. Dies sollte bezüglich der Nomenklatur grundsätzlich berücksichtigt werden. Die Störung bezieht sich auf die Atmung als physiologisches System, nicht auf den Atem, der die Luft bezeichnet, die ein- und ausgeatmet wird.

Zusammenfassung:

- Wir empfehlen eine stärkere Berücksichtigung objektiver Maße der Krankheitsschwere bei der Darstellung des klinischen Nutzens.
- Wir empfehlen eine differenzierte Darstellung der Kernaussagen bzgl. der verfügbaren Schientypen.
- Wir empfehlen, im Text zu ergänzen, dass die Behandlung mit UPS nur für geeignete Patientinnen und Patienten indiziert ist.
- Wir empfehlen, den Terminus schlafbezogene Atemstörungen zu vermeiden, stattdessen korrekterweise von schlafbezogenen Atmungsstörungen zu sprechen.



Prof. Dr. med. Thomas Deitmer
Generalsekretär der DGHNO-KHC



Prof. Dr. med. Peter Young
Vorsitzender der DGSM

**A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.
(DGK)**

Autorinnen und Autoren

- Fox, Henrik
- Skobel, Erik

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N18-03

Titel: Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Dr. Christian Erik Skobel

Priv.-Doz. Dr. Henrik Fox

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Im vorgelegten Berichtsplan erfolgte die Bewertung einer Therapie mit einer Unterkieferprotrusionsschiene bei leicht- bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen.

Dabei erfolgte die Nutzenbewertung im Vergleich zu zwei Alternativverfahren:

1. Die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer Unterkieferprotrusionsschiene im Vergleich zu einer Behandlung mittels Beatmungstherapie mit einer Maske (PAP-Therapie)
2. Die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer Unterkieferprotrusionsschiene im Vergleich zu keiner Behandlung

Es erfolgen bereits Stellungnahmen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP), der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, des Medizinischen Dienstes des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS), der Firma ResMed Germany Inc. sowie der Firma SomnoMed Germany GmbH.

In der aktuellen Version 1.1 wird das Vorgehen hinsichtlich der Endpunkte Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und Oxygen Desaturation Index (Sauerstoffsättigungsindex) (ODI) hinsichtlich der Surrogat-Endpunkte für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität diskutiert. Hierbei wird festgehalten, dass keine Validierungsstudien zum AHI identifiziert werden konnten. Verwiesen wird hier auf die Studie von Kendzerska et al.¹ Auch diese sei nicht geeignet zur Validierung.

Außerdem wird ausgeführt, dass zur Identifikation eines AHI-Ereignisses unterschiedliche Definitionen existieren. Verwiesen wird hier das Positionstatement von Malhorta et al.² von 2018 sowie Ruehland et al.³ von 2009. Außerdem wird auf eine große Variationsbreite bezüglich der polysomnografischen Systeme verwiesen (Kendzerska et al. 2014). Bezüglich des ODI wird vermerkt, dass in den eingeschlossenen Studien nur vereinzelt Ergebnisse berichtet würden, sodass man nur auf geringe Relevanz bezüglich des Endpunkts schließen könne.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<p>In allen Validierungsstudien einer Therapie der Schlafapnoe ist der AHI zur objektiven Beurteilung eines neuen Therapieverfahrens etabliert, auch hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte. Dazu verweisen wir auf die umfangreichen nationalen und internationalen Empfehlungen, die den AHI in ihren gültigen Handlungsanleitungen zur Schweregradeinschätzung, als Messgröße zur Therapieindikation, aber auch als Zielparameter zur Messung des Erfolges eines Therapieverfahrens verwenden.⁴⁻⁷ Insofern ist die Validierung eines Therapieverfahrens, wie auch einer Unterkieferprotrusionsschiene, mittels des AHI als objektiven Erfolgsparameters zur Beurteilung der Therapieeffekte und des Therapieverfahrens etabliert. Darüber hinaus stellt der AHI einen Surrogat-Parameter dar, welcher mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität assoziiert ist, sowie eine arterielle Hypertonie^{4,8,9}, koronare Herzerkrankung⁴, eine Herzinsuffizienz⁴ sowie Rhythmusstörungen^{4,10} ungünstig beeinflusst.¹¹ Die obstruktive Schlafapnoe ist ein anerkannter Risikomarker bei welchem die aktuellen Empfehlungen zum Screening und zur Behandlung zur positiven Beeinflussung der genannten Komorbiditäten raten.^{6,7} Die Bestimmung des AHI sollte dabei stets standardisiert gemäß gültigen Empfehlungen zum Scoring erfolgen.^{6,7,12}</p>
	<p>Daher ist unser Standpunkt, dass im Rahmen der Beurteilung des Therapieverfahrens „Protrusionsschiene“ auch der AHI als Messgröße Verwendung finden sollte und zu werten ist, aber die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. fordert darüber hinaus die aus unserer Sicht bislang unzureichende wissenschaftliche Untersuchung der Methode „Protrusionsschiene“ zu verbessern und wir fordern die Überprüfung der „Protrusionsschiene“ insbesondere im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte wie arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz! Eine Beurteilung zur Gleichwertigkeit oder gar zur Überlegenheit der „Protrusionsschiene“ gegenüber keiner Therapie, einer Positive Airway Pressure (positiver Atemwegsdruck) (PAP)-Therapie oder eine Hypoglossus-Stimulation ist aus der aktuell verfügbaren Literatur nicht ableitbar.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. 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;18:49-59. DOI: [10.1016/j.smrv.2013.01.003](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.01.003). Epub 2013 May 1.
2. Malhotra RK, Kirsch DB, Kristo DA, 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;14:1245-7. DOI: [10.5664/jcsm.7234](https://doi.org/10.5664/jcsm.7234).
3. 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;32:150-7. DOI: [10.1093/sleep/32.2.150](https://doi.org/10.1093/sleep/32.2.150)
4. Oldenburg O, Arzt M, Bitter T, et al. Positionspapier „Schlafmedizin in der Kardiologie“. *Der Kardiologe* 2015;9:140-58. DOI: [10.1007/s12181-015-0654-8](https://doi.org/10.1007/s12181-015-0654-8)
5. Oldenburg O, Arzt M, Börgel J, et al. Addendum zum Positionspapier „Schlafmedizin in der Kardiologie. Update 2014“. *Somnologie* 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11818-017-0104-x>
6. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“. *Somnologie* 2016;20:97-180. DOI: [10.1007/s11818-016-0093-1](https://doi.org/10.1007/s11818-016-0093-1)
7. Mayer G, Arzt M, Braumann B, et al. German S3 Guideline Nonrestorative Sleep/Sleep Disorders, chapter "Sleep-Related Breathing Disorders in Adults," short version: German Sleep Society (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, DGSM). *Somnologie (Berl)* 2017;21:290-301. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11818-017-0136-2>
8. Schunkert H. [Management of arterial hypertension : ESC/ESH guidelines 2018]. *Herz* 2018. DOI: [10.1007/s00059-018-4758-3](https://doi.org/10.1007/s00059-018-4758-3)
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. DOI: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339)
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962. DOI: [10.1093/ejcts/ezw313](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw313)
11. Fox H, Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-Disordered Breathing and Arrhythmia in Heart Failure Patients. *Sleep Med Clin* 2017;12:229-41. DOI: [10.1016/j.jsmc.2017.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.01.003)
12. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2012;8:597-619. DOI: [10.5664/jcsm.2172](https://doi.org/10.5664/jcsm.2172)

A.1.4 – Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)

Autorinnen und Autoren

- Büchner, Nikolaus
- Woehrle, Holger

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N18-03

Titel: Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
PD Dr. Nikolaus Büchner
Holger Woehrle
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Die Fachgesellschaft stimmt mit der allgemeinen Bewertung der Evidenzlage überein.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<p><u>Anmerkung:</u> Es fehlt die Bewertung des Endpunkts arterielle Hypertonie sowie auch eine gesundheitsökonomische Bewertung von UPS.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die o.g. Endpunkte sollten aufgenommen werden. Literatur: 1. CPAP vs Mandibular Advancement Devices and Blood Pressure in Patients With OSA -Bratton - JAMA 2015; 2. Clinical and cost-effectiveness results from the TOMADO randomised controlled Trial of Oral Mandibular Advancement Devices for Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and long-term economic analysis of oral devices and continuous positive airway pressure; Sharples L, et al.;Health Technology Assessment Volume: 18, Issue: 67, Published in November 2014</p>
	<p><u>Anmerkung:</u> Eine technische und medizinische Bewertung der verschiedenen Protrusionsschienen fehlt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine technische und medizinische Bewertung der verschiedenen Protrusionsschienen ist aus unserer Sicht erforderlich, da mit den verschiedenen Technologien sowohl unterschiedliche klinische Effekte als auch unterschiedlich Nebenwirkungsprofile verbunden sind.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. D. Bratton et al., CPAP vs Mandibular Advancement Devices and Blood Pressure in Patients With OSA. JAMA. 2015;314(21):2280-2293.
2. L. Sharples et al., Clinical and cost-effectiveness results from the TOMADO randomised controlled Trial of Oral Mandibular Advancement Devices for Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and long-term economic analysis of oral devices and continuous positive airway pressure. Health Technol Assess. 2014 Oct;18(67):1-296.

A.1.5 – Deutsche Gesellschaft Zahnärztliche Schlafmedizin e. V. (DGZS)

Autorinnen und Autoren

- Meyer, Alexander
- Schlieper, Jörg

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln
Per e-mail: berichte@iqwig.de

Berlin, 19.11.2019

Stellungnahme zum Vorbericht Auftrag N18-03, Vers. 1.1 vom 15.10.2019

Vorbemerkung

Die DGZS (Deutsche Gesellschaft Zahnärztliche Schlafmedizin e. V.) wurde von der BZÄK am 31. Oktober zur Stellungnahme zum IQWiG Berichtsplan N18-03, Vers. 1.1, Stand 5.10.2019 "Bewertung der Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen" (im weiteren „Berichtsplan“ genannt) aufgefordert.

Die DGZS ist ein im Jahre 2000 gegründeter eingetragener Verein mit derzeit über 1500 Mitgliedern. Als einzige Organisation in Deutschland bietet die DGZS seit Beginn an ein Fachsymposium im Herbst eines jeden Jahres und innerhalb der APW der DGZMK eine strukturierte Fort- und Weiterbildung auf dem Gebiet der Zahnärztlichen Schlafmedizin an. Die DGZS fördert wissenschaftliche Studien auf dem Gebiet der zahnärztlichen Schlafmedizin.

Stellungnahme zum Berichtsplan

A) Subgruppenanalysen

Der Berichtsplan weist auf Seite 14 richtig darauf hin, dass Placeboschienen und inaktive UPS bereits einen Effekt bewirken können. Folgerichtig wurden im Berichtsplan Subgruppenanalysen hinsichtlich der Vergleichsintervention zur Beantwortung von Fragestellung eins zur Tageschläfrigkeit (ESS) gebildet. Die Ergebnisse dieser Analyse auf Seite 15 des Berichtsplans bestätigen die Notwendigkeit dieser Subgruppenanalyse und den Einfluss der Kieferrelation auf die Ergebnisse.

Im Berichtsplan fehlt es dann aber an Subgruppenanalysen zu Placeboschienen und inaktiven Schienen in Bezug auf alle übrigen untersuchten Endpunkte zu Frage eins. Auch fehlt es im Übrigen an weiteren, die Kieferrelation betreffenden Subgruppenanalysen

Empfehlung: Die DGZS hält es für geboten, weitere Subgruppenanalysen zur Kieferrelation (Bissperrungs- und Protrusionsgrad) im Berichtsplan mit aufzunehmen.

B) Struktur- und Prozessqualität

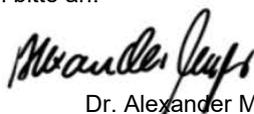
Im Berichtsplan findet sich ausschließlich eine Bewertung der Ergebnisqualität. Es fehlt an einer Bewertung zur Struktur- und Prozessqualität. Damit bleibt unklar, unter welchen Voraussetzungen der Struktur- und Prozessqualität das Fazit des Berichtsplans (Seite IV und V) erreicht wurde oder ob dieses Fazit durch Optimierung der Struktur- und Prozessqualität positiv beeinflusst werden könnte.

Empfehlung: Die DGZS regt zur Klärung dieses Sachverhaltes im Berichtsplan eine Bewertung zur Struktur- und Prozessqualität der Therapie mit UPS an.

Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an:



Dr. Dr. Jörg Schlieper, M.Sc.
(Mitglied Vorstand DGZS)



Dr. Alexander Meyer
(2. Vorsitzender DGZS)

Vom Vorstand der DGZS genehmigt am 19.11.2019

**A.1.6 – Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V.
(MDS)**

Autorinnen und Autoren

- Eikermann, Michaela
- Gehrman, Ulrich
- Janatzek, Sandra
- Lipperheide, Kerstin

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N18-03

Titel: Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Dr. Lipperheide, Kerstin; Bereich Evidenzbasierte Medizin
Dr. Janatzek, Sandra; Teamleiterin Bereich Evidenzbasierte Medizin
Dipl. Stat. Ulrich Gehrman; Bereich Evidenzbasierte Medizin
Dr. Eikermann, Michaela; Bereichsleiterin Evidenzbasierte Medizin
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V.
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<p>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
<p>4.2.4.2 Ergebnisse zur Tagesschläfrigkeit, Subgruppenanalyse bezüglich der Vergleichsintervention (S. 14/15)</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Für die Analyse der Subgruppe UPS versus keine Behandlung bezüglich der Tageschläfrigkeit (ESS) wird im Vorbericht folgendes Vorgehen beschrieben: Aufgrund bedeutsamer Heterogenität erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse. Die Effektschätzer aller Studien dieser Subgruppe zeigten in dieselbe Richtung, zugunsten der UPS. Der Anteil der Studien mit statistisch signifikantem Effekt entsprach 48,9 % des Gesamtgewichts (das geforderte Minimum für gleichgerichtete Effekte ist laut aktuell gültigem Methodenpapier Version 5.0 des IQWiG [1] 50 %). Da in 2 Studien mit mehr als 2 Behandlungsarmen (Bloch 2000 und TOMADO) jeweils 2 Studienarme für die Interventionsgruppe relevant waren, wurden als Sensitivitätsanalyse bei den beiden Studien zusätzlich die Ergebnisse zur jeweils anderen Schiene zur Gesamtauswertung herangezogen. Hier ergab sich dann für einen Anteil von 61,3 % des Gesamtgewichts der Studien ein statistisch signifikanter und zugleich klinisch relevanter Effekt, es lagen somit gleichgerichtete Effekte vor. Da jedoch das Prädiktionsintervall den Nulleffekt überdeckte und nicht alle Studien statistisch signifikante Ergebnisse derselben Effektrichtung aufwiesen, lagen nur mäßig gleichgerichtete Effekte vor. Somit konnte für den Endpunkt Tagesschläfrigkeit, untersucht mittels ESS, ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der UPS im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Erst durch die zusätzliche Hinzunahme der Ergebnisse zum Vergleich der zweiten UPS versus keine Behandlung aus den beiden Studien Bloch und TOMADO wurde ein Gewicht über 50 % erreicht. Da beide Studien ein Cross-over-Design aufweisen, bedeutet diese Hinzunahme, dass die komplette Studienpopulation zweimal berücksichtigt wurde, einmal für den Vergleich der ersten UPS versus keine Behandlung und einmal für den Vergleich der zweiten UPS versus keine Behandlung. Es stellt sich die Frage, ob dieses Vorgehen nicht im Sinne einer eingeschränkten Robustheit des ermittelten Anhaltspunktes adressiert werden müsste. Möglicherweise wäre sogar eine Herabstufung der Aussagesicherheit adäquat.</p> <p>In die Analyse der Tagesschläfrigkeit in der Subgruppe UPS versus keine Behandlung gehen offensichtlich auch Cross-over-Studien ein, die die Abhängigkeitsstruktur der Daten nicht oder nicht adäquat berücksichtigt haben. Es fällt auf, dass keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden, um die möglichen Auswirkungen dieses Vorgehens zu untersuchen. Hingegen wurden solche Sensitivitätsanalysen beim Vergleich von UPS versus PAP-Therapie hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit durchgeführt. Diese Inkonsistenz ist für uns nicht nachvollziehbar. Vielmehr erscheint es uns erforderlich, auch beim Vergleich UPS versus keine Behandlung geeignete (Sensitivitäts)analysen (siehe unten) durchzuführen. Auf deren Grundlage könnte dann auch entschieden werden, ob die in einigen Cross-over-Studien fehlende oder inadäquate Berücksichtigung der Abhängigkeitsstruktur eine Herabstufung der Aussagesicherheit erforderlich macht. Beim Vergleich UPS versus PAP-Therapie wurde eine solche Herabstufung vorgenommen.</p>
<p>4.3.4.2 Ergebnisse zur Tagesschläfrigkeit, Prüfung auf Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie bezüglich ESS, Sensitivitätsanalysen zur Prüfung auf Nichtunterlegenheit bezüglich ESS (S. 32-34) sowie A3.3.2.2 Endpunkt Tagesschläfrigkeit,</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für die Prüfung der Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie bezüglich ESS wird im Vorbericht folgendes Vorgehen beschrieben:</p> <p>In der Hauptanalyse auf Nichtunterlegenheit hinsichtlich des Leitsymptoms Tagesschläfrigkeit zeigte sich die UPS der PAP-Therapie nicht unterlegen. Viele der eingeschlossenen Studien besaßen dabei ein Cross-over-Design, aber eine Reihe davon hatte die Abhängigkeitsstruktur der Daten bei den Analysen nicht berücksichtigt, wobei in der Hauptanalyse die Ergebnisse so übernommen wurden, wie sie in den Studien berichtet worden sind.</p> <p>Um die möglichen Auswirkungen der Nichtberücksichtigung oder nicht adäquaten Berücksichtigung der Abhängigkeitsstruktur unter</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Ergebnisse zur Tagesschläfrigkeit- ESS (S. 210-215)	<p>verschiedenen Annahmen zu prüfen, wurden für die Tagesschläfrigkeit 2 Sensitivitätsanalysen mit entgegengesetzten Szenarien bezüglich der Berücksichtigung der Abhängigkeitsstruktur durchgeführt: Bei der ersten Sensitivitätsanalyse wurden die Ergebnisse der Studien, in denen die Abhängigkeit der Daten nicht berücksichtigt wurde, mittels einer Korrektur der Varianz adjustiert. Dazu wurden aus den Studien, in denen die Abhängigkeit korrekt berücksichtigt wurde, die Korrelationen geschätzt und die maximale Korrelation wurde zur Korrektur genutzt. In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurde für alle Studien angenommen, dass es keine Abhängigkeit innerhalb der Studie gäbe. Folglich wurden auch die Cross-over-Studien, in deren Auswertungen Abhängigkeiten berücksichtigt wurden, so behandelt, als wäre diese nicht vorhanden.</p> <p>In einer der Sensitivitätsanalysen wurde die Nichtunterlegenheitsgrenze knapp überschritten. Die andere Sensitivitätsanalyse ließ aufgrund von Heterogenität der Daten keine Aussage zur Nichtunterlegenheit zu. Die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse konnte damit durch Sensitivitätsanalysen nicht bestätigt werden, sodass die Aussagesicherheit der Nutzenaussage von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt für eine Nichtunterlegenheit herabgestuft wurde.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Berechnungen (betrifft Haupt- und Sensitivitätsanalysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Metaanalysen im Vorbericht wurden über standardisierte Mittelwertsdifferenzen (SMD) durchgeführt. Bei dieser Vorgehensweise ist zu beachten, dass in zwei Studien (Aarab 2011 und El-Solh 2017) nur Streuungsmaße über Vorher-Nachher-Differenzen verfügbar sind. Die SMD-Standardisierung sollte jedoch für alle Studien über Standardabweichungen (SD) erfolgen, die sich auf dasselbe beziehen. S. Cochrane-Handbuch [2], Kap. 10.5.2: "In contrast, post-intervention value and change scores should not in principle be combined using standard meta-analysis approaches when the effect measure is an SMD. This is because the SDs used in the standardization reflect different things." Möglicherweise ist das Problem hier nicht so gravierend, da die SDs der Vorher-Nachher-Vergleiche in einem ähnlichen Wertebereich zu liegen scheinen wie die SDs der Endwerte in den anderen Studien. Eine diesbezügliche Begründung für die metaanalytische Zusammenfassbarkeit aller Studien unter

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Berücksichtigung der im Cochrane-Handbuch angesprochenen Problematik wäre wünschenswert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein größeres Problem der SMDs ergibt sich im Zusammenhang mit dem Crossover-Design. Die SMDs sollten hier mittels der “within-subject plus between-subject-variance” standardisiert werden. Das ist die Varianz der Einzelwerte, nicht der Crossover-Differenzen, und auch sonst keine reine Within-Subject-Variance aus einem statistischen Modell. Ideal wäre die gepoolte Varianz aus den 4 Einzelvarianzen bezüglich Behandlung/Periode, da dies mögliche Periodenunterschiede für die Varianzschätzung berücksichtigen würde [3]. Da diese 4 Einzelvarianzen jedoch oft nicht berichtet sind, kann auch die gepoolte Varianz aus den beiden Einzelvarianzen der Behandlungen verwendet werden. Z.B. Cochrane Handbuch [2], Kap. 23.2.7.2: “The most appropriate standardized mean difference (SMD) from a crossover trial divides the mean difference by the standard deviation of measurements (and not by the standard deviation of the differences).” Es gibt zwar auch Formeln, die nach einer Within-Subject-Variance standardisieren, aber von diesen wird besonders dann abgeraten, wenn man Parallel- und Crossover-Studien in einer Metaanalyse poolen will [3][4]. <p>Der Hauptvorteil der empfohlenen Standardisierung mittels der Varianz der Einzelwerte ist, dass die Punktschätzer für die SMDs je Studie immer gleich sind, unabhängig von der angenommenen Korrelation. Lediglich die SEs und Konfidenzintervalle ändern sich dann mit veränderten Korrelationsannahmen. In den dargestellten Metaanalysen sind jedoch bereits die Punktschätzer bei geänderter Korrelationsannahme unterschiedlich, so dass hier offenbar anders standardisiert wurde als in der genannten Literatur empfohlen. Eine entsprechend angepasste Analyse, z.B. mit der im Cochrane-Handbuch primär empfohlenen Standardisierung, wäre wünschenswert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine ergänzende Frage für den Fall, dass noch modifizierte Analysen gerechnet werden: Selbst berechnete SMD-Punktschätzer ergaben für die Studie von El-Solh 2017 einen Wert von -0,21. Dieser Wert trat allerdings in keiner der dargestellten Metaanalysen auf. Könnte dies daran liegen, dass bei der Schätzung der Standardabweichung (hochgerechnet aus den angegebenen Konfidenzintervallen) die Anzahl der randomisierten Patienten (42) verwendet wurde statt der Anzahl der beobachteten (35)? Vermutlich richtig wäre jedoch die Verwendung der 35, da die Konfidenzintervalle auf diesen 35 Patienten basieren.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Zusammenschau der Hauptanalyse und der beiden Sensitivitätsanalysen <p>Es stellt sich die Frage nach der Gewichtung der drei dargestellten Analysen. Bei der zweiten Sensitivitätsanalyse ist nicht nachvollziehbar, warum in ihr die berichtete Abhängigkeit aus drei Crossover-Studien nicht berücksichtigt wird. Mit Berücksichtigung der Abhängigkeit für diese drei Studien wäre sie jedoch identisch mit der Hauptanalyse, so dass es aus unserer Sicht insgesamt keine Rationale für die zweite Sensitivitätsanalyse gibt. Es bleiben also die Haupt- und erste Sensitivitätsanalyse: Sie unterscheiden sich durch die angenommenen Korrelationen in den Crossover-Studien, welche keine Daten zur Abhängigkeit berichtet haben: Keine Korrelation in der Haupt-, Korrelation 0,85 (die höchste vorkommende berichtete Korrelation) in der ersten Sensitivitätsanalyse. Die Annahme keiner Korrelation (somit 0) erscheint extrem, da sie im Gegensatz zu 0,85 außerhalb des Wertebereichs der berichteten Korrelationen liegt. Daher ist nicht nachvollziehbar, wieso diese Annahme als Hauptanalyse gewählt wurde. Die erste Sensitivitätsanalyse sollte das größere Gewicht haben. Eine weitere (bisher nicht durchgeführte) Analyse mit gleichem Gewicht könnte auf der kleinsten berichteten Korrelation basieren. Mit der derzeitigen ersten Sensitivitäts- und dieser weiteren Analyse hätte man eine realistischere Spanne über die möglichen Korrelationen als in der derzeitigen Hauptanalyse. Des Weiteren wäre eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse wünschenswert, welche die Crossover-Studien ausschließt, die keine Angaben über die Abhängigkeit gemacht haben.</p>
A2.3.4 Prüfung auf Nichtunterlegenheit, Grenze für Hedges' g (Methodik S. 60) sowie 4.3.4.2 Ergebnisse zur Tagesschläfrigkeit, Prüfung auf Nichtunterlegenheit der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie bezüglich ESS (S. 32-33)	<u>Anmerkung:</u> Im Vorbericht sollte die Nichtunterlegenheit beim Endpunkt Tagesschläfrigkeit unter anderem mittels der Epworth Sleepiness Scale (ESS) unter Anwendung einer adäquaten Nichtunterlegenheitsgrenze, falls diese identifiziert werden kann, geprüft werden. Falls keine adäquate Schwelle identifiziert werden kann oder falls mehrere Instrumente beziehungsweise Scores metaanalytisch zusammengefasst werden sollen, könne die Nichtunterlegenheit mittels Hedges' g untersucht werden, hierbei diene 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. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Im Vorbericht wurde die Nichtunterlegenheit bezüglich ESS schließlich mittels Hedges' g mit einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,25 untersucht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der konkrete Wert von 0,25 als Nichtunterlegenheitsgrenze kann, wie im Vorbericht erwähnt, nur orientierend sein und ist als eher liberal anzusehen. Dies spiegelt sich in der in diesem Kontext im Vorbericht genannten Referenz von Lange & Freitag [5] wieder. Im Abschlussbericht sowie assoziiertem Berichtsplan zu nichtmedikamentösen lokalen Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (Abschlussbericht Auftrag N04-01 Version 1.0 Stand: 02.06.2008, Berichtsplan Auftrag N04-01 Version 2.0 Stand: 10.09.2007 [beide 6]), in dem das IQWiG auch eine Nichtunterlegenheitsfragestellung untersucht hat, heißt es zur gewählten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,25 Standardabweichungen: „Eine Grenze von 0,25 Standardabweichungen kann dabei als durchaus liberal und nicht unangemessen stringent angesehen werden.“ (Seite 438 des Abschlussberichts) und: „Stattdessen schlagen sie abgesehen von schweren Endpunkten wie Mortalität, eine Irrelevanzgrenze von 0,25 Standardabweichungen (entspricht umgerechnet einem Odds Ratio von etwa 1,5) vor. Diese Grenze kann als halbwegs liberal angesehen werden, da nach Cohen [22] bereits eine Mittelwertsdifferenz von 0,2 Standardabweichungen einen kleinen Unterschied darstellt.“ (Seite 8 des Berichtsplans). <p>All diese Überlegungen sollten in unseren Augen bei der Interpretation der Ergebnisse zur Nichtunterlegenheit im Vorbericht zur Unterkieferprotrusionsschiene adressiert und einbezogen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine inhaltliche Begründung der im Vorbericht gewählten Nichtunterlegenheitsgrenze wäre wünschenswert, da die Festlegung einer solchen Grenze mit weitreichenden Konsequenzen verbunden ist (siehe Lange & Freitag [5] „...because the irrelevance margin has – as part of the statistical hypothesis and test procedure – the same fundamental meaning as the significance level.“). <p>Eine Begründung für die gewählte Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,25 wäre auch von daher von besonderem Interesse als Nichtunterlegenheitsgrenzen üblicherweise kleiner sind als Grenzen für eine klinische Relevanz. Zur Bewertung der klinischen Relevanz wird im Vorbericht zur Unterkieferprotrusionsschiene (S. 52) in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier [1] (S. 184) die Schwelle von 0,2 (Hedges' g) verwendet.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses (S.45), A2.3.4 Prüfung auf Nichtunterlegenheit (S. 60)	<p><u>Anmerkung:</u> Für den Vergleich der UPS mit der PAP-Therapie wurde hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit ein Anhaltspunkt für eine Nichtunterlegenheit festgestellt. Zugleich zeigte sich hinsichtlich der anderen patientenrelevanten Endpunkte kein relevanter Nachteil der UPS gegenüber der PAP-Therapie. Im Vorbericht ist dargelegt, dass damit von einer Nichtunterlegenheit der UPS gegenüber der PAP-Therapie hinsichtlich des Leitsymptoms Tagesschläfrigkeit ausgegangen werden kann.</p> <p>Dies ist in Übereinstimmung mit dem im Methodik-Teil beschriebenen Vorgehen: „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.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für die Bewertung der UPS im Vergleich zur PAP-Therapie ist es nach unserer Einschätzung nicht ausreichend, eine Nichtunterlegenheit bezüglich der Tagesschläfrigkeit festzustellen. Vielmehr ist es erforderlich, gleichzeitig ausschließen zu können, dass die UPS der PAP-Therapie hinsichtlich zentraler anderer patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte, unterlegen ist. Dafür ist ein Nachweis der Nichtunterlegenheit der UPS gegenüber der PAP-Therapie hinsichtlich dieser Endpunkte erforderlich. Zu kardiovaskulären Endpunkten liegen jedoch keine Daten vor.</p> <p>Es wäre wünschenswert, hierauf an den entsprechenden Stellen des Vorberichtes, auch im Abschnitt „Kernaussage“, hinzuweisen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

- [1] IQWiG: Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017 (<https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, letzter Zugriff am 18.11.2019)
- [2] Higgins J et al: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6, 2019. (<https://training.cochrane.org/handbook/current>, letzter Zugriff am 18.11.2019)

- [3] Curtin F et al: Meta-analysis combining parallel and cross-over clinical trials. I: Continuous outcomes. *Statistics in Medicine* 2002; 21: 2131-2144.
- [4] Kitchenham B et al: Corrections to effect size variances for continuous outcomes of crossover clinical trials (Letter to the Editor). *Statistics in Medicine* 2018; 37: 320-323.
- [5] Lange S, Freitag G. Special invited papers section: therapeutic equivalence; clinical issues and statistical methodology in noninferiority trials. *Biom J* 2005; 47(1): 12-27.
- [6] <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/n-projekte/n04-01-nichtmedikamentoese-lokale-verfahren-zur-behandlung-der-benignen-prostatahyperplasie.1200.html> (letzter Zugriff am 19.11.2019)

A.1.7 – ResMed Germany Inc.

Autorinnen und Autoren

- Mertsch, Sabine

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N18-03

Titel: Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Market Access Managerin Sabine Mertsch
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: ResMed Germany Inc
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
4.3.4.12, S. 42	<p><u>Anmerkung:</u> Inzwischen ist die Studie "Clinical and Cost-Effectiveness of a Mandibular Advancement Device Versus Continuous Positive Airway Pressure in Moderate Obstructive Sleep Apnea" im Journal of Clinical Sleep Medicine 2019 veröffentlicht (Oktober 2019). Sie zeigt in Tabelle 4 signifikante Verbesserungen in der FOSQ Gesamtpunktzahl in der ITT-Analyse bei 85 Patienten sowohl für MAD als auch CPAP.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Da inzwischen die Veröffentlichung vorliegt, sollten die Resultate mit einbezogen werden.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. de Vries, G.E., 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): p. 1477-1485.