Onderzoek naar het effect van behandeling met CPAP of MRA bij asymptomatische OSA patiënten met comorbiditeit op uitkomsten gerelateerd aan de comorbiditeit

Deel 1. Analyse richtlijnen
30 april 2019

Cochrane Netherlands

Auteurs: Rob Scholten en Lotty Hooft

Auteurs

- Prof. dr. R.J.P.M. Scholten
- Dr. L. Hooft

Cochrane Netherlands en het Julius Centrum, UMC Utrecht

Adviseurs

- Dr. S. van Doorn, huisarts, Julius Centrum / praktiserend huisarts
- E.J. Japenga, longarts, Haaglanden Medisch Centrum, ‘s Gravenhage
- Dr. H.J. Reesink, longarts, OLVG, Amsterdam
- P.R. Schiphof, neuroloog en klinisch neurofysioloog, Bernhoven, Uden

Contactgegevens

Prof. dr. Rob J.P.M. Scholten
Cochrane Netherlands / Julius Centrum
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Huispostnummer Str. 6.131
Postbus 85500
3508 GA Utrecht
T: 088 755 9301
E: cochrane@umcutrecht.nl
W: www.cochrane.nl

Disclaimer: The views and opinions expressed in this document are those of the authors and do not necessarily reflect those of The Cochrane Collaboration.

Lijst met gebruikte afkortingen

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ACP	American College of Physicians
AHI	Apnea–Hypopnea Index
BMI	Body Mass Index
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CVA	Cerebrovasculair accident
DBP	Diastolic Blood Pressure (diastolische bloeddruk)
ESS	Epworth Sleepiness Scale
HbA1c	Hemoglobine A1c
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
LVEF	Left Ventricle Ejection Fraction
MAP	Mean Arterial Pressure (gemiddelde arteriële bloeddruk)
MID	Minimally Important Difference
MRA	Mandibulair Repositie Apparaat
NAION	Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVKNO	Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het hoofd-halsgebied (NVKNO)
OSA	Obstructive Sleep Apnea
ODI	Oxygen Desaturation Index
PAP	Positive Airway Pressure
PSG	Polysomnography
RCT	Randomised Controlled Trial
SBP	Systolic Blood Pressure (systolische bloeddruk)
SD	Standard Deviation

Cochrane Netherlands

Inhoudsopgave

1 Inleiding 1

2 Vraagstellingen 1

3 Methoden 2

4 Resultaten 3

4.1 Selectie van richtlijnen 3

4.2 AGREE-II beoordelingen van de geselecteerde richtlijnen 3

4.3 Gebruikte definities in de geselecteerde richtlijnen 5

4.4 Toegepaste methoden in de geselecteerde richtlijnen 7

4.5 Grenzen voor klinische relevantie 9

4.6 Vergelijking van de aanbevelingen betreffende de behandeling van OSA patiënten met comorbiditeit op uitkomsten gerelateerd aan de comorbiditeit in de geselecteerde richtlijnen 10

4.6.1 Aanbevelingen en onderbouwing 10

4.6.2 Overeenkomsten en verschillen 18

5 Samenvatting en conclusies 22

Referenties 25

Bijlagen 29

Bijlage 1. Items en domeinen van het AGREE-II instrument (Nederlandse versie) 30

Bijlage 2. Individuele AGREE-II beoordelingen en domeinscores 31

Bijlage 3. In de geselecteerde richtlijnen gebruikte definities voor OSA met de daarop gebaseerde referenties 32

Bijlage 4. Toegepaste methoden in de geselecteerde richtlijnen 35

Bijlage 5. Wetenschappelijke onderbouwing en niveau van bewijs van de aanbevelingen betreffende behandeling met CPAP of een MRA bij asymptomatische OSA patiënten met comorbiditeit in de geselecteerde richtlijnen 37

Bijlage 6. Vergelijking van de aanbevelingen en de onderbouwing daarvan voor behandeling met CPAP of een MRA van asymptomatische OSA patiënten met comorbiditeit in de geselecteerde richtlijnen. 49

1 Inleiding

In het kader van het programma Zinnige Zorg licht het Zorginstituut Nederland de zorg die uit het verzekerde basispakket wordt vergoed, systematisch door met als uiteindelijke doel te beoordelen of de diagnostiek en de therapeutische interventies die binnen het basispakket Zorg vallen, op een patiëntgerichte, effectieve en doelmatige manier worden ingezet.[1]

Een van de onderwerpen die in het kader van het programma Zinnige Zorg aan bod komen, is behandeling van asymptomatische patiënten met obstructieve slaap apneu (OSA) én verschillende typen comorbiditeit. Voor het onderzoek betreffende deze behandelingen worden twee hoofdvragen onderscheiden: 1. De analyse van richtlijnen en 2. Het uitvoeren van systematische reviews. Het onderhavige rapport betreft deel 1: analyse van richtlijnen.

2 Vraagstellingen

Het Zorginstituut formuleerde voor dit onderdeel de volgende vraagstellingen:

1. Beoordeel de NVALT richtlijn 2018 en de twee meest relevante internationale richtlijnen (in overleg met het Zorginstituut, waarschijnlijk de ACP en AASM richtlijnen) met AGREE en inventariseer welke aanbevelingen worden gedaan over het wel of niet behandelen van asymptomatische OSA patiënten met een comorbiditeit.
2. Hoe worden deze aanbevelingen wetenschappelijk onderbouwd?
3. Welke verbetering (in termen van uitkomsten) op de comorbiditeit worden verwacht (klinische relevantie)?
4. Beschrijf de overeenkomsten en verschillen en correleer deze aan de in de richtlijn gegeven (wetenschappelijke) onderbouwing en overige argumentatie.
5. Relateer dit aan de gehanteerde definitie van OSA in de richtlijn (met ook weer de onderbouwing van de definitie).

[1] https://www.zorginstituutnederland.nl/pakket/lopende+dossiers/programma+zinnige+zorg

3 Methoden

De opdrachtgever selecteerde drie richtlijnen voor de richtlijnanalyse. Alle geselecteerde richtlijnen werden door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar beoordeeld met behulp van de Nederlandse versie van het AGREE-II instrument (AGREE 2009). De items waarop de beoordelingen twee of meer punten afweken, werden onderling besproken en waar nodig aangepast. Daar waar online meer informatie beschikbaar was dan in het document van de richtlijn zelf, is de aanvullende informatie ook meegenomen in de beoordeling. Een overzicht van de items en domeinen van AGREE-II kan gevonden worden in Bijlage 1.

Van iedere richtlijn werden de voor OSA gebruikte definities en alle aanbevelingen betreffende de behandeling met CPAP of een MRA bij patiënten met comorbiditeit geëxtraheerd met de daarbij horende wetenschappelijke onderbouwing (zo mogelijk in de vorm van letterlijke citaten), niveau van bewijs en sterkte van de aanbeveling. Deze gegevens werden gecontroleerd door een tweede onderzoeker.

De focus lag op de door het Zorginstituut voorgestelde comorbiditeiten (diabetes mellitus type 2, atriumfibrilleren, hypertensie, coronaire hartziekten, cerebrovasculair accident (CVA), hartfalen, *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy* (NAION) en glaucoom). Daarnaast werden alle andere comorbiditeiten beschouwd, die tenminste in één van de drie geselecteerde richtlijnen aan de orde kwamen.

Ook werd in de richtlijnen nagegaan, of voor de verschillende uitkomstmaten grenzen voor klinische relevantie werden gedefinieerd.
Tenslotte werden de aanbevelingen en wetenschappelijke onderbouwingen betreffende de behandeling met CPAP of een MRA bij patiënten met comorbiditeit, zoals gedaan in de geselecteerde richtlijnen, met elkaar vergeleken.

4 Resultaten

4.1 Selectie van richtlijnen

Voor de richtlijnanalyse werden door de opdrachtgever de volgende drie richtlijnen geselecteerd:

- Obstructief slaapapneu (OSA) bij volwassenen van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) en de Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het hoofd-halsgebied (NVKNO) (NVALT-NVKNO 2018)
- Management of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians (ACP 2013)
- Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline (AASM 2019)

De eerste richtlijn (NVALT-NVKNO 2018) betreft diagnostiek en behandeling van patiënten met OSA en is tot stand gekomen onder auspiciën van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose en de Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het hoofd-halsgebied (NVKNO).

De tweede richtlijn (ACP 2013) betreft de behandeling van OSA en is opgesteld door *American College of Physicians* (ACP).

De derde richtlijn (AASM 2019) betreft eveneens de behandeling van OSA. Deze richtlijn werd opgesteld door *de American Academy of Sleep Medicine* (AASM) en is zeer recent geactualiseerd.

De twee Amerikaanse richtlijnen worden vergezeld van uitgebreide documenten, die de onderliggende systematische reviews rapporteren: Qaseem 2010 en Balk 2011 behoren bij ACP 2013 en Patil 2019b bij AASM 2019. Deze documenten werden meegenomen in de analysen.

4.2 AGREE-II beoordelingen van de geselecteerde richtlijnen

In Tabel 1 staat een samenvatting van de domeinscores en een oordeel over de algemene kwaliteit van de drie geselecteerde richtlijnen op basis van AGREE-II. Op een schaal van 1 (laagst mogelijke algemene kwaliteit) tot 7 (hoogst mogelijke kwaliteit) scoorde de NVALT-NVKNO-richtlijn uit 2018 5 punten, ACP uit 2013 4 punten en de AASM richtlijn uit 2019 6 punten.

Tabel 1. Overzicht domeinscores van de onderzochte richtlijnen betreffende OSA (groene cel: hoogste score; rode cel: laagste score)

Overzicht domeinscores per richtlijn	NVALT-NVKNO 2018	ACP (Qaseem 2013)	AASM (Patil 2019a)
Domein 1: Onderwerp en doel	69%	89%	92%
Domein 2: Betrokkenheid van belanghebbenden	78%	42%	58%
Domein 3: Methodologie	60%	67%	74%
Domein 4: Helderheid en presentatie	64%	83%	100%
Domein 5: Toepassing	29%	4%	38%
Domein 6: Onafhankelijkheid opstellers	96%	100%	79%
Algemene kwaliteit (1 = laagste, 7 = hoogste)	5	4	6

Een overzicht van de individuele beoordelingen (uitgesplitst per AGREE-II item) staat in Bijlage 2.

De NVALT-NVKNO-richtlijn uit 2018 (NVALT-NVKNO 2018) scoort uitstekend op de domeinen 2 en 6. Voor domein 2 (Betrokkenheid van belanghebbenden) werd de hoogste score behaald van alle richtlijnen (78%): de richtlijnwerkgroep bestond uit leden van de relevante beroepsgroepen (item 4) en de beoogde gebruikers van de richtlijn zijn duidelijk genoemd (item 6). Alleen het perspectief en de voorkeuren van de doelpopulatie zijn naar onze mening slechts in algemene zin beschreven (item 5). Voor domein 6 (Onafhankelijkheid opstellers) werd net als bij de andere twee richtlijnen een zeer hoge score behaald (96%): de opvattingen van de financierende instantie (Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten; SKMS) lijkt geen invloed te hebben gehad op de inhoud van de richtlijn (item 22) en mogelijke conflicterende belangen van de leden van de richtlijnwerkgroep zijn uitgebreid vastgelegd en besproken (item 23).
Redelijke scores werden behaald voor de domeinen 1 (69%), 3 (60%) en 4 (64%), maar deze scores waren de laagste van alle richtlijnen. Voor domein 1 (Onderwerp en doel) scoorde de richtlijn zeer goed op de items 1 (Doel van de richtlijn specifiek beschreven) en 2 (Richtlijnvragen specifiek beschreven) en matig op item 3 (Specifieke beschrijving van de populatie waarop de richtlijn van toepassing is). Voor domein 3 (Methodologie) scoorde de richtlijn laag op de items 7 (gebruik van systematische methoden voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal) en 13 (De richtlijn is voor publicatie door externe experts beoordeeld). Voor domein 4 Helderheid en presentatie (64%) scoort de NVALT-NVKNO-richtlijn goed. De richtlijn is echter modulair opgebouwd en wellicht daarom is geen overzicht van alle kernaanbevelingen opgenomen (item 17).
De NVALT-NVKNO-richtlijn schiet – net als de andere twee richtlijnen – ernstig tekort waar het gaat om domein 5 (Toepassing van de richtlijn) met 29%. Dit betreft alle items van dit domein, behalve item 18 (De richtlijn beschrijft de bevorderende en belemmerende factoren bij het toepassen van de richtlijn). Ook werd maar één indicator gepresenteerd die zou moeten toetsen of de richtlijn gevolgd wordt (item 21).

De ACP-richtlijn (Qaseem 2013) scoort uitstekend op de domeinen 1 (Onderwerp en doel, 89%), 4 (Helderheid en presentatie, 83%) en 6 (Onafhankelijkheid opstellers, 100%).
De ACP-richtlijn scoort redelijk op domein 3 (Methodologie, 67%). Voor dit domein werden relatief lage scores toegekend aan de items 7 (er is gezocht in twee databases en alleen naar Engelstalige literatuur), 9 (weinig reflectie op de sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijs), 11 (alleen bijwerkingen en risico's overwogen bij het opstellen van de aanbevelingen, maar niet gezondheidswinst) en 14 (standaardprocedure voor herziening van de richtlijn: iedere vijf jaar).
Het domein 2 (Betrokkenheid van belanghebbenden) scoort laag met 42%. Dot komt doordat de werkgroep voornamelijk uit slaapexperts bestond (item 4) en het perspectief en de voorkeuren van de doelpopulatie niet zijn nagegaan (item 5).
Het domein 5 (Toepassing) scoort erg laag (4%) door het (bijna) volledig ontbreken van informatie over de items 18 (Beschrijving van de bevorderende en belemmerende factoren bij het toepassen van de richtlijn), 19 (advies en hulpmiddelen voor toepassing van de aanbevelingen in de praktijk), 20 (mogelijke implicaties van het toepassingen van de aanbevelingen voor de kosten en benodigde middelen zijn overwogen) en 21 (criteria om te toetsen of de richtlijn wordt gevolgd).

Van alle richtlijnen behaalde de AASM-richtlijn (Patil 2019a) de hoogste scores op alle domeinen, behalve op domein 2 (Betrokkenheid van belanghebbenden) en 6 (Onafhankelijkheid opstellers).
Voor de domeinen 1 (Onderwerp en doel) en 4 (Helderheid en presentatie) werden (bijna) maximale scores behaald van respectievelijk 92% en 100%.

De richtlijn scoorde zeer goed (74%) op domein 3 (Methodologie). De volgende items van dit domein scoorden lager: 11 (Gezondheidswinst, bijwerkingen en risico's zijn overwogen bij het opstellen van de aanbevelingen), 13 (De richtlijn is voor publicatie door externe experts beoordeeld) en 14 (Procedure voor herziening van de richtlijn is gemeld).
De score voor domein 2 (Betrokkenheid van belanghebbenden) scoorde redelijk en bedroeg 58%, doordat de werkgroep louter uit slaapexperts bestond (item 4), patiënten niet echt betrokken leken te zijn bij het bepalen van het perspectief en de voorkeuren van de doelpopulatie (item 5) en de beoogde gebruikers van de richtlijn niet duidelijk werden genoemd (item 6).
Het domein Toepassing scoort weliswaar het hoogste van alle richtlijnen, maar de domeinscore is erg laag (38%), vooral door lage scores op de items 20 (mogelijke implicaties van het toepassen van de aanbevelingen komen nauwelijks aan de orde) en 21 (criteria om te toetsen of de richtlijn wordt gevolgd worden niet vermeld).
Domein 6 (Onafhankelijkheid opstellers) tenslotte, scoorde weliswaar het laagste van alle richtlijnen, maar behaalde een redelijke score van 79%. Een lagere score werd toegekend aan item 22 (De opvattingen van de financierende instantie hebben geen invloed gehad op de inhoud v/d richtlijn), omdat de AASM deze richtlijn zelf sponsorde en beoordeelde.

AGREE-II vraagt de beoordelaars of zij de richtlijn voor gebruik in de praktijk zouden aanbevelen. Hoewel alle richtlijnen slecht scoren op het domein Toepassing, bevelen beide beoordelaars alle richtlijnen aan voor gebruik in de praktijk, maar met aanpassingen. Deze aanpassingen betreffen de eerder beschreven domeinitems, waarop de respectieve richtlijnen minder hoge scores hadden. Voor de NVALT-NVKNO-richtlijn zijn dit de items 3 van domein 1 en de items 7, 13 en 14 van domein 3. De ACP-richtlijn dient meer aandacht te besteden aan domein 2 (alle items, maar met name item 5) en de items 7, 9, 11 en 14 van domein 3 en de AASM-richtlijn aan domein 2 (alle items) en domein 3 (met name de items 11, 13 en 14), Het domein Toepassing verdient meer aandacht in alle richtlijnen.

4.3 Gebruikte definities in de geselecteerde richtlijnen

Definitie van OSA

De volledige in de richtlijnen gebruikte definities staan samengevat in Bijlage 3.

NVALT-NVKNO 2018
In de (modulaire) NVALT-NVKNO-richtlijn uit 2018 wordt uitgebreid aandacht besteed aan de definitie van OSA(S) en wordt de volgende aanbeveling gegeven: "Houd het afkappunt AHI ≥5 met symptomen of comorbiditeit als diagnostisch criterium aan voor klinisch relevant OSA".

NVALT-NVKNO 2018 maakt duidelijk onderscheid tussen OSA (obstructieve slaapapneu) en OSAS (obstructieveslaapapneusyndroom). OSA wordt gedefinieerd als een AHI ≥5. OSAS wordt gebruikt voor de situatie, waarin de klachten en/of comorbiditeit *oorzakelijk* gerelateerd zijn aan OSA. Verbetering van symptomen / comorbiditeit onder therapie zijn een belangrijk element in deze syndroomdefinitie. Kunnen de klachten verklaard worden door een andere slaapstoornis, een andere ziekte, gebruik van medicijnen, alcohol of drugs, dan spreekt de richtlijnwerkgroep niet van OSAS. Ook als er geen klachten of comorbiditeit zijn, spreekt men niet van OSAS. Daarnaast worden verschillende vormen van OSA gedefinieerd, waaronder 'Klinisch relevant OSA': "OSA met symptomen en/of comorbiditeit die veroorzaakt kunnen zijn door deze stoornis".

De NVALT-NVKNO-richtlijn uit 2018 verwijst indirect naar de derde editie van de International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) van de AASM (American Academy of Sleep Medicine 2014),

maar in de module 'Definitie van obstructief slaapapneu (OSA)' van de NVALT-NVKNO-richtlijn wordt deze wereldwijd toegepaste definitie bekritiseerd, omdat deze volgens de richtlijnwerkgroep niet op wetenschappelijk bewijs berust en voor praktische doeleinden conceptueel ontoereikend is (zie ook bijlage 3). De richtlijnwerkgroep wijst met name op het feit, dat bij de minder ernstige vorm (AHI <15) symptomen zijn vereist voor de diagnose van OSA, terwijl dit voor de meer ernstige vorm (AHI ≥15) niet het geval is, waardoor het resultaat van de polysomnografie (PSG) als diagnostische test wordt verstrengeld met de geassocieerde symptomen. Tevens wordt volgens de richtlijnwerkgroep aan met name de AHI een pathologische betekenis gegeven, waarvoor geen wetenschappelijk bewijs is: "Uit deze vaststelling vloeit enerzijds voort dat AHI en klinische conditie onafhankelijk van elkaar moeten worden beschouwd en anderzijds dat de door de AASM vastgestelde AHI afkappunten onmogelijk valide kunnen zijn."

ACP 2013
Opvallend is dat de ACP-richtlijn nergens in het richtlijndocument zelf (Qaseem 2013) een expliciete definitie van OSA geeft. Wel wordt in tabel 1 van de richtlijn bij de definitie voor AHI (zonder referentie) vermeld, dat OSA volgens de AASM gedefinieerd is als een AHI van ≥15/uur (zelfs indien geen OSA-symptomen aanwezig zijn) òf een AHI ≥5/uur in combinatie met typische OSA-symptomen. In het de richtlijn onderbouwende rapport (Balk 2011) wordt de OSA-definitie wel expliciet genoemd en wordt naar de tweede editie van de International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) verwezen (American Academy of Sleep Medicine 2005).

AASM 2019
Wat de AASM 2019 richtlijn betreft wordt in zowel de richtlijn zelf (Patil 2019a) als in het ondersteunende document (Patil 2019b) geen expliciete definitie van OSA gegeven, behalve de volgende passage (zonder referenties) in beide inleidingen: "OSA is defined by repetitive upper airway collapse and arousals from sleep, traditionally quantified with testing during sleep by the apnea-hypopnea index (AHI), respiratory disturbance index (RDI) or respiratory event index (REI)." Slaperigheid en comorbiditeit worden beide niet genoemd. In het richtlijndocument (Patil 2019a) staan 9 referenties, waaronder een referentie naar een andere AASM richtlijn (Kapur 2017). Het laatste document betreft de in 2017 gepubliceerde richtlijn m.b.t. de diagnostiek van OSA, in welke richtlijn de definitie van OSA als volgt is weergegeven en onderbouwd: "The third edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) defines OSA as a PSG-determined obstructive respiratory disturbance index (RDI) ≥5 events/h associated with the typical symptoms of OSA (e.g., unrefreshing sleep, daytime sleepiness, fatigue or insomnia, awakening with a gasping or choking sensation, loud snoring, or witnessed apneas), or an obstructive RDI ≥15 events/h (even in the absence of symptoms)." (zie bijlage 3).

Samenvattend gebruikte ACP 2013 de ICSD-2 definitie voor OSA (American Academy of Sleep Medicine 2005) en NVALT-NVKO 2018 en AASM 2019 de ICSD-3 definitie (American Academy of Sleep Medicine 2014), met dien verstande, dat NVALT-NVKNO 2018 comorbiditeit toevoegt aan de definitie: "Houd het afkappunt AHI ≥5 met symptomen of comorbiditeit als diagnostisch criterium aan voor klinisch relevant OSA" en dat de AASM-richtlijn de definitie niet volledig heeft weergegeven.

OSA-symptomen en comorbiditeiten

Wat de OSA-symptomen betreft: in de NVALT-NVKNO-richtlijn uit 2018 is een (niet-limitatieve) tabel opgenomen die gebaseerd is op de module 'Obstructive sleep apnea, adult' uit de ICSD-3 (AASM 2014). Genoemd worden 'Klachten en lichamelijke verschijnselen overdag' (overmatige slaperigheid, vermoeidheid, nietverkwikkende slaap) en 'Nachtelijke klachten en lichamelijke verschijnselen' (insomnie, snakkend naar adem ontwaken, benauwdheid, verstikkingsgevoel, waargenomen snurken

en/of ademstops). Ook worden comorbiditeiten benoemd: hypertensie, stemmingsstoornis, cognitieve disfunctie, coronaire hartziekte, hartfalen, atriumfibrilleren, CVA en type 2-diabetes mellitus.

De ACP-richtlijn spreekt van onbedoeld in slaap vallen overdag, slaperigheid overdag, niet verfrissende slaap, vermoeidheid, slapeloosheid, wakker worden vanwege een gevoel van snakken naar adem of vanwege een gevoel van verstikking of door de bedpartner waargenomen luid snurken of stokkende ademhaling. Comorbiditeiten maken geen deel uit van de door ACP gebruikte OSA-definitie, maar in de richtlijn worden de volgende comorbiditeiten genoemd: hart- en vaatziekte (waaronder hartfalen, hoge bloeddruk, beroerte en hartinfarct) en niet-insuline afhankelijke diabetes.

In de AASM richtlijn wordt onder aanbeveling 2 en in Figuur 1 de volgende (wederom niet-limitatieve) lijst met symptomen genoemd: snurken, gevoel van verstikking, slapeloosheid, verstoren van de slaap van de bedgenoot, hoofdpijn in de ochtend, nycturie (verhoogde urinelozing gedurende de nacht), beperkingen in productiviteit of sociaal functioneren en vermoeidheid overdag. Comorbiditeiten maken in deze richtlijn geen deel uit van de definitie van OSA. Aanbeveling 3 gaat echter over patiënten met hypertensie en in Figuur 1 en enkele andere aanbevelingen wordt een aantal comorbiditeiten opgesomd, die uitgesloten waren in de aan de aanbeveling ten grondslag liggende onderzoeken. Over deze comorbiditeiten zelf worden echter geen uitspraken gedaan.

In geen enkele richtlijn wordt een specifiek instrument genoemd om de OSA-symptomen vast te stellen. De NVALT-NVKNO-richtlijn uit 2018 noemt ‘een zorgvuldige somnologische anamnese’ het beste middel om pre-test waarschijnlijkheid voor klinisch relevant OSA in te schatten. Voor een beschrijving van een professionele slaapanamnese verwijzen zij naar een hoofdstuk in het handboek van de European Sleep Research Society (Grote en Puertas 2014). Voor het vaststellen van gerelateerde comorbiditeit worden anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek (inclusief de respiratoire, cardiovasculaire en neurologische tractus met bijzondere aandacht voor de mond- en keelholte inclusief de staat van dentitie) genoemd, waarbij verwezen wordt naar de AASM-richtlijn uit 2017 (Kapur 2017).

De ACP- en AASM-richtlijnen noemen eveneens geen specifiek instrument voor het vaststellen van symptomen c.q. doen geen aanbevelingen hieromtrent. ACP bestempelt de waarde van de verschillende in zwang zijnde vragenlijsten als onduidelijk (Balk 2011).

4.4 Toegepaste methoden in de geselecteerde richtlijnen

In Bijlage 4 staat een overzicht van de toegepaste methoden in de verschillende richtlijnen. Hierna worden de meest opvallende verschillen en overeenkomsten besproken.

Zoekactie

De richtlijnen pasten verschillende typen zoekacties toe met een wisselende compleetheid. NVALT-NVKNO 2018 zocht voor de module ‘Comorbiditeit’ alleen naar systematische reviews in MEDLINE en Embase (zoekdatum: 13-09-2016). Of sprake was van een taalrestrictie, werd niet vermeld. De twee Noord-Amerikaanse richtlijnen selecteerden louter Engelstalige studies. ACP 2013 zocht in MEDLINE en The Cochrane Library (zoekdatum: september 2010) en AASM 2019 in PubMed (zoekdatum: februari 2018) en Embase (zoekdatum: april 2015). ACP voerde daarnaast in oktober 2012 nog een aanvullende zoekactie uit in MEDLINE naar RCT’s en observationele onderzoeken, die overlijden of cardiovasculaire eindpunten bestudeerden in relatie tot een OSA-behandeling.

Beoordeling methodologische kwaliteit

De NVALT-NVKNO-richtlijn uit 2018 gebruikte AMSTAR voor systematische reviews (Shea 2007), Cochrane's *Risk of bias tool* voor RCT's (Higgins 2011), ROBINS-I voor niet-gerandomiseerde interventiestudies (Sterne 2016) en QUADAS-2 voor diagnostisch onderzoek (Whiting 2011).

Voor de beoordeling van RCT's gebruikte ACP 2013 een checklist met items betreffende de randomisatiemethode, *concealment of allocation*, blindering, *intention-to-treat* analyse en *loss-to-follow-up*. Voor niet-gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken beoordeelden zij onder meer de vergelijkbaarheid van de groepen bij baseline, *intention-to-treat* analysis en *loss-to-follow-up*. Aan individuele onderzoeken werd een kwaliteitsscore toegekend van A ('good') tot C ('poor') (Balk 2011), waarbij de score A alleen toegekend kon worden aan RCT's.

AASM 2019 noemde geen specifiek instrument voor de beoordeling van onderzoeken. Voor RCT's was de bepaling van de kans op vertekening gebaseerd op de onderdelen randomisatie, *concealment of allocation*, blindering en *selective reporting.* Op welke criteria niet-gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken werden beoordeeld, is niet gerapporteerd.

Niveau van bewijs

De NVALT-NVKNO-richtlijn uit 2018 en de AASM-richtlijn uit 2019 gebruikten GRADE (Guyatt 2011). GRADE beoordeelt vijf domeinen (*risk of bias*, inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid, andere factoren (waaronder selectieve publicatie)) en geeft – op uitkomstniveau – een samenvattend oordeel over de *certainty of the evidence* (voorheen *quality of the evidence* genoemd). GRADE onderscheidt vier niveaus voor de *certainty of the evidence* met de volgende betekenis:

- Hoog (High): er is veel vertrouwen dat het werkelijke effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect
- Redelijk (Moderate): er is redelijk vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt
- Laag (Low): er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.
- Zeer laag (Very low): er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect

In de ACP-richtlijn, tenslotte, werd een variant van GRADE gebruikt zonder de categorie "Very low", maar met een aparte categorie voor "Insufficient evidence" (Balk 2011).

Van evidence tot aanbeveling

AASM 2019 en NVALT-NVKNO 2018 pasten het GRADE from evidence to decision (EtD) framework toe. Het GRADE EtD framework betreft de fase tussen de afronding van de systematische reviews (de 'evidence') en het formuleren van aanbevelingen (c.q. beslissingen – 'decisions'). Het beschrijft, welke stappen ondernomen kunnen worden om overige overwegingen te betrekken bij de evidence om zo tot een beslissing te komen. Elementen van dit framework betreffen het inschatten van de overall sterkte van het bewijs, een afweging van de voordelen ('benefits') en mogelijke nadelen ('harms') van de interventie, het betrekken van het patiëntenperspectief en kosten.
NVALT-NVKNO 2018 hield n.a.v. een conclusie op basis van de uitgevoerde systematische review een consensusbespreking in de richtlijngroep, waarbij patiëntenvoorkeuren, de beschikbaarheid van speciale

technieken of expertise, organisatorische aspecten en maatschappelijke consequenties of kosten werden meegewogen.

ACP 2013 paste een informeel proces toe: “The Clinical Guidelines Committee uses an informal process to evaluate and formulate the recommendations on the basis of the evidence. The final clinical recommendations are approved by voting once there is a quorum of two thirds of the Clinical Guidelines Committee members present and approval by at least two thirds of the Clinical Guidelines Committee members present.” (zie ook Table 2 in Methods beschrijving (Qaseem 2010))

Sterkte van de aanbeveling

Het niveau van aanbeveling werd door de NVALT-NVKNO-richtlijn niet geduid (de desbetreffende aanduiding van GRADE werd niet gebruikt). ACP gebruikte een zelf ontworpen systeem, dat sterk leunt op GRADE: het ACP Guideline Grading System met de categorieën ‘Strong’ (“Benefits clearly outweigh risks and burden or risks and burden clearly outweigh benefits”) en ‘Weak’ (“Benefits finely balanced with risks and burden”). AASM 2019 gebruikte GRADE met de categorieën ‘Strong’ en ‘Conditional’ (voorheen ‘Weak’).

4.5 Grenzen voor klinische relevantie

Grenzen voor klinische relevantie worden alleen in de AASM-richtlijn uit 2019 aangegeven. De *task force*, die de systematische reviews t.b.v. deze richtlijn uitvoerde, paste daartoe de volgende werkwijze toe (Patil 2019b). Eerst werd een literatuuroverzicht uitgevoerd van in de praktijk gebruikte grenswaarden of MID’s. Werd hierover geen literatuur geïdentificeerd, dan werd op basis van klinisch oordeel en klinische ervaring consensus bereikt over de te hanteren grenzen voor klinische relevantie.

De task force formuleerde aan de hand van deze methode de volgende *clinically significant differences* (Patil 2019b):

- 24h MAP en alle DBP metingen: 1 mm Hg verschil tussen de groepen; alle SBP-metingen: 2 mm Hg verschil (Lewington 2002; Turnbull 2003)
- Nuchtere glucose: 0,6 mmol/L (Nathan 2008)
- HbA1c: 0,3% (Ismail-Beigi 2012; Look AHEAD 2010)
- Linker ventrikel ejectie fractie (LVEF): 4% (Chatterjee 2013)
- Stemmingsstoornissen: HADS depression and anxiety: 2 punten (Chan 2016; Puhan 2008)
- RR 0,8 voor cardiovasculaire uitkomsten en *all cause mortality* (NAVIGATOR Study Group 2010)
- Neurocognitief functioneren: 0,2 SMD (Cohen 1988)

Geen van de hierboven door de *task force* aangegeven literatuurverwijzingen betrof echter het bepalen van MID’s met behulp van klinimetrische technieken, behalve voor de HADS.

Voor de HADS wordt door de *task force* verwezen naar een klinimetrisch onderzoek naar de MID van de HADS onder patiënten met COPD (Puhan 2008). De resulterende MID bedroeg ca. 1,5 punten op de HADS-schaal. De door de *task force* gehanteerde MID van 2 punten is hoger en duidt derhalve op een stringentere grens voor klinische relevantie, waarmee men wellicht rekening heeft willen houden met toepassing hiervan in een OSA-populatie (in plaats van een populatie COPD-patiënten).

Voor bloeddruk hanteerde de werkgroep als grens voor klinische relevantie een verschil in verbetering van 1 mm Hg voor de 24-uurs gemiddelde bloeddruk (waarmee waarschijnlijk de gemiddelde arteriële

bloeddruk (MAP) bedoeld wordt) en diastolische bloeddruk (24-uurs gemiddelde DBP, nachtelijke DBP en DBP overdag) en 2 mm Hg verschil voor deze drie vormen van SBP. De werkgroep verwees voor deze grenzen naar de resultaten van een grote meta-analyse van 61 prospectieve observationele onderzoeken (Lewington 2002) en een grote prospectieve meta-analyse van 29 RCT's (Turnbull 2003). Deze geciteerde meta-analysen laten zien, dat een sterk verhoogde bloeddruk gepaard gaat met een sterk verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen, maar er worden daarin geen MID's voor bloeddrukverlaging gepresenteerd en deze werden ook niet formeel onderzocht.

Het onderzoek van Nathan gaat over het omrekenen van HbA1c-waarden naar geschatte gemiddelde glucosewaarden en niet over de MID voor de nuchtere glucosewaarde (Nathan 2008). De verwijzingen voor de onderbouwing van de MID voor het HbA1c betreffen eveneens geen klinimetrisch onderzoek voor het vaststellen van MID's (Ismail-Beigi 2012; Look AHEAD 2010).

De verwijzing voor de onderbouwing van de MID voor de LVEF betreft een netwerkmeta-analyse van bètablokkers ten opzichte van placebo of standaardbehandeling onder patiënten met een gemiddelde LVEF van 25% (Chatterjee 2013). In deze analyse werd een gemiddeld verschil in verbetering van de LVEF gevonden van ca. 4% in het voordeel van de interventiegroepen, maar voor zover wij konden nagaan, werd geen formele analyse uitgevoerd naar de klinische relevantie hiervan of naar het vaststellen van een MID.

Omdat de klinische relevantie van het RR afhangt van het achtergrondrisico (de kans op de uitkomst in de controlegroep), vinden wij de door de *task force* aangegeven grens van 0,8 voor het RR (voor cardiovasculaire uitkomsten en overlijden) arbitrair en lastig te generaliseren. Deze algemene grens van 0,8 wordt echter onder meer ook door de GRADE Working Group aangehouden (Guyatt 2011).

De grens voor klinische relevantie voor neurocognitief functioneren (0,2 SMD) is gebaseerd op een algemene interpretatie van gestandaardiseerde effectmaten (z-scores of SMD's) van Cohen 1988. Deze indicatie is echter zeer lastig te vertalen in werkelijke verschillen in effect en daarmee lastig te interpreteren.

Samenvattend geeft de AASM-richtlijn uit 2019 als enige grenzen voor klinische relevantie aan. Alleen voor de HADS wordt echter een degelijke onderbouwing van de MID-grenswaarde van 2 punten gegeven. Voor bloeddruk, nuchtere glucosegehalte, het HbA1c-gehalte en de LVEF werden geen goed-onderbouwde MID's geïdentificeerd. De grenzen voor klinische relevantie voor het RR of de SMD zijn onzes inziens arbitrair en gebaseerd op algemene aannames.

4.6 Vergelijking van de aanbevelingen betreffende de behandeling van OSA patiënten met comorbiditeit op uitkomsten gerelateerd aan de comorbiditeit in de geselecteerde richtlijnen

4.6.1 Aanbevelingen en onderbouwing

De aanbevelingen met bijbehorende wetenschappelijke onderbouwing en niveau van bewijs uit de geselecteerde richtlijnen zijn per richtlijn weergegeven in Bijlage 5. In deze bijlage worden ook de resultaten weergegeven van een OSA-behandeling met betrekking tot uitkomsten die betrekking hebben op de verschillende comorbiditeiten, als daar in de richtlijnen systematisch onderzoek naar verricht is (dus ook in geval geen aanbeveling gedaan werd over de desbetreffende comorbiditeit). Tabel 2 geeft een overzicht van de vraagstellingen en PICO-definities van de geselecteerde richtlijnen. Hierna volgt een samenvatting van de resultaten per comorbiditeit.

Tabel 2. Uitgangsvragen en bijbehorende PICO's m.b.t. comorbiditeiten in de geselecteerde richtlijnen.

NVALT-NVKNO 2018 Uitgangsvragen: • Wat is het effect van de behandeling van obstructief slaapapneu op bekende co-morbiditeiten? • Is er een effect van behandeling van obstructief slaapapneu op het gezondheidsrisico? P patiënten met OSA; I CPAP, autoCPAP, MRA; C vergelijking binnen patiënten met uitgangssituatie of met een controlebehandeling; O arteriële hypertensie, CVA, hartinfarct, cardiovasculaire mortaliteit, mortaliteit, hartritmestoornissen, hartfalen, diabetes mellitus type 2, glaucoom, tweede kans op CVA.
ACP 2013 Uitgangsvragen (Key question 5) (Qaseem 2013 en Balk 2011): What is the comparative effect of different treatments for OSA in adults? a. Does the comparative effectiveness of treatments vary based on presenting patient characteristics, OSA severity, or other pretreatment factors? Are any of these characteristics or factors predictive of treatment success? i. Characteristics: Age, sex, race, weight, bed partner, airway, other physical characteristics, and specific comorbid conditions. ii. Obstructive sleep apnea severity or characteristics: baseline questionnaire (and similar tools) results, formal testing results (including hypoxemia levels), baseline quality of life, positional dependency. iii. Other: Specific symptoms. P Adults with OSA I PAP devices, Mandibular Advancement Devices C No treatment or sham treatment O Cardiovascular disease (including congestive heart failure, hypertension, stroke and myocardial infarction), type 2 diabetes mellitus, death, sleep study measures, measures of cardiovascular status (e.g. blood pressure), measures of diabetes status (e.g. HbA1c levels) and quality of life
AASM 2019 (Patil 2019b) Uitgangsvragen ('PICO questions'): 1. In adult patients with OSA, does CPAP versus no treatment improve AHI/RDI/REI, daytime sleepiness, neurocognitive function, quality of life, sleep quality, mood, and motor vehicle crashes? 2. In adult patients with OSA, does PAP versus no therapy improve left ventricular ejection fraction, blood pressure control, and glucose control (hemoglobin A1c; fasting glucose)? 3. In adult patients with OSA, does PAP versus no therapy reduce cardiovascular event rates (incident hypertension, myocardial infarction, coronary revascularization procedures, stroke, atrial fibrillation, sudden death, hospitalization for heart failure, and cardiovascular mortality), all-cause hospitalization, and all-cause mortality?

Diabetes mellitus type 2

In alle richtlijnen werd systematisch literatuuronderzoek verricht naar het effect van OSA-behandeling op aan diabetes gerelateerde uitkomsten, maar geen van de richtlijnen doet een specifieke aanbeveling over een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2.

De NVALT-NVKNO-richtlijn uit 2018 formuleerde een vraagstelling met betrekking tot het effect van een OSA-behandeling vergeleken met dat van een controlebehandeling onder patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2 (Tabel 2). De werkgroep identificeerde één systematische review van twee RCT's en vier observationele onderzoeken, die het effect van CPAP-behandeling op het HbA1c-gehalte, de insulinegevoeligheid en de BMI vergeleken met geen CPAP-behandeling (Feng 2015). Alle onderzoeken betroffen patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2. Of dit patiënten zonder slaperigheid betrof, werd in het rapport niet vermeld. De richtlijnwerkgroep concludeerde op basis hiervan, dat CPAP-behandeling geen effect lijkt te hebben op HbA1c en insulinesensitiviteit bij patiënten met diabetes type 2 en OSA. De 'certainty of the evidence' volgens GRADE werd als zeer laag geduid. De werkgroep formuleerde geen specifieke aanbeveling over OSA-behandeling bij patiënten met diabetes mellitus.

De ACP-richtlijn uit 2013 formuleerde eveneens een vraagstelling betreffende aan diabetes gerelateerde uitkomsten (Tabel 2) en noemt in de onderbouwende tekst één gerandomiseerd cross-overonderzoek dat HbA1c als uitkomst bestudeerde (Comondore 2009). In dat onderzoek, dat 'minimally symptomatic patients' met OSA betrof, maar niet patiënten met louter diabetes mellitus type 2, werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen CPAP en de controlebehandeling. De werkgroep concludeerde, dat er onvoldoende bewijs was omtrent het effect van CPAP-behandeling op aan diabetes gerelateerde uitkomsten ('no or weak evidence'; geen GRADE level vermeld), maar formuleerde geen specifieke aanbeveling over OSA-behandeling bij patiënten met diabetes mellitus.

De AASM-richtlijn uit 2019 besteedt in de onderbouwende systematische review (Patil 2019b) ook aandacht aan de invloed van CPAP-behandeling op de uitkomsten 'nuchtere glucose' en HbA1c. De onderliggende vraagstelling betrof onder meer verbetering van het HbA1c en nuchtere glucose (Tabel 2). De werkgroep voerde zelf meta-analysen van RCT's uit, welke RCT's uitgevoerd werden onder algemene, gemengde OSA-populaties (bestaande uit patiënten met en zonder diabetes) en niet specifiek onder patiënten met diabetes. Voor de nuchtere glucosewaarde was het gepoolde gemiddelde verschil -0.06 mmol/l (95% BI -0.24 tot 0.12) in het voordeel van PAP. Of deze onderzoeken betrekking hadden op patiënten zonder slaperigheid, werd in het rapport niet vermeld. Het gepoolde gemiddelde verschil voor HbA1c bedroeg 0.07% (95% BI -0.06 tot 0.21) ten nadele van PAP. Drie van de in deze meta-analyse ingesloten onderzoeken betroffen patiënten zonder slaperigheid.
De werkgroep trok de volgende conclusies: "Overall, the TF [task force] judged that analyses do not support that PAP reduces fasting glucose or HbA1c in adults with OSA with or without T2DM. The quality of evidence for the efficacy of PAP to reduce fasting glucose and hemoglobin A1c was high in finding no clinically significant reduction.". Er werd geen specifieke aanbeveling geformuleerd over OSA-behandeling bij patiënten met diabetes mellitus.

Atriumfibrilleren

Alleen de NVALT-NVKNO-richtlijn uit 2018 doet een aanbeveling over een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en atriumfibrilleren. De ACP- en AASM-richtlijnen doen daarover geen aanbeveling en voerden er ook geen systematisch literatuuronderzoek naar uit.

De NVALT-NVKNO-richtlijn uit 2018 beveelt als enige aan een OSA-behandeling te overwegen bij patiënten met OSA en atriumfibrilleren, ook als zij geen symptomen van OSA vertonen. De onderliggende uitgangsvraag betrof de uitkomst 'hartritmestoornissen' (Tabel 2). De werkgroep selecteerde een systematische review van zeven prospectieve cohortonderzoeken, waarin het effect van CPAP-behandeling op de terugkeer van atriumfibrilleren werd vergeleken met geen CPAP-behandeling (Shukla 2015). Of deze onderzoeken betrekking hadden op patiënten zonder slaperigheid, werd in het rapport niet vermeld. Het gepoolde RR voor het terugkeren van het atriumfibrilleren bedroeg 0,58 (95% BI 0,51 tot 0,67) in het voordeel van CPAP. De werkgroep concludeerde, dat CPAP-behandeling het risico op terugkeer van atriumfibrilleren bij OSA- patiënten lijkt te verkleinen vergeleken met geen CPAP-behandeling. De 'certainty of the evidence' volgens GRADE werd als laag geduid.

Hypertensie

Alle richtlijnen voerden een systematisch literatuuronderzoek naar het effect van een OSA-behandeling op aan bloeddruk gerelateerde uitkomsten bij patiënten met OSA, maar alleen de NVALT-NVKNO- en AASM-richtlijn doen daarover een aanbeveling.

De NVALT-NVKNO-richtlijn uit 2018 beveelt aan een OSA-behandeling (CPAP of een MRA) te overwegen bij patiënten met OSA en hypertensie, ook als zij geen symptomen van OSA vertonen. Zij beveelt tevens aan de behandeling te staken bij OSA-patiënten zonder symptomen van OSA, indien er geen effect is op de bloeddruk na drie maanden (gemeten met een ambulante 24-uursmeting). De werkgroep formuleerde een PICO met betrekking tot het effect van een OSA-behandeling vergeleken met dat van een controlebehandeling op de bloeddruk onder patiënten met OSA (Tabel 2). De werkgroep identificeerde drie systematische reviews van RCT's (Bratton 2015; Sun 2016; Schein 2014) en één review van zowel RCT's als observationele onderzoeken (Iftikhar 2013), van welk laatste review alleen de RCT-resultaten werden samengevat. Deze reviews betroffen alle algemene OSA-populaties en niet specifiek patiënten met hypertensie. Of deze onderzoeken betrekking hadden op patiënten zonder slaperigheid, werd in het rapport niet vermeld. De richtlijnwerkgroep concludeerde op basis van deze reviews, dat CPAP-behandeling "mogelijk in kleine mate de systolische bloeddruk (en met name de nachtelijke systolische bloeddruk) bij patiënten met OSA verlaagt" (Sun 2016; Schein 2014). De 'certainty of the evidence' volgens GRADE werd als redelijk geduid.
Voor behandeling met MRA werden gelijksoortige conclusies getrokken: "een mogelijke geringe verlaging van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk bij patiënten met OSA" (Bratton 2015; Iftikhar 2013). De 'certainty of the evidence' volgens GRADE werd als laag geduid.

De ACP-richtlijn uit 2013 doet geen aanbeveling over een OSA-behandeling bij patiënten met hypertensie, maar verrichtte er wel systematisch literatuuronderzoek naar. Met betrekking tot een vraagstelling betreffende aan bloeddruk gerelateerde uitkomsten (Tabel 2) werden zeven RCT's aangehaald, die bloeddruk als uitkomst bestudeerden, waarvan één specifiek patiënten met hypertensie betrof. Of deze onderzoeken betrekking hadden op patiënten zonder slaperigheid, werd in het rapport niet vermeld. Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen CPAP en de controlebehandelingen (meta-analyse werd niet uitgevoerd). Daarnaast werd in de richtlijn nog een RCT geciteerd, die geïdentificeerd was in een aanvullende search. In deze RCT werd het effect van CPAP-behandeling onderzocht onder een algemene populatie van patiënten met OSA maar zonder slaperigheid overdag (Barbe 2012). Ook in dit onderzoek werden geen significante verschillen gevonden tussen de groepen m.b.t. het optreden van hoge bloeddruk.
Voor de vergelijking tussen CPAP en *sham-CPAP* werden inconsistente resultaten gevonden m.b.t. het effect op de bloeddruk (12 RCT's).

De werkgroep concludeerde, dat er onvoldoende bewijs was omtrent het effect van CPAP-behandeling op aan bloeddruk gerelateerde uitkomsten ('no or weak evidence'; geen GRADE level vermeld). Er werd geen aanbeveling geformuleerd over OSA-behandeling bij patiënten met hypertensie.

De AASM-richtlijn uit 2019 doet een expliciete aanbeveling over OSA-behandeling bij patiënten met hypertensie. Zij geven de behandelaar in overweging PAP-behandeling toe te passen bij mensen met OSA en hypertensie (aanbeveling 3 – GRADE Conditional). De aanbeveling is gebaseerd op door de werkgroep zelf uitgevoerde meta-analysen van RCT's onder patiënten met hypertensie (exacte definitie niet vermeld; vijf RCT's) of therapieresistente hypertensie (patiënten die behandeld waren met drie of meer bloeddrukverlagende middelen; vijf RCT's). Twee van de vijf RCT's die patiënten met hypertensie betroffen, includeerden specifiek patiënten zonder slaperigheid. PAP werd vergeleken met geen PAP of *sham*-PAP, welke controlegroepen in de meta-analysen samengenomen werden. Als grens voor klinische relevantie hanteerde de werkgroep een verschil in verbetering van 1 mm Hg voor de 24-uurs gemiddelde bloeddruk (waarmee waarschijnlijk de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) bedoeld wordt) en diastolische bloeddruk (24-uurs gemiddelde DBP, nachtelijke DBP en DBP overdag) en 2 mm Hg verschil voor deze drie vormen van SBP (zie ook paragraaf 4.5) (Patil 2019b).

Tabel 3. Resultaten van meta-analysen betreffende verbetering van de bloeddruk van CPAP versus geen CPAP of sham-CPAP onder patiënten met OSA en hypertensie of therapieresistente hypertensie en door de task force gedefinieerde grenzen voor klinische relevantie (Patil 2019b)

Uitkomst	Gepoolde resultaat (95%-betrouwbaarheidsinterval	Grens voor klinische relevantie volgens de *task force*	Bovengrens 95%-BI < grens voor klinische relevantie?
Hypertensie (exacte definitie niet vermeld)			
24-hour SBP	-2,53 mm Hg (-4,30 tot -0,76)	2 mm Hg	Nee
24-hour DBP	-2,23 mm Hg (-3,42 tot -1,03)	1 mm Hg	Ja
Nighttime SBP	-3,94 mm Hg (-6,46 tot -1,43)	2 mm Hg	Nee
Nighttime DBP	-3,03 mm Hg (-5,28 tot -0,79)	1 mm Hg	Nee
Daytime SBP	-2,70 mm Hg (-4,92 tot -0,47)	2 mm Hg	Nee
Daytime DBP	-2,40 mm Hg (-3,88 tot -0,92)	1 mm Hg	Nee
24-hour MAP	-2,16 mm Hg (-3,59 tot -0,72)	1 mm Hg	Nee
Therapieresistente hypertensie (patiënten behandeld met drie of meer bloeddrukverlagende middelen)			
24-hour SBP	-2,15 mm Hg (-5,05 tot 0,75)	2 mm Hg	Nee
24-hour DBP	-2,06 mm Hg (-4,12 tot -0,00)	1 mm Hg	Nee
Nighttime SBP	-3,26 mm Hg (-6,11 tot -0,41)	2 mm Hg	Nee
Nighttime DBP	-2,20 mm Hg (-4,39 tot -0,01)	1 mm Hg	Nee
Daytime SBP	-1,54 mm Hg (-4,47 tot 1,39)	2 mm Hg	Nee
Daytime DBP	-1,13 mm Hg (-3,37 tot 1,12)	1 mm Hg	Nee

De resultaten van de meta-analysen staan samengevat in Tabel 3. De richtlijnwerkgroep trok de volgende conclusies voor de respectieve patiëntgroepen "Overall, the analyses suggest that PAP use reduces BP in adults with OSA and hypertension. The quality of evidence for BP in hypertensive participants was moderate due to imprecision." en "Overall, the analyses suggest that PAP use reduces nighttime and 24h blood pressure in adults with predominantly moderate to severe OSA and resistant hypertension. The quality of evidence for BP in resistant hypertensive participants with OSA was moderate due to imprecision."

De puntschatters van de gepoolde verschillen zijn inderdaad lager dan de door de werkgroep gedefinieerde grenzen voor klinische relevantie, maar de 95%-betrouwbaarheidsintervallen van deze meta-analysen omvatten voor alle bestudeerde uitkomsten behalve één (Tabel 3) deze grenzen, zodat een niet-klinisch relevant verschil in feite niet kan worden uitgesloten (Patil 2019b). Waarschijnlijk werd het bewijs om deze reden afgewaardeerd (imprecisie).

Coronaire hartziekten

In alle richtlijnen werd systematisch literatuuronderzoek verricht naar het effect van OSA-behandeling op cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit, maar geen van de richtlijnen doet een specifieke aanbeveling over een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en coronaire hartziekte.

In de NVALT-NVKNO-richtlijn uit 2018 werd gezocht naar systematische reviews, die het effect van een OSA-behandeling vergeleken met dat van een controlebehandeling op cardiovasculaire eindpunten of overlijden onder patiënten met OSA (Tabel 2). De werkgroep identificeerde twee systematische reviews van respectievelijk RCT's (Guo 2016) en van zowel RCT's als observationele onderzoeken (Kim 2016), die het effect van CPAP-behandeling op cardiovasculaire eindpunten vergeleken met geen CPAP-behandeling en twee systematische reviews van respectievelijk RCT's (Guo 2016) en van observationele onderzoeken (Fu 2016), welke onderzoeken het effect van CPAP-behandeling op overlijden bestudeerden. Alle onderzoeken betroffen gemengde populaties van patiënten met OSA en niet specifiek patiënten met coronaire hartziekte. Of dit patiënten zonder slaperigheid betrof, werd in het rapport niet vermeld. Op basis van deze reviews werd geconcludeerd, dat bij patiënten met OSA de kans op cardiovasculaire eindpunten "mogelijk verlaagd wordt door CPAP-behandeling (GRADE laag)" (Guo 2016; Kim 2016). De kans op overlijden wordt "mogelijk verlaagd" door CPAP-behandeling (GRADE zeer laag), maar de werkgroep vond de resultaten niet eenduidig (Fu 2016; Guo 2016). De werkgroep formuleerde geen specifieke aanbeveling over OSA-behandeling bij patiënten met een coronaire hartziekte.

De ACP-richtlijn uit 2013 formuleerde eveneens een vraagstelling met betrekking tot cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit (Tabel 2). In de onderbouwende tekst wordt de eerder onder 'hypertensie' genoemde RCT geciteerd, waarin CPAP-behandeling onderzocht werd bij patiënten met OSA, maar zonder slaperigheid overdag (Barbe 2012). In dit onderzoek werden geen significante verschillen gevonden tussen de groepen m.b.t. het optreden van cardiovasculaire uitkomsten.
Er werden geen RCT's geïdentificeerd die de uitkomst overlijden bestudeerden onder OSA-patiënten met of zonder coronaire hartziekte. De richtlijnwerkgroep deed nog een aanvullende zoekactie naar observationele onderzoeken, die deze uitkomst bestudeerden. Er werden acht observationele onderzoeken geïdentificeerd, waarin multivariate analysen waren uitgevoerd met betrekking tot overlijden ongeacht de oorzaak of overlijden vanwege een cardiovasculaire oorzaak. Zeven van deze onderzoeken vonden een statistisch significante vermindering in overlijden in het voordeel van behandeling met CPAP. Of deze onderzoeken patiënten met coronaire hartziekten betrof of patiënten zonder slaperigheid, werd in het rapport niet vermeld.
Voor de vergelijking tussen CPAP en sham-CPAP werden geen onderzoeken gevonden m.b.t. overlijden of cardiovasculaire aandoeningen.
Voor MRA's vergeleken met geen-behandeling werden in vijf onderzoeken geen duidelijke voordelen voor overleving of vermindering van cardiovasculaire aandoeningen gevonden. In sommige van de geïncludeerde onderzoeken werden patiënten met comorbiditeit of excessieve slaperigheid uitgesloten. De werkgroep concludeerde, dat er zeer beperkt bewijs was m.b.t. 'clinical outcomes' (waaronder cardiovasculaire aandoeningen en overlijden) ('weak evidence'; GRADE level niet vermeld) en

formuleerde geen specifieke aanbeveling over OSA-behandeling bij patiënten met een coronaire hartziekte.

De AASM richtlijn uit 2019 besteedt in de onderbouwende systematische review (Patil 2019b) ook aandacht aan de invloed van CPAP-behandeling op cardiovasculaire uitkomsten en overlijden (zie Tabel 2 voor de vraagstelling). De werkgroep voerde zelf meta-analysen uit naar respectievelijk het optreden van cardiovasculaire eindpunten en totale sterfte. De RCT's werden uitgevoerd onder algemene, gemengde OSA-populaties en niet specifiek onder patiënten met coronaire hartziekte. Of deze onderzoeken betrekking hadden op patiënten zonder slaperigheid, werd in het rapport niet vermeld. Het gepoolde RR in de meta-analyse van zes RCT's, die cardiovasculaire eindpunten bestudeerden, bedroeg 0,96 (95% BI 0,84 tot 1,11). Het RR voor sterfte (gebaseerd op een meta-analyse van vier RCT's) bedroeg 0,96 (95% BI 0,68 tot 1,36). De werkgroep concludeerde, dat er onvoldoende bewijs is om CPAP-therapie aan te bevelen bij mensen met OSA ter voorkoming van cardiovasculaire eindpunten of sterfte (GRADE moderate). Er werd geen specifieke aanbeveling geformuleerd over OSA-behandeling bij patiënten met coronaire hartziekte.

Cerebrovasculair accident (CVA)

Geen van de richtlijnen doet een specifieke aanbeveling over een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en een doorgemaakt CVA. Twee richtlijnen deden systematisch literatuuronderzoek naar het effect van een OSA-behandeling op het optreden van CVA of aan CVA gerelateerde uitkomsten bij patiënten met OSA (NVALT-NVKNO 2018; ACP 2013).

In de NVALT-NVKNO-richtlijn uit 2018 werd gezocht naar systematische reviews, die het effect van een OSA-behandeling vergeleken met dat van een controlebehandeling op het optreden van een CVA of een tweede CVA onder patiënten met OSA (zie Tabel 2 voor de vraagstelling). De werkgroep identificeerde twee systematische reviews van respectievelijk RCT's (Guo 2016) en van zowel RCT's als observationele onderzoeken (Kim 2016). De geïncludeerde onderzoeken vergeleken het effect van CPAP-behandeling op het optreden van CVA met een controlebehandeling. Alle onderzoeken betroffen gemengde populaties van patiënten met OSA en niet specifiek patiënten met CVA. Of dit patiënten zonder slaperigheid betrof, werd in het rapport niet vermeld. Op basis van deze reviews werd geconcludeerd, dat bij patiënten met OSA het risico op (primair) CVA "waarschijnlijk nauwelijks verlaagd wordt" door CPAP-behandeling (GRADE laag) (Guo 2016; Kim 2016). Onderzoeken die het optreden van een tweede CVA bestudeerden, werden niet geïdentificeerd. De werkgroep formuleerde geen specifieke aanbeveling over OSA-behandeling bij patiënten met CVA.

De ACP-richtlijn uit 2013 formuleerde eveneens een vraagstelling met betrekking tot CVA (Tabel 2). In de onderbouwende tekst werden twee RCT's aangehaald. De eerste RCT (Minnerup 2012) betrof 50 patiënten met een acuut CVA en OSA (AHI >10 events/u). CPAP-behandeling werd vergeleken met gangbare zorg. De CPAP-groep had na acht dagen een grotere verbetering op de *National Institutes of Health Stroke Scale* score (2,0 vs. 1,4; p= 0,092). De tweede RCT werd ook uitgevoerd onder patiënten met een CVA. In deze RCT werden geen significante verschillen tussen de groepen gevonden m.b.t. cardiovasculair overlijden na twee jaar follow-up (0% vs. 4,3%; *P*= 0,161) (Parra 2011). De werkgroep concludeerde dat er zeer beperkt bewijs was m.b.t. 'clinical outcomes' (waaronder CVA) en formuleerde geen specifieke aanbeveling over OSA-behandeling bij patiënten met CVA (level of evidence 'insufficient').

De AASM-richtlijn noemde CVA ('stroke') wel in een van haar vraagstellingen (Tabel 2), maar rapporteerde geen resultaten van systematisch onderzoek daarnaar en formuleerde geen aanbeveling over behandeling van OSA-patiënten met CVA.

Hartfalen

Geen van de richtlijnen doet een specifieke aanbeveling over een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en hartfalen. Twee richtlijnen deden systematisch literatuuronderzoek naar het effect van een OSA-behandeling op het optreden van hartfalen of aan hartfalen gerelateerde uitkomsten bij patiënten met OSA (ACP 2013; AASM 2019).

De NVALT-NVKNO-richtlijn noemt hartfalen wel als uitkomst in een van haar vraagstellingen (Tabel 2), maar rapporteerde geen resultaten van systematisch onderzoek daarnaar en formuleerde geen specifieke aanbeveling over behandeling van OSA-patiënten met hartfalen.

De ACP-richtlijn uit 2013 formuleerde een vraagstelling met betrekking tot hartfalen (Tabel 2) en citeert in de onderbouwende tekst één RCT onder patiënten met OSA en hartfalen (Mansfield 2004). Dit onderzoek vergeleek CPAP-behandeling met geen CPAP en vond geen significant verschil in verbetering van hartfalen. De werkgroep concludeerde dat er zeer beperkt bewijs was m.b.t. 'clinical outcomes' (waaronder hartfalen) en formuleerde geen specifieke aanbeveling over OSA-behandeling bij patiënten met hartfalen (level of evidence 'insufficient').

Ook de AASM-richtlijn uit 2019 formuleerde een vraagstelling omtrent hartfalen (Tabel 2). De richtlijnwerkgroep voerde zelf een een meta-analyse uit van vijf RCT's onder patiënten met OSA en hartfalen. Of deze onderzoeken betrekking hadden op patiënten zonder slaperigheid, werd in het rapport niet vermeld. Zij vonden een niet-significant verschil voor verbetering in de linkerventrikelfunctie (MD= 2,90%; 95% BI 0,72 tot 5,08) in het voordeel van PAP. De werkgroep concludeerde, dat er onvoldoende bewijs is om PAP-therapie aan te bevelen bij mensen met OSA en hartfalen (GRADE moderate). Er werd geen specifieke aanbeveling geformuleerd over OSA-behandeling bij patiënten met hartfalen.

Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION)

Geen van de richtlijnen doet een specifieke aanbeveling over een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en NAION, formuleerde een vraagstelling over het effect van OSA-behandeling op uitkomsten gerelateerd aan NAION of deed er systematisch onderzoek naar.

Glaucoom

Geen van de richtlijnen doet een specifieke aanbeveling over een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en glaucoom. Alleen de NVALT-NVKNO-richtlijn formuleerde er een vraagstelling over (Tabel 2), maar zij konden geen onderzoeken identificeren naar het effect van OSA-behandeling op uitkomsten gerelateerd aan glaucoom.

Cognitieve beperkingen en dementie

Geen van de richtlijnen doet een specifieke aanbeveling over een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en cognitieve beperkingen of dementie. Twee richtlijnen deden systematisch literatuuronderzoek naar het effect van een OSA-behandeling op het optreden van cognitieve stoornissen bij patiënten met OSA (ACP 2013; AASM 2019).

De ACP-richtlijn uit 2013 formuleerde een niet-specifieke uitgangsvraag m.b.t. cognitieve stoornissen (Tabel 2), maar deed er geen aanbeveling over. Er werden acht RCT's gevonden, die CPAP vergeleken

met een controlebehandeling en die neurocognitieve testresultaten bestudeerden. Of deze onderzoeken patiënten met OSA en cognitieve stoornissen betrof of patiënten zonder slaperigheid, werd in het rapport niet vermeld. De conclusie luidde dat er inconsistent bewijs was voor een verbetering van neurocognitieve testresultaten na OSA-behandeling (level of evidence: insufficient). Een vergelijkbare conclusie werd getrokken voor OSA-behandeling met een MRA.

De AASM richtlijn uit 2019 besteedde eveneens aandacht aan cognitieve stoornissen, maar deed er geen aanbevelingen over. Zij formuleerden hierover een specifieke uitgangsvraag (Tabel 2). In de onderbouwende systematische review werden zeven meta-analysen gedaan van in totaal negen RCT's, die het effect van CPAP-behandeling op verbetering van verschillende neurocognitieve functies bestudeerden onder patiënten met OSA. Geen enkel onderzoek betrof louter patiënten met cognitieve beperkingen of dementie. Eén van de RCT's betrof 'non-sleepy participants'. In geen enkele meta-analyse werd een statistisch significant of door de richtlijnwerkgroep klinisch relevant geacht verschil in verbetering van neurocognitieve functies gevonden tussen behandeling met CPAP en de controlebehandelingen. De richtlijnwerkgroep concludeerde, dat CPAP geen verbetering lijkt te geven van neurocognitieve functies (GRADE high to low). Er werd geen specifieke aanbeveling geformuleerd over OSA-behandeling bij patiënten met cognitieve beperkingen of dementie.

Depressie en angststoornissen

Geen van de richtlijnen doet een specifieke aanbeveling over een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en depressie of angststoornissen. Alleen de AASM-richtlijn formuleerde hierover een specifieke uitgangsvraag (Tabel 2) en voerde een systematisch literatuuronderzoek uit naar het effect van een OSA-behandeling op het optreden van angst- of depressiesymptomen bij patiënten met OSA (AASM 2019). In de onderbouwende systematische review werden twee meta-analysen uitgevoerd van in totaal vijf RCT's die het effect van CPAP-behandeling op verbetering van stemmingsstoornissen bestudeerden onder patiënten met OSA. Geen enkel onderzoek betrof louter patiënten met depressie of angststoornissen. Eén van de RCT's betrof 'minimally sleepy participants'. In geen van de meta-analysen werd een statistisch significant of door de richtlijnwerkgroep klinisch relevant geacht verschil gevonden in verbetering van de Hospital Anxiety and Depression Scales (HADS anxiety en HADS depression) tussen behandeling met PAP en de controlebehandelingen. De richtlijnwerkgroep concludeerde, dat CPAP geen verbetering lijkt te geven van stemmingsstoornissen (GRADE high). Er werd geen specifieke aanbeveling geformuleerd over OSA-behandeling bij patiënten met depressie of angststoornissen.

4.6.2 Overeenkomsten en verschillen

In deze paragraaf worden de overeenkomsten en verschillen beschreven tussen de in de richtlijnen gedane aanbevelingen en de getrokken conclusies m.b.t. de verschillende comorbiditeiten. In Bijlage 6 worden deze samengevat. Geen van de richtlijnen benoemde expliciet, welke andere overwegingen een rol gespeeld hebben in de totstandkoming van de aanbevelingen. Deze overige overwegingen in het 'from evidence to decision' proces worden hierna daarom niet verder besproken.

Diabetes mellitus type 2

Geen van de richtlijnen doet een aanbeveling voor een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2. Alle richtlijnen voerden een systematisch literatuuronderzoek uit en trokken dezelfde conclusies ('geen effect op HbA1c en insulineresistentie', 'onvoldoende bewijs voor effect' en 'geen klinisch relevante verbetering'), maar met verschillende GRADE levels of certainty (resp. zeer laag, niet vermeld en hoog). Deze verschillende levels zijn mogelijk veroorzaakt door verschillen in de onderbouwende literatuur: de NVALT-NVKNO-richtlijn baseerde haar conclusie op een systematische review van RCT's en observationele onderzoeken betreffende patiënten met OSA en diabetes (slaperigheid niet vermeld), ACP op één geïncludeerde RCT met patiënten zonder slaperigheid

('minimally symptomatic patients'), maar uit een algemene OSA-populatie en AASM op zelf uitgevoerde meta-analysen van RCT's onder patiënten uit zowel algemene OSA-populaties als populaties met diabetespatiënten (slaperigheid niet expliciet vermeld). De ene in de ACP-richtlijn geciteerde RCT was niet opgenomen in de SR van de NVALT-NVKNO-richtlijn (waarschijnlijk omdat die RCT een algemene OSA-populatie betrof) en ook niet in de meta-analyse van de AASM-richtlijn.

Atriumfibrilleren

De NVALT-NVKNO-richtlijn uit 2018 geeft als enige een OSA-behandeling ter overweging aan bij patiënten met OSA en atriumfibrilleren, ook als zij geen symptomen van OSA vertonen. Zij baseert zich hierbij op een systematische review van zeven prospectieve cohortonderzoeken, waarin het effect van CPAP-behandeling op de terugkeer van atriumfibrilleren werd vergeleken met geen CPAP-behandeling (Shukla 2015). De 'certainty of the evidence' volgens GRADE werd als laag geduid. De overige twee richtlijnen doen geen aanbeveling over OSA-behandeling van patiënten met OSA en atriumfibrilleren en voerden geen systematisch literatuuronderzoek uit naar de uitkomst atriumfibrilleren.

Hypertensie

Zowel de NVALT-NVKNO-richtlijn uit 2018 als de AASM-richtlijn uit 2019 doen op basis van een systematisch literatuuronderzoek een positieve aanbeveling voor een OSA-behandeling van patiënten met OSA en hypertensie. De ACP-richtlijn uit 2013 doet geen aanbeveling over hypertensie, maar verrichtte er wel systematisch literatuuronderzoek naar. De NVALT-NVKNO- en AASM-richtlijnen trokken dezelfde conclusies ("mogelijk een kleine verlaging van (vooral de nachtelijke) systolische bloeddruk" (GRADE: redelijk) en "Overall, the analyses suggest that PAP use reduces BP in adults with OSA and (resistant) hypertension" (GRADE: redelijk)), terwijl de ACP-richtlijn uit 2013 concludeerde, dat er geen significante verschillen m.b.t. aan bloeddruk gerelateerde uitkomsten waren tussen CPAP en 'control' en inconsistente resultaten tussen CPAP en *sham*-CPAP. De NVALT-NVKNO-richtlijn concludeerde tevens m.b.t. behandeling met een MRA dat er "mogelijk een geringe verlaging van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk" was. NVALT-NVKNO en ACP baseerden hun conclusies op onderzoeken onder algemene populaties met OSA-patiënten, AASM richtte zich specifiek op OSA-patiënten met hypertensie of therapieresistente hypertensie. De verschillen in conclusies tussen ACP enerzijds en NVALT-NVKNO en AASM anderzijds komen mogelijk, doordat de ACP-richtlijn ten tijde van hun search niet beschikte over de meer recente RCT's.

De aanbevelingen in de NVALT-NVKNO-richtlijn en de AASM-richtlijn komen met elkaar overeen en zijn *Conditional* volgens GRADE ('Overweeg een OSA-behandeling' en 'We suggest'). De aanbeveling is krachtiger onderbouwd in de AASM-richtlijn (zelf uitgevoerde meta-analysen betreffende de relevante doelgroep) dan in de NVALT-NVKNO-richtlijn (systematische reviews van onderzoeken betreffende algemene populaties van patiënten met OSA en niet specifiek patiënten met hypertensie). Er dienen echter vraagtekens gezet worden bij de door AASM 2019 gedefinieerde grenzen voor klinische relevantie (die erg laag lijken) en de resultaten (waarbij de bovengrens van de 95% betrouwbaarheids-intervallen van alle gepoolde effectschattingen (op één uitzondering na) deze grens overschrijden, waardoor een niet-klinisch relevant verschil in bloeddrukvermindering in feite niet kan worden uitgesloten.

Coronaire hartziekten

Geen van de richtlijnen doet een aanbeveling voor een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en coronaire hartziekten. Alle richtlijnen voerden een systematisch literatuuronderzoek uit naar het effect van CPAP-behandeling op cardiovasculaire eindpunten en overlijden en trokken (min of meer) dezelfde conclusies ('kans op cardiovasculaire eindpunten mogelijk verlaagd / kans op overlijden mogelijk verlaagd, maar resultaten niet eenduidig', zeer beperkt bewijs en onvoldoende bewijs), maar met

verschillende GRADE levels of certainty (resp. laag / zeer laag, niet vermeld en redelijk). Deze verschillende levels zijn mogelijk veroorzaakt door verschillen in de onderbouwende literatuur: de NVALT-NVKNO-richtlijn baseerde haar conclusies op drie systematische reviews van resp. RCT's, RCT's en observationele onderzoeken en alleen observationele onderzoeken, terwijl de AASM-richtlijn de nadruk legde op door hen zelf uitgevoerde meta-analysen van alleen RCT's. Voor zover in de rapporten beschreven betroffen alle in de reviews beschouwde onderzoeken algemene OSA-populaties. Slaperigheid werd niet expliciet vermeld.

Cerebrovasculair accident (CVA)

Geen van de richtlijnen doet een aanbeveling voor een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en CVA. Twee richtlijnen deden systematisch literatuuronderzoek naar het effect van een OSA-behandeling op het optreden van CVA of aan CVA gerelateerde uitkomsten bij patiënten met OSA (NVALT-NVKNO 2018; ACP 2013). De NVALT-NVKNO-richtlijn baseerde haar conclusies op twee systematische reviews van resp. vier RCT's en drie observationele onderzoeken die uitgevoerd waren in algemene OSA-populaties en de ACP-richtlijn op twee RCT's, die patiënten met OSA en CVA betroffen. De conclusie in de NVALT-NVKNO-richtlijn had betrekking op de kans op het optreden van CVA in algemene OSA-populaties ('kans op CVA waarschijnlijk nauwelijks verlaagd') en die in de ACP-richtlijn op verbetering van aan CVA gerelateerde uitkomsten (zwak bewijs). De GRADE levels of certainty waren resp. laag en niet vermeld. Of alle op CVA betrekking hebbende onderzoeken patiënten met of zonder slaperigheid betroffen, werd in de rapporten niet vermeld.

Hartfalen

Geen van de richtlijnen doet een aanbeveling voor een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en hartfalen. Twee richtlijnen deden systematisch literatuuronderzoek naar het effect van een OSA-behandeling op aan hartfalen gerelateerde uitkomsten bij patiënten met OSA en hartfalen (ACP 2013; AASM 2019). Beide richtlijnen kwamen overeen met betrekking tot de conclusies ('zeer beperkt bewijs' en 'onvoldoende bewijs') en de onderzochte patiëntpopulaties (OSA en hartfalen). De ACP-richtlijn baseerde haar conclusie op één RCT en de AASM-richtlijn op een door hen zelf uitgevoerde meta-analyse van vijf RCT's. Het GRADE level of certainty werd alleen in de AASM-richtlijn vermeld (redelijk). Of alle op hartfalen betrekking hebbende onderzoeken patiënten met of zonder slaperigheid betroffen, werd in de rapporten niet vermeld.

Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION)

Geen van de richtlijnen doet een specifieke aanbeveling over een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en NAION, formuleerde een vraagstelling over het effect van OSA-behandeling op uitkomsten gerelateerd aan NAION of deed er systematisch onderzoek naar.

Glaucoom

Geen van de richtlijnen doet een specifieke aanbeveling over een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en glaucoom. Alleen de NVALT-NVKNO-richtlijn formuleerde er een vraagstelling over, maar kon geen onderzoeken identificeren naar het effect van OSA-behandeling op uitkomsten gerelateerd aan glaucoom.

Cognitieve beperkingen en dementie

Geen van de richtlijnen doet een specifieke aanbeveling over een OSA-behandeling bij patiënten met cognitieve beperkingen of dementie. Twee richtlijnen deden systematisch literatuuronderzoek naar het effect van een OSA-behandeling op neurocognitieve testresultaten bij patiënten met OSA (ACP 2013; AASM 2019). Beide richtlijnen kwamen min of meer overeen met betrekking tot de conclusies ('inconsistent bewijs' en 'onvoldoende bewijs') en de onderzochte patiëntpopulaties (algemene OSA-

populaties). De ACP-richtlijn baseerde haar conclusie op acht RCT's en de AASM-richtlijn op een door hen zelf uitgevoerde meta-analyse van negen RCT's. Het GRADE level of certainty werd alleen in de AASM-richtlijn vermeld (afhankelijk van de onderzochte uitkomstmaat: hoog tot laag). Of alle op cognitieve stoornissen betrekking hebbende onderzoeken patiënten met of zonder slaperigheid betroffen, werd in de ACP-richtlijn niet vermeld. In de AASM-richtlijn betrof één van de negen RCT's expliciet patiënten zonder slaperigheid.

Depressie en angststoornissen

Geen van de richtlijnen doet een aanbeveling voor een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en depressie of angststoornissen. Eén richtlijn deed systematisch literatuuronderzoek naar het effect van een OSA-behandeling op depressie of angststoornissen bij patiënten met OSA (AASM 2019).
De AASM-richtlijn concludeerde, dat er onvoldoende bewijs was voor verbetering van angst- of depressiesymptomen en baseerde haar conclusie op meta-analysen van vijf RCT's, die alle uitgevoerd waren in algemene OSA-populaties. Eén van deze RCT's betrof expliciet patiënten zonder slaperigheid. Het GRADE level of certainty werd als 'hoog' geduid.

5 Samenvatting en conclusies

Cochrane Netherlands voerde voor het Zorginstituut een vergelijkende analyse uit van aanbevelingen met betrekking tot een OSA-behandeling van patiënten met OSA (maar zonder slaperigheidsklachten) en een comorbiditeit, zoals gedaan in de volgende door het Zorginstituut geselecteerde richtlijnen:

- Obstructief slaapapneu (OSA) bij volwassenen van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) en de Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het hoofd-halsgebied (NVKNO) (NVALT-NVKNO 2018)
- Management of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians (ACP 2013)
- Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline (AASM 2019)

De focus lag op de door het Zorginstituut voorgestelde comorbiditeiten (diabetes mellitus type 2, atriumfibrilleren, hypertensie, coronaire hartziekten, cerebrovasculair accident (CVA), hartfalen, *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy* (NAION) en glaucoom). Tevens werden alle andere comorbiditeiten beschouwd, die tenminste in één van de drie geselecteerde richtlijnen aan de orde kwamen.

Methoden

De bruikbaarheid van deze richtlijnen werd beoordeeld aan de hand van het AGREE-II instrument door twee auteurs onafhankelijk van elkaar. Van iedere richtlijn werden de voor OSA gebruikte definities, de toegepaste methoden voor de systematische samenvattingen en alle aanbevelingen betreffende de behandeling met CPAP of een MRA bij patiënten met comorbiditeit geëxtraheerd met de daarbij horende wetenschappelijke onderbouwing, niveau van bewijs en sterkte van de aanbeveling. Tevens werd in de richtlijnen nagegaan, of voor de verschillende uitkomstmaten grenzen voor klinische relevantie werden gedefinieerd. Tenslotte werden de aanbevelingen en wetenschappelijke onderbouwingen betreffende de behandeling met CPAP of een MRA bij patiënten met comorbiditeit, zoals gedaan in de geselecteerde richtlijnen, met elkaar vergeleken en werden de verschillen en overeenkomsten in kaart gebracht.

Resultaten

Bruikbaarheid van de geselecteerde richtlijnen (AGREE-II beoordelingen)
Op een schaal van 1 (laagst mogelijke algemene kwaliteit) tot 7 (hoogst mogelijke kwaliteit) scoorde de NVALT-NVKNO-richtlijn uit 2018 vijf punten, ACP uit 2013 vier punten en de AASM richtlijn uit 2019 zes punten. Van alle richtlijnen behaalde de AASM-richtlijn (Patil 2019a) de hoogste scores op alle domeinen van het AGREE-II instrument, behalve op domein 2 (Betrokkenheid van belanghebbenden), waarvoor de NVALT-NVKNO-richtlijn uit 2018 de hoogste score behaalde (78%) en domein 6 (Onafhankelijkheid opstellers), waarvoor de ACP-richtlijn uit 2013 100% scoorde.

ACP en AASM scoorden relatief laag voor domein 2 Betrokkenheid van belanghebbenden (42% en 58%). Alle richtlijnen schieten tekort waar het gaat om domein 5 (Toepassing van de richtlijn) met een score van resp. 29%, 4% en 38%.

Beide beoordelaars bevelen alle richtlijnen aan voor gebruik in de praktijk, mits de toepassing van de richtlijnen meer aandacht krijgt in alle richtlijnen.

In de richtlijnen gehanteerde definities van OSA
De ACP-richtlijn uit 2013 gebruikte de ICSD-2 definitie voor OSA en beide andere richtlijnen de ICSD-3 definitie, met dien verstande, dat NVALT-NVKNO comorbiditeit toevoegt aan de definitie. NVALT-NVKNO bekritiseert de huidige, internationaal goed ingeburgerde definitie van OSA, zoals die in de voorgaande versie van de AASM-richtlijn genoemd werd. NVALT-NVKNO maakt ook duidelijk onderscheid tussen OSA (obstructieve slaapapneu) en OSAS (obstructieveslaapapneusyndroom). OSA wordt gedefinieerd als een AHI ≥5. OSAS wordt gebruikt voor de situatie, waarin de klachten en/of de comorbiditeit *oorzakelijk* gerelateerd zijn aan OSA. Verbetering van symptomen en/of de comorbiditeit onder therapie zijn een belangrijk element in deze syndroomdefinitie. Daarnaast worden verschillende vormen van OSA gedefinieerd, waaronder 'Klinisch relevant OSA': "OSA met symptomen en/of comorbiditeit die veroorzaakt kunnen zijn door deze stoornis".

In de richtlijnen aangegeven grenzen voor klinische relevantie
Grenzen voor klinische relevantie werden alleen in de AASM-richtlijn uit 2019 aangegeven. De *task force*, die de systematische reviews t.b.v. AASM-richtlijn uitvoerde, deed dit voor bloeddruk, nuchtere glucose, HbA1c, LVEF en de *Hospital Anxiety and Depression Scales* (HADS). Daarnaast gaven zij als grens voor klinische relevantie een waarde van 0,8 aan voor het RR en een waarde van 0,2 voor de SMD. Geen enkele van de door de *task force* aangegeven grenzen was echter gedegen wetenschappelijk onderbouwd, behalve de grens voor de HADS (2 punten verschil). De door de task force gedefinieerde minimale verschillen voor systolische bloeddruk (2 mm Hg), diastolische bloeddruk en MAP (1 mm Hg), nuchtere glucose (0,6 mmol/L), HbA1c (0,3%) en LVEF (4%) lijken erg klein. Of deze 'waarden gebaseerd zijn op andere literatuur of louter op klinische expertise en consensus, werd niet vermeld. De grenzen voor klinische relevantie voor het RR (0,8), welke ook door de GRADE Working Group aangehouden wordt, en de SMD (0,2) zijn onzes inziens arbitrair en gebaseerd op algemene aannames. De klinische relevantie hiervan is niet eenvoudig vast te stellen.

Aanbevelingen en vergelijking daarvan in de verschillende richtlijnen
Geen enkele richtlijn rapporteerde separate resultaten voor OSA-patiënten zonder slaperigheid.

Twee richtlijnen doen een positieve aanbeveling voor OSA-behandeling van patiënten met OSA en hypertensie (NVALT–NVKNO en AASM). De ACP-richtlijn uit 2013 doet hierover geen aanbeveling, maar verrichtte wel systematisch literatuuronderzoek naar deze comorbiditeit. ACP concludeerde, dat er onvoldoende bewijs was omtrent het effect van CPAP-behandeling op aan bloeddruk gerelateerde uitkomsten. AASM baseerde haar aanbeveling op zelf uitgevoerde meta-analysen van RCT's onder patiënten met OSA en respectievelijk hypertensie (definitie hiervan niet vermeld) en therapieresistente hypertensie (gedefinieerd als patiënten die behandeld waren met drie of meer bloeddrukverlagende middelen). In hun aanbeveling maken zij hiertussen echter geen onderscheid. De gevonden verschillen in bloeddrukverlaging varieerden van -1,13 mm Hg (overdag gemeten diastolische bloeddruk) tot -3,94 mm Hg (nachtelijk gemeten systolische bloeddruk) in het voordeel van CPAP. Bij de klinische relevantie van de in deze meta-analysen gevonden verschillen in bloeddruk dienen echter vraagtekens gezet te worden. NVALT-NVKNO baseerde haar aanbeveling op vier systematische reviews van RCT's. Deze reviews betroffen echter alle algemene OSA-populaties en niet specifiek patiënten met hypertensie. Een definitie voor 'hypertensie' werd niet gegeven.

Als enige richtlijn deed NVALT-NVKNO een positieve aanbeveling voor OSA-behandeling van patiënten met OSA en atriumfibrilleren. De overige twee richtlijnen deden hierover geen aanbeveling en voerden er ook geen systematisch literatuuronderzoek naar uit. De aanbeveling van NVALT-NVKNO was

gebaseerd op een systematische review van zeven observationele onderzoeken onder patiënten met OSA en atriumfibrilleren. De in dat review uitgevoerde meta-analysen berustten echter op ongecorrigeerde 2x2 tabellen, omdat de review-auteurs niet konden beschikken over voor baseline verschillen gecorrigeerde effectmaten.

Met betrekking tot de overige comorbiditeiten: alle richtlijnen voerden systematisch literatuur-onderzoek uit naar het effect van OSA-behandeling op aan diabetes gerelateerde uitkomsten en op cardiovasculaire uitkomsten of mortaliteit. Twee richtlijnen onderzochten het effect op het optreden van CVA of aan CVA gerelateerde uitkomsten (NVALT-NVKNO 2018; ACP 2013), hartfalen of aan hartfalen gerelateerde uitkomsten (ACP 2013; AASM 2019) en cognitieve beperkingen of dementie (ACP 2013; AASM 2019). De comorbiditeit glaucoom werd alleen door NVALT-NVKNO onderzocht. Er werd geen evidence over deze comorbiditeit gevonden. Depressie of angststoornissen werd alleen in de AASM-richtlijn beschouwd. NAION werd in geen enkele richtlijn onderzocht.

Conclusies van ‘onvoldoende bewijs’ en ‘geen klinisch relevante verbetering’ werden getrokken voor diabetes mellitus type 2 (alle richtlijnen), coronaire hartziekten (alle richtlijnen), CVA (NVALT-NVKNO, AASM), hartfalen (ACP, AASM), cognitieve beperkingen (ACP/AASM) en angst en depressie (AASM). Voor geen van deze onderzochte comorbiditeiten werd een aanbeveling geformuleerd.

Referenties

Geïncludeerde richtlijnen

AASM 2019

- Patil 2019a: Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2019;15(2):335–343.
- Patil 2019b: Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. J Clin Sleep Med. 2019;15(2):301–334.

ACP 2013

- Balk EM, Moorthy D, Obadan NO, Patel K, Ip S, Chung M, Bannuru RR, Kitsios GD, Sen S, Iovin RC, Gaylor JM, D'Ambrosio C, Lau J. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. Comparative Effectiveness Review No. 32. (Prepared by Tufts Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055-1). AHRQ Publication No. 11-EHC052-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2011. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- Qaseem A, Holty JE., Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2013;159:471–483.
- Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. The Development of Clinical Practice Guidelines and Guidance Statements of the American College of Physicians: Summary of Methods. Ann Intern Med. 2010;153:194-199.

NVALT-NVKNO 2018

- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) en de Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het hoofd-halsgebied (NVKNO). Obstructief slaapapneu (OSA) bij volwassenen. 2018: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/osa_bij_volwassenen/startpagina_-_obstructief_slaapapneu_osa.html (geraadpleegd op 1 maart 2019).

Overige referenties

AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009. https://www.agreetrust.org

American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, 2nd Edition: Diagnostic and Coding Manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.

American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD004349. DOI: 10.1002/14651858.CD004349.pub2.

Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martınez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, et al; Spanish Sleep and Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. JAMA. 2012;307:2161-8.

Barents ESE, Bilo HJG, Bouma M, Van den Brink-Muinen A, Dankers M, Van den Donk M, Hart HE, Houweling ST, IJzerman RG, Janssen PGH, Kerssen A, Palmen J, Verburg-Oorthuizen AFE, Wiersma Tj. https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-diabetes-mellitus-type-2-derde-herziening#idm1125952 2018

Bratton DJ, Gaisl T , Schlatzer C, et al. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis. The Lancet Respiratory Medicine. 2015;3:869-78.

Chan KS, Aronson Friedman L, Bienvenu OJ, et al. Distribution-based estimates of minimal important difference for hospital anxiety and depression scale and impact of event scale-revised in survivors of acute respiratory failure. Gen Hosp Psychiatry. 2016;42:32–35.

Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Benefits of beta blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network metaanalysis. BMJ. 2013;346:f55.

Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavior Sciences. Hillsdale, NJ: L. Eribaum Associates; 1988.

Comondore VR, Cheema R, Fox J, Butt A, John Mancini GB, Fleetham JA, et al. The impact of CPAP on cardiovascular biomarkers in minimally symptomatic patients with obstructive sleep apnea: a pilot feasibility randomized crossover trial. Lung. 2009;187:17-22.

Feng Y, Zhang Z, Dong ZZ. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. NPJ Primary Care Respiratory Medicine. 2015;25:15005.

Fu Y, Xia Y, Yi H, et al. Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. Sleep & Breathing. 2016;8:8.

Grote L and Puertas FJ. Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures. The clinical interview and clinical examination. In: ESRS Sleep Medicine Textbook; p. 111-23. Editors: Bassetti C, Dogas Z and Peigneux P. ESRS, Regensburg, 2017.

Guo J, Sun Y, Xue LJ, et al. Effect of CPAP therapy on cardiovascular events and mortality in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Sleep & Breathing. 2016;12:12.

Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):383-94 .

Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration, available from: http://handbook.cochrane.org; 2011.

Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.

Iftikhar IH, Hays ER, Iverson MA, et al. Effect of oral appliances on blood pressure in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2013;9(2):165-74.

Ismail-Beigi F. Clinical practice. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2012;366(14):1319–1327.

Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 1996;275:1571–6.

Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(3):479–504.

Kim Y, Koo YS, Lee HY, et al. Can Continuous Positive Airway Pressure Reduce the Risk of Stroke in Obstructive Sleep Apnea Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS ONE (Electronic Resource). 2016;11(1):e0146317.

Landelijke werkgroep Cardiovasculair risicomanagement. Cardiovasculair risicomanagement (Tweede herziening). Huisarts Wet 2012;55:14-28 en https://www.nhg.org/standaarden/volledig/cardiovasculair-risicomanagement

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360(9349):1903–1913.

Look ARG, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. Arch Intern Med. 2010;170(17):1566–1575.

MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and CHD. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies collected for the regression dilution bias. Lancet 1990;335:765–74.

Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169: 361-6.

Minnerup J, Ritter MA, Wersching H, Kemmling A, Okegwo A, Schmidt A, et al. Continuous positive airway pressure ventilation for acute ischemic stroke: a randomized feasibility study. Stroke. 2012;43:1137-9.

Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care. 2008;31(8):1473–1478.

NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med. 2010;362(16):1477–1490.

Parra O, Sanchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodrıguez F, Perez-Ronchel J, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. Eur Respir J. 2011;37:1128-36.

Puhan MA, Frey M, Buchi S, Schunemann HJ. The minimal important difference of the hospital anxiety and depression scale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Health Qual Life Outcomes. 2008;6:46.

Schein AS, Kerkhof f AC, Coronel CC, et al. Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; a systematic review and meta-analysis with 1000 patients. Journal of Hypertension. 2014;32(9):1762-73.

Shea B, Bouter L, Peterson J, Boers M, Andersson N, Ortiz Z, et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). PLoS ONE. 2007;2(12):e1350.

Shukla A, Aizer A, Holmes D, et al. Effect of obstructive sleep apnea treatment on atrial fibrillation recurrence: A meta-analysis. JACC: Clinical Electrophysiology. 2015;1(1-2):41-51.

Stamler J, Stamler R, Neaton JD. BP, systolic and dyastolic and cardiovascular risk.. Arch Intern Med 1993;153:598–615.

Sterne J, Hernán M, Reeves B, Savović J, Berkman N, Viswanathan M. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions BMJ 2016;355:i4919.

Stokes J, Kannel WB,Wolf PA, et al.The relative importance of selective risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years. 30 years of follow-up in the Framingham Study. Circulation 1987;75(Suppl V):V65–V73.

Sun Y, Huang ZY, Sun QR, et al. CPAP therapy reduces blood pressure f or patients with obstructive sleep apnoea: An update meta-analysis of randomized clinical trials. Acta Cardiologica. 2016;71(3):275-80.

Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362: 1527–35.

UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.

Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med 2011;155:529-36.

Bijlagen

Bijlage 1. Items en domeinen van het AGREE-II instrument (Nederlandse versie)
Bijlage 2. Individuele AGREE-II beoordelingen en domeinscores
Bijlage 3. In de geselecteerde richtlijnen gebruikte definities voor OSA met de daarop gebaseerde referenties
Bijlage 4. Toegepaste methoden in de geselecteerde richtlijnen
Bijlage 5. Wetenschappelijke onderbouwing en niveau van bewijs van de aanbevelingen betreffende behandeling met CPAP of een MRA bij asymptomatische OSA patiënten met comorbiditeit in de geselecteerde richtlijnen
Bijlage 6. Vergelijking van de aanbevelingen voor behandeling met CPAP of een MRA van asymptomatische OSA patiënten met comorbiditeit in de geselecteerde richtlijnen

Bijlage 1. Items en domeinen van het AGREE-II instrument (Nederlandse versie)

Domein 1: Onderwerp en Doel
1. Het doel van de richtlijn is specifiek beschreven
2. De vraag/vragen die in de richtlijn aan de orde komt/komen, is/zijn specifiek beschreven
3. De populatie (patiënten/alg. bevolking) waarop de richtlijn van toepassing is, is specifiek beschreven
Domein 2: Betrokkenheid van Belanghebbenden
4. De leden van de werkgroep die de richtlijn heeft ontwikkeld komen uit de relevante beroepsgroepen
5. Het perspectief en de voorkeuren van de doelpopulatie (patiënten/alg. bevolking) zijn nagegaan
6. De beoogde gebruikers van de richtlijn zijn duidelijk genoemd
Domein 3: Methodologie
7. Er zijn systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal
8. De criteria voor het selecteren van het wetenschappelijk bewijsmateriaal zijn duidelijk omschreven
9. De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijs zijn beschreven
10. De gebruikte methoden om de aanbevelingen op te stellen, zijn duidelijk beschreven
11. Gezondheidswinst, bijwerkingen en risico's zijn overwogen bij het opstellen van de aanbevelingen
12. Er bestaat een expliciet verband tussen aanbevelingen en onderliggende wetenschappelijk bewijsmateriaal
13. De richtlijn is voor publicatie door externe experts beoordeeld
14. Een procedure voor herziening van de richtlijn is gemeld
Domein 4: Helderheid en presentatie
15. De aanbevelingen zijn specifiek en ondubbelzinnig
16. De verschillende beleidsopties zijn duidelijk vermeld
17. De kernaanbevelingen zijn gemakkelijk te herkennen
Domein 5: Toepassing
18. De richtlijn beschrijft de bevorderende en belemmerende factoren bij het toepassen van de richtlijn
19. De richtlijn geeft advies en hulpmiddelen voor toepassing van de aanbevelingen in de praktijk
20. De mogelijke implicaties van het toepassingen van de aanbevelingen voor de kosten en benodigde middelen zijn overwogen
21. De richtlijn geeft criteria om te toetsen of de richtlijn wordt gevolgd
Domein 6: Onafhankelijkheid van de opstellers
22. De opvattingen van de financierende instantie hebben geen invloed gehad op de inhoud v/d richtlijn
23. Conflicterende belangen van leden van de richtlijnwerkgroep zijn vastgelegd en besproken

Algemeen oordeel
1. Beoordeel de algemene kwaliteit van de richtlijn
2. Ik zou deze richtlijn aanbevelen voor gebruik

Bijlage 2. Individuele AGREE-II beoordelingen en domeinscores

NVALT-NVKNO 2018				ACP (Qaseem 2013)				AASM (Patil 2019)			
Domein 1: Onderwerp en doel											
	BO 1	**BO 2**			**BO 1**	**BO 2**			**BO 1**	**BO 2**	
vraag 1	6	6		vraag 1	5	6		vraag 1	6	6	
vraag 2	6	6		vraag 2	7	7		vraag 2	7	7	
vraag 3	3	4		vraag 3	6	7		vraag 3	6	7	
totaal	15	16		totaal	18	20		totaal	19	20	
	Domeinscore		**69%**		**Domeinscore**		**89%**		**Domeinscore**		**92%**
Domein 2: Betrokkenheid van belanghebbenden											
	BO 1	**BO 2**			**BO 1**	**BO 2**			**BO1**	**BO 2**	
vraag 4	6	6		vraag 4	4	4		vraag 4	4	5	
vraag 5	5	4		vraag 5	1	1		vraag 5	4	5	
vraag 6	7	6		vraag 6	5	6		vraag 6	4	5	
totaal	18	16		totaal	10	11		totaal	12	15	
	Domeinscore		**78%**		**Domeinscore**		**42%**		**Domeinscore**		**58%**
Domein 3: Methodologie											
	BO 1	**BO 2**			**BO 1**	**BO 2**			**BO 1**	**BO 2**	
vraag 7	3	2		vraag 7	4	5		vraag 7	7	7	
vraag 8	7	7		vraag 8	7	7		vraag 8	7	7	
vraag 9	6	6		vraag 9	4	4		vraag 9	6	7	
vraag 10	4	4		vraag 10	6	5		vraag 10	6	7	
vraag 11	4	4		vraag 11	5	4		vraag 11	5	4	
vraag 12	6	6		vraag 12	5	5		vraag 12	6	6	
vraag 13	3	3		vraag 13	6	5		vraag 13	3	3	
vraag 14	4	5		vraag 14	4	4		vraag 14	3	3	
Totaal	37	37		Totaal	41	39		Totaal	43	44	
	Domeinscore		**60%**		**Domeinscore**		**67%**		**Domeinscore**		**74%**
Domein 4: Helderheid en presentatie											
	BO 1	**BO 2**			**BO 1**	**BO 2**			**BO 1**	**BO 2**	
vraag 15	5	4		vraag 15	5	6		vraag 15	7	7	
vraag 16	6	5		vraag 16	5	6		vraag 16	7	7	
vraag 17	4	5		vraag 17	7	7		vraag 17	7	7	
Totaal	15	14		Totaal	17	19		Totaal	21	21	
	Domeinscore		**64%**		**Domeinscore**		**83%**		**Domeinscore**		**100%**
Domein 5: Toepassing											
	BO 1	**BO 2**			**BO 1**	**BO 2**			**BO 1**	**BO 2**	
vraag 18	5	5		vraag 18	1	2		vraag 18	4	4	
vraag 19	2	2		vraag 19	2	1		vraag 19	5	6	
vraag 20	2	1		vraag 20	1	1		vraag 20	2	3	
vraag 21	2	3		vraag 21	1	1		vraag 21	1	1	
Totaal	11	11		Totaal	5	5		Totaal	12	14	
	Domeinscore		**29%**		**Domeinscore**		**4%**		**Domeinscore**		**38%**
Domein 6: Onafhankelijkheid opstellers											
	BO 1	**BO 2**			**BO 1**	**BO 2**			**BO 1**	**BO 2**	
vraag 22	7	6		vraag 22	7	7		vraag 22	5	6	
vraag 23	7	7		vraag 23	7	7		vraag 23	6	6	
Totaal	14	13		Totaal	14	14		Totaal	11	12	
	Domeinscore		**96%**		**Domeinscore**		**100%**		**Domeinscore**		**79%**
Algemeen oordeel											
	BO 1	**BO 2**	**gem.**		**BO 1**	**BO 2**	**gem.**		**BO 1**	**BO 2**	**gem.**
vraag 1	5	5	5.0	vraag 1	4	4	4.0	vraag 1	6	6	6.0
vraag 2	Ja, met	Ja, met		vraag 2	Ja, met	Ja, met		vraag 2	Ja, met	Ja, met	

Bijlage 3. In de geselecteerde richtlijnen gebruikte definities voor OSA met de daarop gebaseerde referenties

NVALT-NVKNO 2018

In de module 'Definitie van obstructief slaapapneu (OSA)' worden de volgende aanbevelingen gegeven.

1. Houd het afkappunt AHI ≥ 5 met symptomen of co-morbiditeit als diagnostisch criterium aan voor klinisch relevant OSA.
2. Voer een therapeutische proefbehandeling uit om de causale rol van OSA op symptomen te bevestigen.
3. Zet bij patiënten die symptomatische verbetering ervaren van de proeftherapie de behandeling voort.
4. Indien behandeling niet leidt tot verbetering van symptomen dient heroverweging van de diagnose klinisch relevant OSA plaats te vinden.

"Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De aanbevelingen zijn geformuleerd op basis van recent gepubliceerde guidelines, een oriënterende search en de praktijkervaring van de experts in de werkgroep."

In deze module wordt de wereldwijd toegepaste definitie van AASM 2014 als volgt bekritiseerd:
"Alhoewel de AASM classificatie internationaal goed is ingeburgerd en op ruime schaal wordt gehanteerd, berust deze niet op evidentie en is voor praktische doeleinden conceptueel ontoereikend. Opmerkelijk is de vaststelling dat volgens de AASM bij de minder ernstige vorm (AHI <15) symptomen zijn vereist voor de diagnose van OSA, terwijl dit voor de meer ernstige vorm (AHI ≥15) niet het geval is. Aldus wordt voeding gegeven aan de begripsverwarring rond OSA(S), omdat het resultaat van de PSG, als diagnostische test, wordt verstrengeld met de geassocieerde symptomen (zie de module 'Klachten en co-morbiditeiten bij OSA'). Aan het resultaat van de diagnostische test, met name de AHI, wordt een pathologische betekenis gegeven, met name een getalsmatige relatie tussen AHI en ernst van de aandoening. Dit is een denkfout. Er is immers preliminair bewijs om aan te nemen dat er geen lineair verband bestaat tussen AHI en relevante klinische gegevens, zoals slaperigheid, risico op verhoogde bloeddruk of graad van dyslipidemie (Kingshott, 1998; Tkacova, 2014; Guan, 2016; Tunbull, 2017). Uit deze vaststelling vloeit enerzijds voort dat AHI en klinische conditie onafhankelijk van elkaar moeten worden beschouwd en anderzijds dat de door de AASM vastgestelde AHI af kappunten onmogelijk valide kunnen zijn."

In de module 'Het concept obstructief slaapapneu (OSA): actuele inzichten' wordt het onderscheid tussen OSA en OSAS toegelicht en worden verschillende vormen van OSA voorgesteld.
"Wanneer de klachten en/of co-morbiditeit gerelateerd zijn aan OSA spreekt men van het obstructieve slaapapneusyndroom (OSAS). Als de klachten verklaard kunnen worden door een ander slaapstoornis, door een andere ziekte, door gebruik van medicijnen, alcohol of drugs wordt er niet gesproken van OSAS. Ook als er geen klachten of co-morbiditeit zijn, spreekt men niet van OSAS. Alhoewel OSA en OSAS een verschillende betekenis hebben, worden zij in de praktijk vaak door elkaar gebruikt, ongeacht de aan- of afwezigheid van gerelateerde klachten of co-morbiditeit. Om verwarring te voorkomen, zouden eenduidige begrippen omschreven kunnen worden zoals hieronder benoemd. Onder de term 'symptomen/symptomatisch' wordt de aanwezigheid van klachten en/of lichamelijke verschijnselen verstaan. Met de term 'co-morbiditeit' wordt de aanwezigheid van andere ziekten of stoornissen bedoeld (zie verder onder de module 'Klachten en co-morbiditeiten bij OSA').

- OSA: een verhoogde AHI (hoger dan een arbitrair vastgesteld afkappunt, meestal 5/u).
- Klinisch relevant OSA: OSA met symptomen en/of co-morbiditeit die veroorzaakt kunnen zijn door deze stoornis (bijvoorbeeld overmatige slaperigheid, arteriële hypertensie – zie verder onder de module 'Klachten en co-morbiditeiten bij OSA').
- Asymptomatisch OSA: OSA zonder symptomen.
- Toevallig geassocieerd OSA: aanwezigheid van symptomen en/of co-morbiditeit suggestief voor OSA die voldoende verklaard kunnen worden door een andere oorzaak dan OSA.
- OSAS: een oorzakelijk gerelateerde combinatie van OSA (gedefinieerd als verhoogde AHI) met

symptomen en/of co-morbiditeit die suggestief zijn voor deze aandoening. Verbetering van symptomen /co-morbiditeit onder therapie is een belangrijk element in de syndroomdefinitie (zie verder)."

"In deze richtlijn is in de verder modules gekozen om de algemene term OSA te hanteren."

Referenties:

- AASM. Obstructive sleep apnea, adult. In: Sateia M, editor. ICSD-3. Chicago: AASM. 2014.
- Guan J, Yi H, Zou J, et al. Distinct severity stages of obstructive sleep apnoea are correlated with unique dyslipidaemia: large-scale observational study. T horax. 2016;71(4):347-55.
- Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017 Mar 15;13(3):479-504.
- Kingshott RN, Engleman HM, Deary IJ, Douglas NJ. Does arousal f requency predict daytime f unction? Eur Respir J. 1998;12(6):1264-70.
- Tkacova R, McNicholas WT , Javorsky M, et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. Eur Respir J. 2014;44(4):931-41.
- Turnbull CD, Stradling JR. To screen or not to screen f or obstructive sleep apnea, that is the question. Sleep Med Rev. 2017;36(12):125-127.

ACP 2013

In de richtlijn zelf (Qaseem 2013) wordt geen expliciete definitie van OSA gegeven, behalve in Tabel 1 van de richtlijn (zonder referenties):

"According to the American Academy of Sleep Medicine, an OSA diagnosis is defined by ≥15 events/h (with or without OSA symptoms) or ≥5 events/h with OSA symptoms. Severity of OSA classified according to AHI is defined as mild if 5–14 events/h, moderate if 15–30 events/h, and severe if >30 events/h."

In het de richtlijn onderbouwende rapport (Balk 2011) wordt deze definitie wel expliciet genoemd en wordt naar de tweede editie van de International Classification of Sleep Disorders, ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine 2005).

"The American Academy of Sleep Medicine uses a threshold to define OSA of 15 events/hr (with or without OSA symptoms) or 5 events/hr with OSA symptoms (unintentional sleep episodes during wakefulness; daytime sleepiness; unrefreshing sleep; fatigue; insomnia; waking up breathholding, gasping, or choking; or the bed partner describing loud snoring, breathing interruptions, or both during the patient's sleep)."

Referenties

- American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, 2nd Edition: Diagnostic and Coding Manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med. 2009;5:263-76.

AASM 2019

In zowel de richtlijn zelf (Patil 2019a) als in het ondersteunende document (Patil 2019b) wordt geen expliciete definitie van OSA gegeven, behalve de volgende passage (zonder referenties) in beide inleidingen:

"OSA is defined by repetitive upper airway collapse and arousals from sleep, traditionally quantified with testing during sleep by the apnea-hypopnea index (AHI), respiratory disturbance index (RDI) or respiratory

event index (REI)."

In het richtlijndocument staan 9 referenties, waaronder die van Kapur (2017). Het laatste document betreft de in 2017 gepubliceerde richtlijn m.b.t. de diagnostiek van OSA, in welke richtlijn de definitie van OSA als volgt is weergegeven en onderbouwd:

"The third edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) defines OSA as a PSG-determined obstructive respiratory disturbance index (RDI) ≥ 5 events/h associated with the typical symptoms of OSA (e.g., unrefreshing sleep, daytime sleepiness, fatigue or insomnia, awakening with a gasping or choking sensation, loud snoring, or witnessed apneas), or an obstructive RDI ≥ 15 events/h (even in the absence of symptoms).
In addition to apneas and hypopneas that are included in the AHI, the RDI includes respiratory effort-related arousals (RERAs). The scoring of respiratory events is defined in The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.3.
However, it should be noted that there is variability in the definition of a hypopnea event. The AASM Scoring Manual recommended definition requires that changes in flow be associated with a 3% oxygen desaturation or a cortical arousal, but allows an alternative definition that requires association with a 4% oxygen desaturation without consideration of cortical arousals. Depending on which definition is used, the AHI may be considerably different in a given individual.[25–27] The discrepancy between these and other hypopnea definitions used in research studies introduces complexity in the evaluation of evidence regarding the diagnosis of OSA."

Referenties:

- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.3. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2016.

Bijlage 4. Toegepaste methoden in de geselecteerde richtlijnen

NVALT-NVKNO 2018	ACP 2013	AASM 2019
Zoekactie		
Voor de module Comorbiditeit zoekactie naar systematische reviews in MEDLINE en Embase (13-09-2016) Taal: niet vermeld	MEDLINE (oktober 2012) (update van rapport uit 2010, waarin in MEDLINE en Cochrane gezocht was t/m September 2010 (Balk 2011)) Taal: Engels	Pubmed (februari 2018) Embase (april 2015) Taal: Engels
Beoordeling studiekwaliteit		
AMSTAR voor systematische reviews; Cochrane's Risk of bias tool voor RCT's; ROBINS-I voor niet-gerandomiseerde interventiestudies; QUADAS-2 voor diagnostisch onderzoek	Checklist met items betreffende de randomisatie-methode, *concealment of allocation*, blindering, *intention-to-treat* analyse en *loss-to-follow-up* (voor RCT's) en items betreffende de vergelijkbaarheid van de groepen bij baseline, *intention-to-treat* analyse en *loss-to-follow-up* (voor niet-gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken Aan individuele onderzoeken werd een kwaliteitsscore toegekend van A ('good') tot C ('poor') (Balk 2011), waarbij de score A alleen aan RCT's toegekend kon worden	Geen specifiek instrument genoemd. De bepaling van de *Overall risk of bias* in RCT's was gebaseerd op de onderdelen randomisatie, *concealment of allocation*, blindering en *selective reporting* Op welke criteria niet-gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken werden beoordeeld, is niet gerapporteerd
Niveau van bewijs		
GRADE (Hoog tot Zeer laag)	ACP Guideline Grading System (cf GRADE, maar zonder de categorie Very low en met een categorie "Insufficient evidence") (Balk 2011)	GRADE (High to Very low)
Van evidence tot aanbeveling		
Gebaseerd op GRADE (algehele kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs; balans tussen voor- en nadelen van de interventie; waarden en voorkeuren van professional en patiënten; en beschikbare middelen)	"The Clinical Guidelines Committee uses an informal process to evaluate and formulate the recommendations on the basis of the evidence. The final clinical recommendations are approved by voting once there is a quorum of two thirds of	Op basis van GRADE EtD framework: "The TF [task force] assessed the following four components to determine the direction and strength of a recommendation: quality of evidence, balance of beneficial and harmful

	the Clinical Guidelines Committee members present and approval by at least two thirds of the Clinical Guidelines Committee members present." (zie ook Table 2 in Methods beschrijving (Qaseem 2010))	effects, patient values and preferences and resource use as described below."
Sterkte van de aanbeveling		
Niet gebruikt	ACP Guideline Grading System (gebaseerd op GRADE): strong ("Benefits clearly outweigh risks and burden or risks and burden clearly outweigh benefits"); weak ("Benefits finely balanced with risks and burden")	GRADE (strong or conditional in favour or against)

Bijlage 5. Wetenschappelijke onderbouwing en niveau van bewijs van de aanbevelingen betreffende behandeling met CPAP of een MRA bij asymptomatische OSA patiënten met comorbiditeit in de geselecteerde richtlijnen

Richtlijn "Obstructief slaapapneu (OSA) bij volwassenen" van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose en de Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het hoofd-halsgebied (NVALT-NVKNO 2018)

Aanbeveling	Onderbouwing	Opmerkingen
• Overweeg een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en hypertensie, ook als zij geen symptomen van OSA vertonen. • Staak de behandeling bij OSA-patiënten zonder symptomen van OSA indien er geen effect is op de bloeddruk na drie maanden, gemeten met een ambulante 24-uursmeting.	*Conclusies:* CPAP-behandeling verlaagt mogelijk in kleine mate de systolische bloeddruk (SBP), en dan met name nachtelijk SBP bij patiënten met OSA (Sun 2016; Schein 2014). GRADE redelijk Behandeling met MRA verlaagt mogelijk in kleine mate de systolische bloeddruk (SBP) bij patiënten met OSA. Behandeling met MRA verlaagt mogelijk de diastolische bloeddruk (DBP) bij patiënten met OSA. (Bratton 2015; Iftikhar 2013) GRADE laag	Zoekactie naar systematische reviews van RCT 's of observationele onderzoeken in MEDLINE en Embase op 13/9/2016. In totaal negen reviews geïncludeerd. De geïncludeerde reviews betroffen alle algemene populaties van patiënten met OSA en waren niet gericht op louter patiënten met OSA en hypertensie.
• Overweeg een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en atriumfibrilleren, ook als zij geen symptomen van OSA vertonen.	*Conclusies:* CPAP-behandeling lijkt het risico op terugkeer van atriumfibrilleren bij OSA-patiënten te verkleinen vergeleken met geen CPAP-behandeling. (Shukla 2015) GRADE laag	De geïncludeerde review betrof patiënten met OSA en atriumfibrilleren. De review betrof louter vergelijkende observationele onderzoeken.
• Overige conclusies	*Overige conclusies:* Het risico op (primair) CVA wordt waarschijnlijk nauwelijks verlaagd door CPAP-behandeling bij patiënten met OSA (Guo 2016; Kim 2016) GRADE laag Het risico op cardiovasculaire events wordt mogelijk verlaagd door CPAP-behandeling bij patiënten met OSA. (Guo 2016; Kim 2016) GRADE laag	De geïncludeerde reviews (behalve Feng 2015) betroffen alle algemene populaties van patiënten met OSA en waren niet gericht op louter patiënten met OSA en een co-morbiditeit.

	CPAP-behandeling verlaagt mogelijk het risico op overlijden bij OSA-patiënten. De resultaten zijn echter niet eenduidig. (Fu 2016; Guo 2016) GRADE zeer laag CPAP-behandeling lijkt geen effect te hebben op HbA1c en insulinesensitiviteit bij patiënten met diabetes type 2 en OSA. (Feng 2015) GRADE zeer laag	

Referenties betreffende de aanbevelingen NVALT NVKNO 2018

- Bratton DJ, Gaisl T , Schlatzer C, et al. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis. The Lancet Respiratory Medicine. 2015;3:869-78.
- Feng Y, Zhang Z, Dong ZZ. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. NPJ Primary Care Respiratory Medicine. 2015;25:15005.
- Fu Y, Xia Y, Yi H, et al. Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. Sleep & Breathing. 2016;8:8.
- Guo J, Sun Y, Xue LJ, et al. Effect of CPAP therapy on cardiovascular events and mortality in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Sleep & Breathing. 2016;12:12.
- Iftikhar IH, Hays ER, Iverson MA, et al. Effect of oral appliances on blood pressure in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2013;9(2):165-74.
- Kim Y, Koo YS, Lee HY, et al. Can Continuous Positive Airway Pressure Reduce the Risk of Stroke in Obstructive Sleep Apnea Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS ONE (Electronic Resource). 2016;11(1):e0146317.
- McNicholas WT , Bassetti CL, Ferini-Strambi L, et al. Challenges in obstructive sleep apnoea. Lancet Respir Med. 2018. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30059-6.
- Schein AS, Kerkhof f AC, Coronel CC, et al. Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; a systematic review and meta-analysis with 1000 patients. Journal of Hypertension. 2014;32(9):1762-73.
- Shukla A, Aizer A, Holmes D, et al. Effect of obstructive sleep apnea treatment on atrial fibrillation recurrence: A meta-analysis. JACC: Clinical Electrophysiology. 2015;1(1-2):41-51.
- Sun Y, Huang ZY, Sun QR, et al. CPAP therapy reduces blood pressure f or patients with obstructive sleep apnoea: An update meta-analysis of randomized clinical trials. Acta Cardiologica. 2016;71(3):275-80.

Richtlijn "Management of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians" (ACP 2013)

Aanbeveling*	Onderbouwing	Opmerkingen
Recommendation 2: ACP recommends continuous positive airway pressure treatment as initial therapy for patients diagnosed with OSA. Grade: strong recommendation; moderate-quality evidence	***CPAP versus Control Treatment*** "None of the 7 studies (9, 10, 19–23) that addressed blood pressure differences or the 1 study (20) that assessed hemoglobin A1c level differences found any statistically significant differences between CPAP and control treatment." *Refs: 9, 10, 19–23* "A recent RCT in patients with OSA **who did not have daytime sleepiness** (24) showed no statistically significant difference in the incidence of **hypertension or cardiovascular events** for patients treated with CPAP compared with control treatment (incidence density ratio, 0.83 [95% CI, 0.63 to 1.1]; P = 0.20)." *Refs: 24* "**Another RCT treated patients with acute stroke and OSA** (AHI scores >10 events/h) with either CPAP or standard of care (25). Authors reported a statistically significant improvement in **National Institutes of Health Stroke Scale scores at day 8** between patients randomly assigned to CPAP who were excellent users (CPAP device use >4 h for the first night and mean use >4 h/night for the first 3 nights; National Institutes of Health Stroke Scale score of 2.3 in 10 excellent CPAP users out of 25 total CPAP users) compared with those randomly assigned to standard of care (National Institutes of Health Stroke Scale score of 1.4 in 25 patients) (P = 0.022)." *Refs: 25* "Only 1 study examined a clinical outcome and found no statistically significant improvement of heart failure symptoms with CPAP compared with no specific treatment (8)." *Refs: 8* ***CPAP versus Sham CPAP***	***CPAP versus Control Treatment*** Gebaseerd op 22 onderzoeken (gerapporteerd in 23 publicaties) onder patiënten met gemiddelde baseline AHI scores tussen 10 en 65 per uur. De follow-up duur bedroeg 1 tot 24 maanden. ***CPAP versus Sham CPAP***

	"Data on blood pressure were inconsistent across the 12 trials that assessed it (46 –57), and no study compared CPAP with sham CPAP in regard to death or cardiovascular illness." *Refs: 46-57* ***Over-all conclusions:*** "Although moderate-quality evidence showed that CPAP improves sleep measures compared with control or sham devices in patients with at least moderate OSA (AHI score ≥15 events/h), there was little or no evidence on the effects of CPAP on other important clinical outcomes." "Evidence on the effect of CPAP on cardiovascular disease, hypertension, and type 2 diabetes was insufficient."	Gebaseerd op 24 onderzoeken (gerapporteerd in 30 publicaties) onder patiënten met gemiddelde baseline AHI scores tussen 22 en 68 per uur. De follow-up duur bedroeg 1 week tot 3 maanden.
Recommendation 3: ACP recommends mandibular advancement devices as an alternative therapy to continuous positive airway pressure treatment for patients diagnosed with OSA who prefer mandibular advancement devices or for those with adverse effects associated with continuous positive airway pressure treatment. Grade: weak recommendation; low-quality evidence	***Mandibular advancement devices (MADs) versus No Treatment*** "No clear survival benefits or reductions in cardiovascular illness were associated with MADs." *Refs: 11, 12, 56, 69, 88* ***Mandibular advancement devices (MADs) versus Inactive Oral Devices*** Geen onderzoeken betreffende het effect op comorbiditeiten gerapporteerd	***MADs Versus No Treatment*** Gebaseerd op vijf onderzoeken onder patiënten met gemiddelde baseline AHI scores tussen 19 en 34 per uur. De follow-up duur bedroeg 4 tot 23 weken.

* De ACP-richtlijn uit 2013 doet geen specifieke aanbevelingen voor patiënten met OSA en een comorbiditeit (met of zonder slaperigheidsklachten). Wel beschouwde de richtlijn het effect van behandeling met CPAP of een MRA onder algemene groepen van patiënten met OSA op cardiovasculaire uitkomsten (zoals hartfalen, hoge bloeddruk, CVA en hartinfarct), type 2 diabetes en overlijden (naast slaapindicatoren en kwaliteit van leven). Het overzicht vat de op basis daarvan getrokken conclusies samen.

Referenties betreffende de aanbevelingen ACP 2013

8. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169: 361-6. [PMID: 14597482]
9. Monasterio C, Vidal S, Duran J, Ferrer M, Carmona C, Barbe´ F, et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apneahypopnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:939-43. [PMID: 11587974]
10. Barnes M, Houston D, Worsnop CJ, Neill AM, Mykytyn IJ, Kay A, et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:773-80. [PMID: 11897643]
11. Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N, et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:656-64. [PMID: 15201136]
12. Lam B, Sam K, Mok WY, Cheung MT, Fong DY, Lam JC, et al. Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea. Thorax. 2007;62:354-9. [PMID: 17121868]
19. Barbe´ F, Dura´n-Cantolla J, Capote F, de la Pen˜a M, Chiner E, Masa JF, et al; Spanish Sleep and Breathing Group. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:718-26. [PMID: 20007932]
20. Comondore VR, Cheema R, Fox J, Butt A, John Mancini GB, Fleetham JA, et al. The impact of CPAP on cardiovascular biomarkers in minimally symptomatic patients with obstructive sleep apnea: a pilot feasibility randomized crossover trial. Lung. 2009;187:17-22. [PMID: 18795367]
21. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:706-12. [PMID: 17556718]
22. Engleman HM, Gough K, Martin SE, Kingshott RN, Padfield PL, Douglas NJ. Ambulatory blood pressure on and off continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome: effects in “non-dippers.”. Sleep 1996;19:378-81. [PMID: 8843528]
23. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2003;348:1233-41. [PMID: 12660387]
24. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martınez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, et al; Spanish Sleep and Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. JAMA. 2012;307:2161-8. [PMID: 22618923]
25. Minnerup J, Ritter MA, Wersching H, Kemmling A, Okegwo A, Schmidt A, et al. Continuous positive airway pressure ventilation for acute ischemic stroke: a randomized feasibility study. Stroke. 2012;43:1137-9. [PMID: 22198979]
47. Khanna R, Kline LR. A prospective 8 week trial of nasal interfaces vs. a novel oral interface (Oracle) for treatment of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. Sleep Med. 2003;4:333-8. [PMID: 14592306]
48. Mortimore IL, Whittle AT, Douglas NJ. Comparison of nose and face mask CPAP therapy for sleep apnoea. Thorax. 1998;53:290-2. [PMID: 9741373]
49. Khayat RN, Abraham WT, Patt B, Roy M, Hua K, Jarjoura D. Cardiac effects of continuous and bilevel positive airway pressure for patients with heart failure and obstructive sleep apnea: a pilot study. Chest. 2008;134:1162-8. [PMID: 18641111]
50. Piper AJ, Wang D, Yee BJ, Barnes DJ, Grunstein RR. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. Thorax. 2008;63:395-401. [PMID: 18203817]
51. Reeves-Hoche´ MK, Hudgel DW, Meck R, Witteman R, Ross A, Zwillich CW. Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:443-9. [PMID: 7842204]

52. Ballard RD, Gay PC, Strollo PJ. Interventions to improve compliance in sleep apnea patients previously non-compliant with continuous positive airway pressure. J Clin Sleep Med. 2007;3:706-12. [PMID: 18198804]
53. Dolan DC, Okonkwo R, Gfullner F, Hansbrough JR, Strobel RJ, Rosenthal L. Longitudinal comparison study of pressure relief (C-Flex) vs. CPAP in OSA patients. Sleep Breath. 2009;13:73-7. [PMID: 18551327]
54. Pe´pin JL, Muir JF, Gentina T, Dauvilliers Y, Tamisier R, Sapene M, et al. Pressure reduction during exhalation in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. Chest. 2009;136:490-7. [PMID: 19567496]
55. Neill AM, Wai HS, Bannan SP, Beasley CR, Weatherall M, Campbell AJ. Humidified nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 2003;22:258-62. [PMID: 12952257]
56. Petri N, Svanholt P, Solow B, Wildschiødtz G, Winkel P. Mandibular advancement appliance for obstructive sleep apnoea: results of a randomised placebo controlled trial using parallel group design. J Sleep Res. 2008;17:221-9. [PMID: 18482111]
57. Gotsopoulos H, Chen C, Qian J, Cistulli PA. Oral appliance therapy improves symptoms in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:743-8. [PMID: 12204875]
69. Eskafi M. Sleep apnoea in patients with stable congestive heart failure an intervention study with a mandibular advancement device. Swed Dent J Suppl. 2004:1-56. [PMID: 15638133]
88. Bloch KE, Iseli A, Zhang JN, Xie X, Kaplan V, Stoeckli PW, et al. A randomized, controlled crossover trial of two oral appliances for sleep apnea treatment. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:246-51. [PMID: 10903249]

Richtlijn "Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline" (AASM 2019)

Aanbeveling	Onderbouwing	Opmerkingen
Recommendation 3: We suggest that clinicians use positive airway pressure, compared to no therapy, to treat OSA in adults with comorbid hypertension. (CONDITIONAL)	"The TF [task force] identified 5 RCTs that reported on the efficacy of PAP therapy on BP [blood pressure] in this patient population. Meta-analyses demonstrated clinically significant BP reductions in nocturnal, daytime, and 24-hour systolic and diastolic BP when all patients in the studies were considered, with the largest effects seen for nocturnal measurements." "When stratified by resistant hypertensive, hypertensive, and normotensive status, BP reduction was clinically significant in the meta-analyses for the group with hypertension and most BP measures in the group with resistant hypertension. The overall quality of evidence, based on the critical outcome of mean arterial BP, was moderate due to imprecision." "The TF notes that the majority of studies evaluating the impact of PAP on BP recruited patients with predominantly moderate to severe OSA. (Note: studies did not systematically report BP based on OSA severity, which limited the ability to make recommendations specific to OSA severity.)" "The benefits and potential harms of PAP for patients with comorbid hypertension are the same as for patients with excessive sleepiness." "The TF recognized that patients experiencing symptoms of OSA (eg, excessive sleepiness) may be more accepting of PAP therapy, with the possibility of secondary benefits related to blood pressure reduction. Non-sleepy patients with OSA, however, may have a more nuanced view of whether to pursue treatment of OSA, particularly given the efficacy of standard antihypertensive treatments. The TF recognized that some non-sleepy patients will	De controlegroepen *sham*-CPAP en geen CPAP werden samengenomen in de door de werkgroep uitgevoerde meta-analysen De TF formuleerde de volgende *Clinically significant differences*, die gebaseerd waren op literatuuronderzoek, klinisch oordeel, klinische ervaring en/of consensus: • 24h MAP en alle DBP metingen: 1 mm Hg verschil tussen de groepen • Alle SBP-metingen: 2 mm Hg verschil

	place a high value on any intervention that potentially reduces blood pressure, including PAP therapy. Nevertheless, the TF concluded that in adult patients with OSA and comorbid hypertension, the benefits of PAP therapy compared to no PAP therapy likely outweigh the potential harms and burdens, and that the majority of well-informed patients would choose the intervention over no treatment."	
Conclusies m.b.t. type 2 diabetes mellitus (T2DM) "Overall, the TF judged that analyses do not support that PAP reduces fasting glucose or HbA1C in adults with OSA with or without T2DM. The quality of evidence for the efficacy of PAP to reduce fasting glucose and hemoglobin A1c was high in finding no clinically significant reduction."	"A meta-analysis of the four studies did not demonstrate a clinically significant improvement in HbA1c with PAP (see supplemental material, Figure S53)." HbA1c: MD= 0.07% (95% CI -0.06 to 0.21) in favour of control Fasting glucose: MD= -0.06 mmol/l (95% CI -0.24 to 0.12) in favour of PAP The meta-analysis applied to generic OSA-populations (not specifically patients with diabetes)	*Clinically significant differences* volgens de task force: • Nuchtere glucose: 0,.6 mmol/L • HbA1c: 0,3%
Conclusies m.b.t. hartfalen "Overall, the analyses suggest that PAP does not result in clinically significant improvements in LVEF in adults with OSA either with or without comorbid heart failure. The quality of evidence for LVEF was moderate due to imprecision."	"Studies on participants with heart failure recruited from cardiology or heart failure clinics while studies of participants without heart failure recruited primarily from sleep clinics." "When limited to participants with heart failure, a meta-analysis of 5 RCTs demonstrated no clinically significant improvement in LVEF." Change in LVEF: MD= 2.90% (95% CI 0.72 to 5.08) in favour of PAP	*Clinically significant differences* volgens de task force: • LVEF: 4%
Conclusies m.b.t. cardiovasculaire uitkomsten en overlijden "There is insufficient and inconclusive evidence to either recommend or withhold PAP to treat non-sleepy adults with OSA as a means to reduce cardiovascular events or mortality."	"Six RCTs assessed the impact of PAP therapy on cardiovascular event rate, which were variably defined by composite outcomes." "The meta-analysis also did not demonstrate a clinically significant reduction in the rate of cardiovascular events occurring with the use of PAP (see supplemental material, Figure S34)." Occurrence of cardiovascular events: RR= 0.96 (95% CI 0.84 to 1.11)	*Clinically significant differences* volgens de task force: • RR 0,8 voor cardiovasculaire uitkomsten en *all cause mortality*

"Thus, the TF judged that the meta-analyses demonstrated insufficient and inconclusive findings regarding the impact of PAP therapy on incident CV events and mortality. Therefore, no recommendation is made regarding the use of PAP based on reduced incident CV events and mortality."	in favour of PAP "Four RCTs assessed the impact of PAP therapy on all-cause mortality." "The meta-analysis did not demonstrate a clinically significant reduction in all-cause mortality with the use of PAP (see supplemental material, Figure S36)." Death: RR= 0.96 (95% CI 0.68 to 1.36) in favour of PAP	
Conclusies m.b.t. stemmingsstoornissen Niet geformuleerd.	"The efficacy of PAP in improving mood, specifically anxiety and depression, in adults with OSA was evaluated using meta-analyses of 5 studies that reported on the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS anxiety and HADS depression)." "Meta-analyses of the HADS anxiety scale and HADS depression scale scores demonstrated no clinically significant improvements in mood using CPAP; however, the studies did not specifically enroll participants with anxiety or depression at baseline (see supplemental material, **Figure S47** and **Figure S48**). The quality of evidence for depression and anxiety was high."	*Clinically significant differences* volgens de task force: • Stemmingsstoornissen: HADS depression and anxiety: 2 punten
Conclusies m.b.t. neurocognitief functioneren "Overall, the analyses suggest that CPAP does not appear to improve neurocognitive function in adults with OSA. The quality of evidence for neurocognitive function ranged from low to high and was downgraded due to imprecision in certain domains."	"A total of 9 RCTs investigated the efficacy of PAP for improvement in neurocognitive function as measured across these domains." "The meta-analyses demonstrated no clinically significant differences between PAP and control groups in any of the domains of neurocognitive function tested, which included executive function, processing speed, attention and vigilance, memory, and intelligence."	*Clinically significant differences* volgens de task force: • Neurocognitief functioneren: 0,2 SMD

Referenties betreffende de aanbevelingen AASM 2019
Alle in het overzicht gepresenteerde meta-analysen betroffen RCT's en werden door de *task force* zelf uitgevoerd (Patil 2019b)

Patients with OSA and hypertension

68. Duran-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. BMJ. 2010;341:c5991.
86. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. Eur Respir J. 2006;27(6):1229–1235.
100. Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, et al. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. Chest. 2006;129(6):1459–1467.
112. Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(7):718–726.
148. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2014;370(24):2276–2285.

Patients with OSA and resistant hypertension

79. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. JAMA. 2013;310(22):2407–2415.
97. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized,controlled trial. J Hypertens. 2010;28(10):2161–2168.
98. Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LK, Amaro AC, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial. Chest. 2013;144(5):1487–1494.
117. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. Hypertension. 2015;65(4):736–742.
120. de Oliveira AC, Martinez D, Massierer D, et al. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(3):345–347.

Diabetes mellitus type 2 in non-selected OSA-populations

67. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. Eur Respir J. 2007;29(4):720–727.
74. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. Thorax. 2012;67(12):1081–1089.
88. Sivam S, Phillips CL, Trenell MI, et al. Effects of 8 weeks of continuous positive airway pressure on abdominal adiposity in obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 2012;40(4):913–918.
89. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. Thorax. 2007;62(11):969–974.
93. Nguyen PK, Katikireddy CK, McConnell MV, Kushida C, Yang PC. Nasal continuous positive airway pressure improves myocardial perfusion reserve and endothelial-dependent vasodilation in patients with obstructive sleep apnea. J Cardiovasc Magn Reson. 2010;12:50.
129. Martinez-Ceron E, Barquiel B, Bezos AM, et al. Effect of continuous positive airway pressure on glycemic control in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. A randomized clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(4):476–485.

131. Shaw JE, Punjabi NM, Naughton MT, et al. The effect of treatment of obstructive sleep apnea on glycemic control in type 2 diabetes. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(4):486–492.
153. Salord N, Fortuna AM, Monasterio C, et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure on glucose tolerance in obese patients with obstructive sleep apnea. Sleep. 2016;39(1):35–41.

Patients with OSA and heart failure

99. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2003;348(13):1233–1241.
102. Egea CJ, Aizpuru F, Pinto JA, et al. Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a multicenter study. Sleep Med. 2008;9(6):660–666.
109. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT.Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(3):361–366.
110. Smith LA, Vennelle M, Gardner RS, et al. Auto-titrating continuous positive airway pressure therapy in patients with chronic heart failure and obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. Eur Heart J. 2007;28(10):1221–1227.
124. Hall AB, Ziadi MC, Leech JA, et al. Effects of short-term continuous positive airway pressure on myocardial sympathetic nerve function and energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea: a randomized study. Circulation. 2014;130(11):892–901.

Cardiovascular events in non-selected OSA-populations

36. Craig SE, Kohler M, Nicoll D, et al. Continuous positive airway pressure improves sleepiness but not calculated vascular risk in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: the MOSAIC randomised controlled trial. Thorax. 2012;67(12):1090–1096.
81. McMillan A, Bratton DJ, Faria R, et al. Continuous positive airway pressure in older people with obstructive sleep apnoea syndrome (PREDICT): a 12-month, multicentre, randomised trial. Lancet Respir Med. 2014;2(10):804–812.
106. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. JAMA. 2012;307(20):2161–2168.
107. Parra O, Sanchez-Armengol A, Capote F, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. J Sleep Res. 2015;24(1):47–53.
108. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunstrom E. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with non-sleepy obstructive sleep apnea: the RICCADSA randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(5):613–620.
116. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2016;375(10):919–931.

Mortality in non-selected OSA-populations

106. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. JAMA. 2012;307(20):2161–2168.
107. Parra O, Sanchez-Armengol A, Capote F, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. J Sleep Res. 2015;24(1):47–53.

108. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunstrom E. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with non-sleepy obstructive sleep apnea: the RICCADSA randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(5):613–620.
116. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2016;375(10):919–931.

Neurocognitive functioning in non-selected OSA-populations

63. Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2001;134(11):1015–1023.
65. Barnes M, McEvoy RD, Banks S, et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea.Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(6):656–664.
70. Engleman HM, Martin SE, Kingshott RN, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnea syndrome. Thorax. 1998;53(5):341–345.
71. Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(2):461–467.
81. McMillan A, Bratton DJ, Faria R, et al. Continuous positive airway pressure in older people with obstructive sleep apnoea syndrome (PREDICT): a 12-month, multicentre, randomised trial. Lancet Respir Med. 2014;2(10):804–812.
82. Monasterio C, Vidal S, Duran J, et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(6):939–943.
90. Woodson BT, Steward DL, Weaver EM, Javaheri S. A randomized trial of temperature-controlled radiofrequency, continuous positive airway pressure, and placebo for obstructive sleep apnea syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;128(6):848–861.
114. Dalmases M, Sole-Padulles C, Torres M, et al. Effect of CPAP on cognition, brain function, and structure among elderly patients with OSA: a randomized pilot study. Chest. 2015;148(5):1214–1223.
115. Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH, et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients: the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). Sleep. 2012;35(12):1593–1602.

Mood in non-selected OSA-populations

70. Engleman HM, Martin SE, Kingshott RN, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnea syndrome. Thorax. 1998;53(5):341–345.
71. Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(2):461–467.
81. McMillan A, Bratton DJ, Faria R, et al. Continuous positive airway pressure in older people with obstructive sleep apnoea syndrome (PREDICT): a 12-month, multicentre, randomised trial. Lancet Respir Med. 2014;2(10):804–812.
116. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascularevents in obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2016;375(10):919–931.
130. Martinez-Garcia MA, Chiner E, Hernandez L, et al. Obstructive sleep apnoea in the elderly: role of continuous positive airway pressure treatment. Eur Respir J. 2015;46(1):142–151

Bijlage 6. Vergelijking van de aanbevelingen en de onderbouwing daarvan voor behandeling met CPAP of een MRA van asymptomatische OSA patiënten met comorbiditeit in de geselecteerde richtlijnen

Diabetes mellitus type 2 (DMT2)

	NVALT-NVKNO 2018	**ACP 2013**	**AASM 2019**
Aard onderzoek	Systematisch literatuuronderzoek	Systematisch literatuuronderzoek	Systematisch literatuuronderzoek + zelf uitgevoerde MA betr. nuchtere glucose en HbA1c
Basis voor beslissing	1 SR van 2 RCT's en 4 obs. onderzoeken	1 RCT	MA van resp. 8 en 4 RCTs
Patiëntenpopulatie	Patiënten met OSA en DMT2	Algemene OSA populatie	Algemene OSA populatie
Zonder slaperigheid	Niet vermeld	'Minimally symptomatic patients'	Niet vermeld voor nuchtere glucose; voor HbA1c 3 vd 4 zonder slaperigheid
Conclusie	Geen effect op HbA1c en insuline-resistentie	Onvoldoende bewijs	Geen klin. relevante verbetering
Certainty of the evidence	Zeer laag	Niet vermeld	Hoog
Aanbeveling	Geen aanbeveling	Geen aanbeveling	Geen aanbeveling

Atriumfibrilleren (AF)

	NVALT-NVKNO 2018	**ACP 2013**	**AASM 2019**
Aard onderzoek	Systematisch literatuuronderzoek	Niet onderzocht	Niet onderzocht
Basis voor beslissing	1 SR van 7 obs. onderzoeken		
Patiëntenpopulatie	Patiënten met OSA en AF		
Zonder slaperigheid	Niet vermeld		
Conclusie	Sign. reductie van # AF recidieven		
Certainty of the evidence	Laag		
Aanbeveling	Positief	Geen aanbeveling	Geen aanbeveling

Hypertensie

	NVALT-NVKNO 2018	**ACP 2013**	**AASM 2019**
Aard onderzoek	Systematisch literatuuronderzoek	Systematisch literatuuronderzoek	Systematisch literatuuronderzoek + zelf uitgevoerde MA's
Basis voor beslissing	4 SRs van 12 en 16 RCT's en van 7 en 51	CPAP vs control: 7 RCTs + 1 RCT (op	MA van 5 RCTs betreffende patiënten

	RCT's of obs. onderzoeken	basis van een latere aanvullende search) CPAP vs sham-CPAP: 12 RCTs MRA: voor hypertensie niet vermeld	met hypertensie MA van 5 RCTs betreffende patiënten met therapieresistente hypertensie
Patiëntenpopulatie	Algemene OSA populaties	CPAP vs control: algemene OSA populatie (n=6) en patiënten met OSA en hypertensie (n=1) CPAP vs sham-CPAP: algemene OSA populatie (n=10) en patiënten met OSA en hypertensie (n=2)	Patiënten met OSA en resp. hypertensie en therapieresistente hypertensie
Zonder slaperigheid	Niet vermeld	Niet vermeld; de RCT in de aanvullende search (CPAP vs control) betrof OSA-patiënten zonder slaperigheid	Hypertensie: 2/5 RCTs betroffen OSA-patiënten zonder slaperigheid Therapieresistente hypertensie: niet vermeld
Conclusie	CPAP: mogelijk kleine verlaging van (vooral de nachtelijke) syst. bloeddruk MRA: mogelijk geringe verlaging van zowel de syst. als de diast. bloeddruk	CPAP vs control: geen sign. verschillen tussen de groepen CPAP vs sham-CPAP: inconsistente resultaten MRA: geen conclusie m.b.t. hypertensie	Hypertensie: "Overall, the analyses suggest that PAP use reduces BP in adults with OSA and hypertension" Therapieresistente hypertensie: "Overall, the analyses suggest that PAP use reduces BP in adults with OSA and resistant hypertension"
Certainty of the evidence	CPAP: redelijk MRA: laag	Niet vermeld ('No or weak evidence')	Hypertensie: redelijk Therapieresistente hypertensie: redelijk
Aanbeveling	Positief	Geen aanbeveling	Positief

Coronaire hartziekten (CHZ)

	NVALT-NVKNO 2018	**ACP 2013**	**AASM 2019**
Aard onderzoek	Systematisch literatuuronderzoek	Systematisch literatuuronderzoek	Systematisch literatuuronderzoek + zelf uitgevoerde MA betr. cardiovasculaire eindpunten en overlijden
Basis voor beslissing	Cardiovasculaire eindpunten: 1 SR van 6 RCTs + 1 SR van 3 obs. onderzoeken Overlijden: 1 SR van 4 RCTs + 1 SR van 27 obs. onderzoeken	Cardiovasculaire eindpunten: 1 RCT Overlijden: 8 obs. onderzoeken Voor MRA: 5 RCTs	Cardiovasculaire eindpunten: MA van 6 RCTs Overlijden: MA van 4 RCTs

Patiëntenpopulatie	Algemene OSA populaties	Niet vermeld (waarschijnlijk algemene OSA populaties)	Algemene OSA populaties
Zonder slaperigheid	Niet vermeld	Niet vermeld	Niet vermeld
Conclusie	Kans op cardiovasculaire eindpunten mogelijk verlaagd Kans op overlijden mogelijk verlaagd, maar resultaten niet eenduidig	CPAP vs 'controlebehandeling' • Cardiovasculaire eindpunten: geen sign. verschillen • Overlijden: 7 van de 8 obs. onderzoeken sign. verschil in voordeel CPAP CPAP vs *sham*-CPAP • Geen evidence gevonden MRA vs 'controlebehandeling' • "No clear survival benefits or reductions in cardiovascular illness" Zeer beperkt bewijs m.b.t. 'clinical outcomes' [waaronder CHZ]	Onvoldoende bewijs voor voorkómen van cardiovasculaire eindpunten of overlijden
Certainty of the evidence	Cardiovasculaire eindpunten: laag Overlijden: zeer laag	Niet vermeld ('weak evidence')	Redelijk
Aanbeveling	Geen aanbeveling	Geen aanbeveling	Geen aanbeveling

Cerebrovasculair accident (CVA)

	NVALT-NVKNO 2018	**ACP 2013**	**AASM 2019**
Aard onderzoek	Systematisch literatuuronderzoek	Systematisch literatuuronderzoek	Niet onderzocht
Basis voor beslissing	1 SR van 4 RCTs + 1 SR van 3 obs. onderzoeken	2 RCT's	
Patiëntenpopulatie	Algemene OSA populaties	Patiënten met OSA en CVA	
Zonder slaperigheid	Niet vermeld	Niet vermeld	
Conclusie	Kans op CVA waarschijnlijk nauwelijks verlaagd	Zeer beperkt bewijs m.b.t. 'clinical outcomes' [waaronder CVA]	
Certainty of the evidence	Laag	Niet vermeld ('weak evidence')	
Aanbeveling	Geen aanbeveling	Geen aanbeveling	Geen aanbeveling

Hartfalen

	NVALT-NVKNO 2018	ACP 2013	AASM 2019
Aard onderzoek	Niet onderzocht	Systematisch literatuuronderzoek	Systematisch literatuuronderzoek + zelf uitgevoerde MA
Basis voor beslissing		1 RCT	MA van 5 RCTs
Patiëntenpopulatie		Patiënten met OSA en hartfalen	Patiënten met OSA en hartfalen
Zonder slaperigheid		Niet vermeld	Niet vermeld
Conclusie		Geen significant verschil in verbetering van hartfalen Zeer beperkt bewijs m.b.t. 'clinical outcomes' [waaronder hartfalen]	Niet-significant verschil voor verbetering in de linkerventrikelfunctie in voordeel CPAP Onvoldoende bewijs om CPAP aan te bevelen bij patiënten met OSA en hartfalen
Certainty of the evidence		Niet vermeld ('insufficient evidence')	Redelijk
Aanbeveling	Geen aanbeveling	Geen aanbeveling	Geen aanbeveling

Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION)

	NVALT-NVKNO 2018	ACP 2013	AASM 2019
Aard onderzoek	Niet onderzocht	Niet onderzocht	Niet onderzocht
Basis voor beslissing			
Patiëntenpopulatie			
Zonder slaperigheid			
Conclusie			
Certainty of the evidence			
Aanbeveling	Geen aanbeveling	Geen aanbeveling	Geen aanbeveling

Glaucoom

	NVALT-NVKNO 2018	ACP 2013	AASM 2019
Aard onderzoek	Systematisch literatuuronderzoek	Niet onderzocht	Niet onderzocht
Basis voor beslissing	Geen onderzoeken geïdentificeerd		
Patiëntenpopulatie			
Zonder slaperigheid			
Conclusie			

Certainty of the evidence			
Aanbeveling	Geen aanbeveling	Geen aanbeveling	Geen aanbeveling

Cognitieve beperkingen en dementie

	NVALT-NVKNO 2018	ACP 2013	AASM 2019
Aard onderzoek	Niet onderzocht	Systematisch literatuuronderzoek	Systematisch literatuuronderzoek + zelf uitgevoerde MA's
Basis voor beslissing		8 RCTs	MA's van 9 RCTs
Patiëntenpopulatie		Niet vermeld (waarschijnlijk algemene OSA populaties)	Algemene OSA populaties
Zonder slaperigheid		Niet vermeld	1 van 9 RCTs betrof patiënten zonder slaperigheid
Conclusie		Inconsistent bewijs voor verbetering van neurocognitieve testresultaten voor zowel CPAP als een MRA	Geen statistisch significante verschillen in verbetering van neurocognitieve functies Onvoldoende bewijs om CPAP aan te bevelen
Certainty of the evidence		Niet vermeld ('insufficient evidence')	High to low
Aanbeveling	Geen aanbeveling	Geen aanbeveling	Geen aanbeveling

Depressie en angststoornissen

	NVALT-NVKNO 2018	ACP 2013	AASM 2019
Aard onderzoek	Niet onderzocht	Niet onderzocht	Systematisch literatuuronderzoek + zelf uitgevoerde MA's
Basis voor beslissing			MA's van 5 RCTs
Patiëntenpopulatie			Algemene OSA populaties
Zonder slaperigheid			1 van 5 RCTs betrof patiënten zonder slaperigheid
Conclusie			Geen statistisch significante verschillen in verbetering van angst- of depressiesymptomen Onvoldoende bewijs om CPAP aan te bevelen

Certainty of the evidence			High
Aanbeveling	Geen aanbeveling	Geen aanbeveling	Geen aanbeveling

Onderzoek naar het effect van behandeling met CPAP of MRA bij asymptomatische OSA patiënten met comorbiditeit op uitkomsten gerelateerd aan de comorbiditeit

Deel 2.a. Systematische reviews betreffende diabetes mellitus, atriumfibrilleren, hypertensie en coronaire hartziekte

30 april 2019

Auteurs: Hanna Bergman, Jennifer Petkovic, Elise Cogo, René Spijker, Lotty Hooft en Rob Scholten

Auteurs

- Hanna Bergman, MSc[1]
- Elise Cogo, MSc[1]
- Jennifer Petkovic, MSc[1]
- R. Spijker, MSc[2]
- Dr. L. Hooft[2]
- Prof. dr. R.J.P.M. Scholten[2]

[1] Cochrane Response, St Albans House, 57-59 Haymarket, Londen, Verenigd Koninkrijk
[2] Cochrane Netherlands en het Julius Centrum, UMC Utrecht

Adviseurs

- Dr. S. van Doorn, huisarts, Julius Centrum / praktiserend huisarts
- E. Japenga, longarts, Haaglanden Medisch Centrum, ‘s Gravenhage
- Dr. H.J. Reesink, longarts, OLVG, Amsterdam
- P.R. Schiphof, neuroloog en klinisch neurofysioloog, Bernhoven, Uden

Contactgegevens
Prof. dr. Rob J.P.M. Scholten
Cochrane Netherlands / Julius Centrum
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Huispostnummer Str. 6.131
Postbus 85500
3508 GA Utrecht
T: 088 755 9301
E: cochrane@umcutrecht.nl
W: www.cochrane.nl

Disclaimer: The views and opinions expressed in this document are those of the authors and do not necessarily reflect those of The Cochrane Collaboration.

Lijst met gebruikte afkortingen

AF	Atriumfibrilleren
AHI	Apnea–Hypopnea Index
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	Body Mass Index
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CVA	CerebroVasculair Accident
DBP	Diastolic Blood Pressure (diastolische bloeddruk)
ESS	Epworth Sleepiness Scale
HbA1c	Hemoglobine A1c
LVEF	Left Ventricle Ejection Fraction
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MAP	Mean Arterial Pressure (gemiddelde arteriële bloeddruk)
MID	Minimally Important Difference
MAP	Mean Arterial Pressure
MRA	Mandibulair Repositie Apparaat
NAION	Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy
OSA	Obstructive Sleep Apnea
ODI	Oxygen Desaturation Index
PSG	Polysomnography
RCT	Randomised Controlled Trial
SBP	Systolic Blood Pressure (systolische bloeddruk)
SD	Standard Deviation

Inhoudsopgave

1. Inleiding 1
2. Vraagstelling 1
3. Methoden 1
4. Resultaten: grenzen voor klinische relevantie 5
5. Resultaten 9
5.1. CPAP of MRA bij patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2 9
5.2. CPAP of MRA bij patiënten met OSA en atriumfibrilleren 20
5.3. CPAP of MRA bij patiënten met OSA en hypertensie 23
5.4. CPAP of MRA bij patiënten met OSA en coronaire hartziekte 38
6. Samenvatting resultaten en conclusies 43
Referenties 49
Bijlagen / Appendices for comorbidity 1: diabetes mellitus type 2 54
Bijlagen / Appendices for comorbidity 2: atrial fibrillation 103
Bijlagen / Appendices for comorbidity 3: hypertension 117
Bijlagen / Appendices for comorbidity 4: coronary artery disease 191

1. Inleiding

In het kader van het programma Zinnige Zorg licht Zorginstituut Nederland (ZIN) de zorg die uit het verzekerde basispakket wordt vergoed, systematisch door met als uiteindelijke doel te beoordelen of de diagnostiek en de therapeutische interventies die binnen het basispakket Zorg vallen, op een patiëntgerichte, effectieve en doelmatige manier worden ingezet.[1]

Een van de onderwerpen die in het kader van het programma Zinnige Zorg aan bod komen, is behandeling van asymptomatische patiënten met obstructieve slaap apneu (OSA) én verschillende typen comorbiditeit. Voor het onderzoek betreffende deze behandelingen worden twee hoofdvragen onderscheiden: 1. De analyse van richtlijnen en 2. Het uitvoeren van systematische reviews. Laatstgenoemde vraag valt uiteen in twee onderdelen: a. Het uitvoeren van volledige systematische reviews betreffende de comorbiditeiten type 2 diabetes mellitus, atriumfibrilleren, hypertensie en coronaire hartziekte en b. Systematische search, selectie en kwaliteitsbeoordeling van onderzoeken betreffende de comorbiditeiten cerebrovasculair accident (CVA), hartfalen, glaucoom en *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy* (NAION).

Het onderhavige rapport betreft deel 2.a: systematische analyse van het effect van behandeling met CPAP of een MRA bij asymptomatische patiënten met OSA én de vier verschillende typen comorbiditeiten.

2. Vraagstelling

Wat is het effect van behandeling met CPAP of een MRA bij asymptomatische patiënten met OSA én verschillende typen comorbiditeit (type 2 diabetes mellitus, atriumfibrilleren, hypertensie of een coronaire hartziekte) op uitkomsten gerelateerd aan de comorbiditeit?

3. Methoden

De opdrachtgever formuleerde de volgende patiëntcategorieën, te vergelijken interventies en studietypes:

Patiënten

Volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2, atriumfibrilleren, hypertensie of een coronaire hartziekte én met OSA, gedefinieerd als een *apnea–hypopnea index* (AHI) >5/u.

Aanvankelijk zouden alleen onderzoeken gezocht worden bij patiënten zonder slaperigheidsklachten (asymptomatische patiënten wat de OSA betreft; *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) ≤10), maar omdat weinig onderzoeken deze specifieke subgroep van patiënten bleken te betreffen, is besloten dit criterium te laten vervallen en waar mogelijk de onderzoeken die deze subgroep bestudeerden, apart te benoemen.

Interventies

CPAP of een MRA in combinatie met gebruikelijke zorg voor de desbetreffende comorbiditeit.

[1] https://www.zorginstituutnederland.nl/pakket/lopende+dossiers/programma+zinnige+zorg

Vergelijkende interventies (*comparators*)

Gebruikelijke zorg voor de desbetreffende comorbiditeit zonder behandeling voor OSA, behalve leefstijladvies.

Studietype

Randomised controlled trials (RCT's)

In een later stadium werd voor atriumfibrilleren een extra vraagstelling toegevoegd betreffende patiënten die een ablatie vanwege atriumfibrilleren hebben ondergaan.

Uitkomsten (Outcomes)

De uitkomsten (O's) voor de verschillende comorbiditeiten werden gekozen aan de hand van de volgende werkwijze.

1. De beschikbaarheid van zogenoemde *core outcome sets* werd nagaan op de website van het *COMET initiative*, een internationaal netwerk dat streeft naar het definiëren van standaarduitkomstsets voor verschillende medische aandoeningen (http://www.comet-initiative.org/). Tevens werd op de website van het *International Consortium for Health Outcomes Measurement* (ICHOM), een internationaal samenwerkingsverband voor uitkomstmetingen in de zorg (https://www.ichom.org/standard-sets/) gezocht naar door hen geformuleerde standaard uitkomsten.
2. Consultatie van inhoudsdeskundige experts.
3. Selectie maken uit in Cochrane-reviews bestudeerde uitkomstmaten voor de desbetreffende comorbiditeit.

Dit resulteerde in een aantal voorgestelde uitkomsten voor de verschillende comorbiditeiten, welke werden voorgelegd aan de opdrachtgever en aan de leden van de klankbordgroep. De uiteindelijk gekozen uitkomsten werden vervolgens ingedeeld in Cruciaal en Belangrijk volgens het GRADE-systeem. Deze werkwijze resulteerde per comorbiditeit in de volgende uitkomsten (O's):

Diabetes mellitus type 2

Cruciaal
- Aantal hypoglycemische perioden (per tijdseenheid)
- Vermindering van de antidiabetesmedicatie (insulinedosis of dosis/aantal orale bloedglucoseverlagende middelen)
- Gewichtsverandering (of verandering BMI)
- Glycaemische controle (nuchtere of postprandiale glucose e.d.)
- (Daling van) HbA1c

Belangrijk
- Overlijden ongeacht de oorzaak
- *Major adverse cardiac events* (MACE; combinatie van optreden van een niet-fataal myocardinfarct, ziekenhuisopname vanwege cardiovasculaire indicaties (hartfalen), coronaire revascularisatie of cardiovasculaire mortaliteit)

Atriumfibrilleren

Cruciaal
- *AF burden* (bijv. het aantal uren per tijdseenheid gedurende welke een patiënt AF heeft)
- Optreden van een herseninfarct of hersenbloeding
- Overlijden ongeacht de oorzaak

- *Major adverse cardiac events* (MACE; combinatie van optreden van een niet-fataal myocardinfarct, ziekenhuisopname vanwege cardiovasculaire indicaties (hartfalen), coronaire revascularisatie of cardiovasculaire mortaliteit)
- Vermindering van de medicatie

Belangrijk
- *European Heart Rhythm Association (EHRA) symptom classification for atrial fibrillation*
- Linkerventrikelfunctie / hartfalen

Voor de extra vraagstelling betreffende patiënten die een ablatie vanwege atriumfibrilleren hebben ondergaan, werd als cruciale uitkomst 'recidief atriumfibrilleren' toegevoegd.

Hypertensie

Cruciaal
- Bloeddruk(daling)
- Vermindering van het aantal of de dosis antihypertensiva

Belangrijk
- Overlijden ongeacht de oorzaak
- Cardiovasculaire sterfte
- *Major adverse cardiac events* (MACE; combinatie van optreden van een niet-fataal myocardinfarct, ziekenhuisopname vanwege cardiovasculaire indicaties (hartfalen), coronaire revascularisatie of cardiovasculaire mortaliteit)

Coronaire hartziekten

Cruciaal
- Overlijden ongeacht de oorzaak
- Cardiovasculaire sterfte
- *Major adverse cardiac events* (MACE; combinatie van optreden van een niet-fataal myocardinfarct, ziekenhuisopname vanwege cardiovasculaire indicaties (hartfalen), coronaire revascularisatie of cardiovasculaire mortaliteit)
- Angina pectoris, dyspneu

Voor alle comorbiditeiten werden tevens de volgende, als belangrijk geduide uitkomsten beschouwd:

- AHI, *oxygen desaturation index* (ODI)
- CPAP-gebruik, inclusief het niet verdragen van de OSA-interventie
- Bijwerkingen

Grenzen voor klinische relevantie

Het vaststellen van grenzen voor klinische relevantie (zogenoemde *minimally important differences* (MID's), ofwel welke verschillen als klinisch relevant geduid kunnen worden) en de relatie tussen intermediaire (surrogaat) uitkomsten, zoals bloeddruk en HbA1c, en 'harde' eindpunten werd door ons niet systematisch onderzocht; hiervoor hanteerden wij exact dezelfde werkwijze als voor het selecteren van uitkomsten. Ook zochten wij nog in de referentielijsten van de in deel 1 beschouwde richtlijnen naar verwijzingen betreffende MID's.

Systematisch literatuuronderzoek

Aan de hand van de aldus geformuleerde PICO's werd gezocht naar RCT's in MEDLINE, Embase en het Cochrane register CENTRAL. Selectie van RCT's werd uitgevoerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar.

Van iedere geïncludeerde RCT werd de methodologische kwaliteit bepaald aan de hand van de Cochrane Risk of Bias tool (Higgins 2011). De resultaten van deze beoordelingen werden grafisch weergegeven.

Tevens werden van iedere RCT de volgende beschrijvende gegevens verzameld: kenmerken van de patiënten en de toegepaste interventies, toegepaste OSA-definitie, aan- of afwezigheid van slaperigheidsklachten, aard en ernst van de co-morbiditeit en ernst van OSA, bestudeerde uitkomsten en de resultaten betreffende de verschillende uitkomsten. Deze gegevens werden weergegeven in zogenoemde evidence-tabellen.

Beoordeling van de methodologische kwaliteit en extractie van de resultaten werden uitgevoerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Bij afwijkende beoordelingen werd consensus gezocht. Indien geen consensus bereikt werd, werd een derde onderzoeker ingeschakeld, wiens oordeel bindend was.

Vervolgens werden waar mogelijk meta-analysen uitgevoerd volgens de methoden beschreven in het Cochrane Handbook (Higgins 2011). Gelet op de aard van de onderzochte interventies en controle-interventies werd vanwege de te verwachten heterogeniteit het random effects model toegepast. De resultaten werden gepresenteerd in de vorm van forest plots. Meta-analyse werd alleen uitgevoerd indien de patiënten, interventies en uitkomsten in de verschillende studies voldoende vergelijkbaar waren (hetgeen werd voorgelegd aan de klinische experts).

Voor alle analyses werd zo mogelijk onderscheid gemaakt in toegepaste criteria voor OSA (zoals verschillende afkappunten voor verhoogde AHI >5, >15 of >30) en patiënten zonder slaperigheidsklachten (ESS ≤10).

Vervolgens werd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar de *certainty of the evidence* toegekend aan de verschillende uitkomsten aan de hand van het GRADE-systeem en werden Summary of Findings tabellen geconstrueerd met behulp van de Guideline Development Tool (www.guidelinedevelopment.org/) (Guyatt 2011).

De GRADE levels of certainty hebben de volgende betekenis:

High: er is veel vertrouwen dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect

Moderate: er is redelijk vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt

Low: er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.

Very low: er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect

4. Resultaten: grenzen voor klinische relevantie

Diabetes mellitus type 2

Onderbouwing van de relatie van intermediaire uitkomsten met harde uitkomsten

Voor de relatie tussen de intermediaire uitkomsten nuchtere glucose en HbA1c enerzijds en harde uitkomsten anderzijds werden wij verwezen naar de NHG-standaard 'Diabetes mellitus type 2' (Barents 2018). In deze standaard wordt verwezen naar een groot Brits cohortonderzoek, waarin bij nuchtere glucosewaarden <6 mmol/l 25% minder microvasculaire complicaties optraden na 9 tot 11 jaar behandelingsduur (UK Prospective Diabetes Study Group 1998) en naar het UKPDS-postinterventieonderzoek, waarin patiënten die tijdens dit onderzoek intensief behandeld waren, op de langere termijn een persisterend lager risico hadden op het krijgen van zowel micro- als macrovasculaire complicaties. Het positieve effect van een intensieve aanpak, waarbij een HbA1c waarde <53 mmol/mol werd nagestreefd, bleef over een periode van 20 tot 25 jaar behouden (Holman 2008).

Op grond van deze in de standaard geciteerde onderzoeken is het aannemelijk, dat er een relatie bestaat tussen het nuchtere glucosegehalte en het HbA1c-gehalte enerzijds en latere micro- of macrovasculaire complicaties anderzijds onder patiënten met diabetes.

Onderbouwing van de grenzen voor klinische relevantie van intermediaire en/of harde uitkomsten op basis van richtlijnen en experts die verwijzen naar literatuur of richtlijnen

Wij hebben geen klinimetrisch vastgestelde en algemeen geaccepteerde grenzen voor klinische relevantie kunnen identificeren voor de verschillende aan diabetes type 2 gerelateerde uitkomsten.

De *task force*, die de systematische reviews t.b.v. AASM-richtlijn uit 2019 uitvoerde, voerde een literatuuroverzicht uit van in de praktijk gebruikte grenswaarden of MID's (Patil 2019b). Werd hierover geen literatuur geïdentificeerd, dan werd op basis van klinisch oordeel en klinische ervaring consensus bereikt over de te hanteren grenzen voor klinische relevantie. De task force formuleerde aan de hand van deze methode *clinically significant differences* voor de volgende, aan diabetes gerelateerde uitkomsten (Patil 2019b):

- Nuchtere glucose: 0,6 mmol/L (Nathan 2008)
- HbA1c: 0,3% (Ismail-Beigi 2012; Look AHEAD 2010)
- RR 0,8 voor cardiovasculaire uitkomsten en *all cause mortality* (NAVIGATOR Study Group 2010)

Geen van de door de task force aangegeven literatuurverwijzingen betrof het bepalen van MID's met behulp van klinimetrische technieken.

Het onderzoek van Nathan gaat over het omrekenen van HbA1c-waarden naar geschatte gemiddelde glucosewaarden en niet over de MID voor de nuchtere glucosewaarde (Nathan 2008). De verwijzingen voor de onderbouwing van de MID voor het HbA1c betreffen eveneens geen klinimetrisch onderzoek voor het vaststellen van MID's (Ismail-Beigi 2012; Look AHEAD 2010).

De grens voor het RR voor cardiovasculaire uitkomsten en overlijden is arbitrair en lastig te generaliseren, omdat de klinische relevantie van het RR afhangt van het achtergrondrisico (de kans op de uitkomst in de controlegroep). Deze algemene grens van 0,8 wordt echter onder meer ook door de GRADE Working Group aangehouden (Guyatt 2011).

In de hierboven genoemde NHG-standaard worden geen MID's beschreven, maar worden wel de volgende streefwaarden genoemd (Barents 2018):

- Nuchtere glucose: 4,5 – 8 mmol/l
- HbA1c: <53 mmol/mol (hetgeen overeenkomst met <7%) voor patiënten jonger dan 70 jaar

Voor de onderbouwing van deze streefwaarden wordt in de standaard verwezen naar dezelfde, hierboven genoemde Britse onderzoeken. Deze streefwaarden worden ook aangehouden door de American Diabetes Association (2018).

Atriumfibrilleren

Onderbouwing van de relatie van intermediaire uitkomsten met harde uitkomsten

In het enige geïncludeerde onderzoek (zie paragraaf 4.2) werden geen intermediaire uitkomsten bestudeerd.

Onderbouwing van de grenzen voor klinische relevantie van intermediaire en/of harde uitkomsten op basis van richtlijnen en experts die verwijzen naar literatuur of richtlijnen

Geen van de door ons vooraf gedefinieerde uitkomsten werden in het enige geïncludeerde onderzoek (zie paragraaf 4.2) bestudeerd, behalve de uitkomst recidief atriumfibrilleren. Voor deze uitkomst werd als effectmaat het RR berekend. Zoals onder diabetes mellitus type 2 reeds vermeld, is de door de task force, die de systematische reviews voor de AASM uitvoerde, en de GRADE Working Group gehanteerde grens van 0,8 arbitrair en lastig te generaliseren.

Hypertensie

Onderbouwing van de relatie van intermediaire uitkomsten met harde uitkomsten

Voor de onderbouwing van de relatie van bloeddruk met harde uitkomsten werden wij onder meer verwezen naar een Cochrane-review (Arguedas 2009) en naar de NHG-standaard ‘Cardiovasculair risicomanagement’ (Landelijke werkgroep Cardiovasculair risicomanagement 2012) en de in 2018 herziene versie hiervan (Richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (CVRM) 2018).

In het Cochrane-review worden observationele onderzoeken aangehaald, waarin een directe relatie gevonden werd tussen de hoogte van de bloeddruk en de kans op het optreden van cardiovasculaire complicaties (Kannel 1996; Lewington 2002; MacMahon 1990; Stamler 1993; Stokes 1987).

De Cochrane-review zelf vergeleek het effect van het streven naar lagere bloeddrukwaarden (interventiegroep) met het streven naar standaardstreefwaarden (controlegroep) op het optreden van onder meer sterfte en cardiovasculaire eindpunten (hartinfarct, cerebrovasculair accident, hartfalen en nierinsufficiëntie). Zij identificeerden zeven RCT’s met in totaal 22.089 deelnemers, welke RCT’s verschillende streefwaarden voor de diastolische bloeddruk met elkaar vergeleken. Streefwaarden voor systolische bloeddruk werden in deze RCT’s niet onderzocht. Meta-analysen resulteerden in een gemiddeld verschil in verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk van resp. 4 en 3 mm Hg in het voordeel van de interventiegroepen. Voor geen van de ‘harde’ uitkomsten werd een significant verschil gevonden tussen de groepen die lagere streefwaarden probeerden te bereiken, vergeleken met de groepen die standaard streefwaarden probeerden te bereiken (Arguedas 2009). In de groepen die lagere streefwaarden beoogden te bereiken, bereikte gemiddeld 34% van de patiënten de streefwaarde niet en in de groepen die standaardstreefwaarden beoogden te bereiken, was dat in gemiddeld 14% van de patiënten het geval.

Wij werden tevens gewezen op een recente meta-analyse van 123 onderzoeken onder 613.815 deelnemers, welke onderzoeken het effect van verschillende bloeddrukverlagende interventies op onder meer cardiovasculaire eindpunten bestudeerden (Ettehad 2016). In deze meta-analyse werd tevens een metaregressie-analyse uitgevoerd, die de relatie tussen de mate van bloeddrukverlaging en de kans op het optreden van cardiovasculaire eindpunten bevestigde: toenemende verlaging van de bloeddruk leidde tot een grotere risicoreductie.

Op grond van de hierboven geciteerde onderzoeken is het aannemelijk dat er een relatie bestaat tussen de mate van bloeddrukverlaging en de kans op cardiovasculaire complicaties.

Onderbouwing van de grenzen voor klinische relevantie van intermediaire en/of harde uitkomsten op basis van richtlijnen en experts die verwijzen naar literatuur of richtlijnen

Wij hebben geen klinimetrisch vastgestelde en algemeen geaccepteerde grenzen voor klinische relevantie kunnen identificeren voor de verschillende aan bloeddruk gerelateerde uitkomsten.

De task force, die de systematische reviews t.b.v. AASM-richtlijn uit 2019 uitvoerde (zie ook hierboven), formuleerde *clinically significant differences* voor de volgende, aan bloeddruk gerelateerde uitkomsten (Patil 2019b):

- 24h MAP en alle DBP metingen: 1 mm Hg verschil tussen de groepen; alle SBP-metingen: 2 mm Hg verschil (Lewington 2002; Turnbull 2003)
- RR 0,8 voor cardiovasculaire uitkomsten en *all cause mortality* (NAVIGATOR Study Group 2010)

Geen van de door de task force aangegeven literatuurverwijzingen betrof het bepalen van MID's met behulp van klinimetrische technieken.

De werkgroep verwees voor de door hen aangegeven grenzen naar de resultaten van een grote meta-analyse van 61 prospectieve observationele onderzoeken (Lewington 2002) en een grote prospectieve meta-analyse van 29 RCT's (Turnbull 2003). Deze geciteerde meta-analysen laten zien, dat een sterk verhoogde bloeddruk gepaard gaat met een sterk verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen, maar er worden daarin geen MID's voor bloeddrukverlaging gepresenteerd en deze werden ook niet formeel onderzocht.

Zoals hierboven reeds beschreven, is de grens voor het RR voor cardiovasculaire uitkomsten en overlijden arbitrair en lastig te generaliseren, omdat de klinische relevantie van het RR afhangt van het achtergrondrisico (de kans op de uitkomst in de controlegroep). Deze algemene grens van 0,8 wordt echter onder meer ook door de GRADE Working Group aangehouden (Guyatt 2011).

In het eerder geciteerde Cochrane-review en ook in de eerder geciteerde NHG-standaarden 'Cardiovasculair risicomanagement' wordt als algemeen geaccepteerde streefwaarde voor de systolische bloeddruk 140 mm Hg of lager genoemd en 90 mm Hg of lager voor de diastolische bloeddruk, maar deze streefwaarden worden verder niet onderbouwd. Wel wordt hierover vermeld, dat deze grenzen arbitrair zijn en op consensus gestoeld. In de NHG-standaarden wordt overigens alleen de streefwaarde voor de systolische bloeddruk (< 140 mm Hg) gebruikt.

Coronaire hartziekte

Onderbouwing van de relatie van intermediaire uitkomsten met harde uitkomsten

Voor de comorbiditeit Coronaire hartziekte werden geen intermediaire uitkomsten gedefinieerd.

Onderbouwing van de grenzen voor klinische relevantie van intermediaire en/of harde uitkomsten op basis van richtlijnen en experts die verwijzen naar literatuur of richtlijnen

Alle door ons vooraf gedefinieerde uitkomsten waren dichotoom. Voor dichotome uitkomsten werd als effectmaat het RR berekend. Zoals onder diabetes mellitus type 2 reeds vermeld, is de door de task force, die de systematische reviews voor de AASM uitvoerde, en de GRADE Working Group gehanteerde grens van 0,8 arbitrair en lastig te generaliseren.

Conclusies

Voor het nuchtere glucosegehalte, het HbA1c-gehalte en bloeddruk werden consistente relaties gevonden met betrekking tot het optreden van cardiovasculaire eindpunten en overlijden, maar er werden voor deze uitkomsten geen goed-onderbouwde MID's geïdentificeerd.

De door de task force gedefinieerde *clinically significant differences* voor het nuchtere glucosegehalte (0,6 mmol/l), het HbA1c-gehalte (0,3%) en bloeddruk (2 mm Hg voor de systolische bloeddruk; 1 mm Hg voor de diastolische bloeddruk en de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP)) lijken erg klein en het is niet duidelijk, of deze verschillen een klinisch relevante impact hebben op harde uitkomsten. Geen van deze verschillen was door de task force gedegen wetenschappelijk

onderbouwd. Of deze waarden gebaseerd zijn op louter klinische expertise en consensus, werd niet vermeld.

Voor de uitkomsten nuchtere glucosegehalte, het HbA1c-gehalte en bloeddruk werden algemeen geaccepteerde streefwaarden aangegeven zonder verdere wetenschappelijke onderbouwing.

De grens voor klinische relevantie voor het RR is arbitrair en gebaseerd op algemene aannames.

Het blijft derhalve onduidelijk, welke grenzen voor klinische relevante moeten worden aangehouden.

5. Resultaten

5.1. CPAP of MRA bij patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2

5.1.1. Selectie van onderzoeken

Op 13 november 2018 werd een zoekactie uitgevoerd naar RCT's betreffende het effect van behandeling met CPAP of MRA bij asymptomatische OSA patiënten met diabetes mellitus type 2. De zoekstrategieën zijn weergegeven in Bijlage 1.1. Er werd gezocht in MEDLINE, Embase en CENTRAL.

Er werden 676 potentieel relevante onderzoeken gevonden (Bijlage 1.2). Na ontdubbelen bleven 516 onderzoeken over. Gebaseerd op de titel en/of het abstract werden 454 onderzoeken terzijde gelegd. Van de overige 62 onderzoeken werd het volledige artikel bekeken. Zes onderzoeken (beschreven in acht publicaties) werden ingesloten (Tabel 1) en 54 onderzoeken werden uitgesloten. De redenen voor exclusie staan samengevat in Bijlage 1.3. Daarnaast werd nog één onderzoek gevonden via 'snow balling' (Mokhlesi 2016). Dit betrof een *letter to the editor* zonder abstract, waardoor deze in de search niet geïdentificeerd was. Dit brengt het totaal van ingesloten onderzoeken op zeven.

Tabel 1. Ingesloten RCT's naar het effect van behandeling met CPAP of MRA bij patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2 (n = 7)

Reference / country	Main inclusion and exclusion criteria	Comparison	OSA characteristics at baseline
Chasens 2014 / Morariu 2017 USA	OSA: AHI ≥10/h assessed by polysomnography Diabetes mellitus type 2: verified by primary care provider or medication typically ordered for diabetes Main exclusion criteria: oxygen saturation <75% for >10% of the diagnostic PSG or if subject has oxygen saturation <75% for >25% of the first 4 hours of the diagnostic PSG;	CPAP (n= 12) vs sham-CPAP (n= 11) (Respironics Inc.). Both groups: there was no exercise intervention to the protocol and participants were not instructed to change their current habits.	ESS score (SD): 11.4 (4.6) vs 10.6 (3.7) AHI (SD): 50.2 (30.9) vs 26.5 (11.2) per hour ODI (SD): 41.9 (29.6) vs 19.2 (9.1) per hour
Lam 2017 Hong Kong	OSA: AHI ≥15/h assessed by polysomnography (Alice 5 Diagnostic Sleep System; Respironics, USA) Diabetes mellitus type 2: HbA1c ≥7% Main exclusion criteria: excessive daytime sleepiness causing potential harm	CPAP fixed pressure (S8 Elite, ResMed) (n= 32) vs no CPAP (n= 32). All subjects were strongly advised to maintain stable dietary and exercise habits during the study period while being followed up as scheduled, independent of study enrolment, at the Diabetes Clinic for their clinical management.	ESS score (SD): 7.7 (5.6) vs. 7.3 (4.2) AHI (SD): 43.4 (23.1) vs. 47.2 (23.5) per hour ODI (SD): 41.2 (24.2) vs. 42.5 (24.5) per hour
Martínez-Cerón 2016 Spain	OSA: AHI ≥5/h assessed by polygraphy (Alice PDx) Diabetes mellitus type 2: no criteria	Auto-CPAP (S9; ResMed) (n= 26) vs no aCPAP (n= 24). Both groups: sleep hygiene advice and dietary counseling	ESS score (SD): 7.4 (4.8) vs. 8.0 (3.7) AHI (SD): 35.6 (23.4) vs. 28.2

	provided Main exclusion criteria: respiratory failure, morbid obesity, disabling hypersomnia requiring urgent treatment (Epworth Sleepiness Scale [ESS] score, >18), or current use of CPAP treatment.	(without a specific weight loss program).	(17.4) per hour ODI (SD): 35.4 (25.9) vs. 26.2 (18.9) per hour
Mokhlesi 2016 USA	OSA: AHI ≥ 5/h assessed by polysomnography (Neurofax EEG 1100 system) Diabetes mellitus: newly diagnosed and as-yet untreated for T2DM or those taking a stable oral antidiabetic regimen for at least the past 3 months Main exclusion criteria: use of insulin, diagnosis of a sleep disorder other than OSA, current or past treatment with positive airway pressure or supplemental oxygen, requirement of supplemental oxygen or bi-level positive airway pressure for OSA treatment during titration	CPAP (n= 13) versus sham CPAP (n= 6). Additional interventions: not reported	ESS score (SD): not assessed AHI (SD): 39.7 (8.0) vs 52.3 (14.2) per hour 3% ODI: 24.4 (6.1) vs 37.4 (8.1) per hour
Shaw 2016 USA and Australia	OSA: ODI (≥3%) ≥15/h determined using ApneaLink Diabetes mellitus type 2: had type 2 diabetes, HbA1c >6.5% and ≤8.5% Main exclusion criteria: severe OSA (AHI >70 events/h, oxygen saturation <70% for >2 min), previous PAP therapy use, insulin or glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment, unstable angina or uncontrolled, BMI >40 kg/m2 or past bariatric surgery	PAP therapy (S8 AutoSet Spirit II; ResMed) autoadjusting mode (pressure settings between 5 and 20 cm H_2O) plus usual care (n= 151) vs usual care (n= 147) Both groups: lifestyle counseling on a monthly basis and usual care by each patient's usual physician NB: In a later stage, the study entry was changed and based on an ODI (>3%) > 15 events per hour. Data from 118 of 416 initially randomised participants were withdrawn (PAP group = 56; usual care group = 62), and 298 participants were analysed.	ESS score (SD): 10.0 (4.6) vs. 8.9 (4.7) AHI (SD): 28.0 (14.1) vs. 26.2 (12.9) per hour ODI (SD): 24.0 (13.3) vs. 22.8 (12.9) per hour
West 2007 / Prudon 2013 UK	OSA: ODI ≥10 dips of 4% per hour with hypersomnolence (ESS ≥9). Diabetes mellitus type 2: no criteria provided Main exclusion criteria: urgent CPAP required, unstable diabetes	Therapeutic (n= 20) vs placebo CPAP (n= 22) via the same machines (Autoset Spirit, ResMed) (placebo machines delivered pressures of 0 cm H_2O, which were insufficient to hold open the pharynx) Additional interventions: not reported	ESS score (SD): 14.7 (3.5) vs. 13.6 (3.5) AHI (SD): not assessed ODI (SD): 33.8 (21.9) vs. 35.7 (21.1) ODI (SaO_2 dips/hour): 33.1 (range 11.0–87.9)

			vs. 39.1 (range 10.8–82.2)
West 2018a UK	OSA: 4% ODI ⩾20/h or AHI ⩾30/h (severe OSA) Diabetes mellitus type 2: no criteria provided Main exclusion criteria: previous CPAP use for OSA, excessive sleepiness in any driver (based on raised Epworth Sleepiness Scale (ESS) score)	CPAP (S9 Autoset; ResMed) (n= 64) vs no CPAP (n= 67) Both groups: standard ophthalmology care for diabetic macular oedema. All were provided with written information on optimising sleep hygiene and benefits of weight loss to OSA by the research team.	ESS score (SD): 9.1 (5.9) vs. 9.0 (5.8) AHI (SD): 32.9 (16.9) vs. 33.7 (18.7) per hour ODI (SD): 36.5 (17.9) vs. 36.3 (15.6) per hour

5.1.2. Beschrijving van de geïncludeerde onderzoeken

In de evidence-tabellen (Bijlage 1.4) wordt alle beschikbare informatie over de ingesloten onderzoeken (inclusief de resultaten voor de verschillende uitkomsten) samengevat. Bijlage 1.5 bevat de GRADE Summary of Findings tabellen.

Alle onderzoeken betroffen behandeling met CPAP. Er werden geen onderzoeken geïdentificeerd, die behandeling met MRA bestudeerden. Vier onderzoeken betroffen de vergelijking van CPAP met geen CPAP (Lam 2017; Martínez-Cerón 2016; Shaw 2016; West 2018a) en drie onderzoeken de vergelijking van CPAP met sham-CPAP (placebo CPAP) (Chasens 2014; Mokhlesi 2016; West 2007).De onderzoeken werden uitgevoerd in de Verenigde Staten (n= 2), zowel de Verenigde Staten als Australië (1), het Verenigd Koninkrijk (2), Hong Kong (1) en Spanje (1). De onderzoeken werden gestart tussen 2004 (West 2007) en 2012 (Martínez-Cerón 2016 en West 2018a). De follow-up duur varieerde van één week (Mokhlesi 2016) tot 1 jaar (West 2018a). Het aantal patiënten varieerde van 22 (Mokhlesi 2016) tot 298 (Shaw 2016). In het laatstgenoemde onderzoek werden aanvankelijk 416 personen geïncludeerd. Door een latere aanpassing van het inclusiecriterium voor ODI (ODI (≥3%) ≥15/h) werden 118 patiënten alsnog uitgesloten (28%). Geen enkel onderzoek includeerde louter patiënten zonder slaperigheid (ESS ≤10), maar de gemiddelde ESS-score op baseline was ≤10 in vier onderzoeken (Lam 2017; Martínez-Cerón 2016; Shaw 2016; West 2018a). Drie onderzoeken sloten patiënten uit met resp. ‘excessive daytime sleepiness causing potential harm’ (geen definitie hiervoor vermeld; Lam 2017), een ESS >18 (Martínez-Cerón 2016) en ‘excessive sleepiness in any driver’ (geen definitie hiervoor vermeld; West 2018a) en één onderzoek richtte zich op patiënten met overmatige slaperigheid, gedefinieerd als ESS ≥9 (West 2007). Behoudens grenzen voor de AHI of ODI werden geen duidelijke criteria voor OSA beschreven. Gebruikelijke zorg bestond uit het tijdens het onderzoek gelijkhouden van het dieet en activiteitenniveau (Lam 2017), slaap- en voedingsadviezen (Martínez-Cerón 2016), maandelijkse leefstijladviezen en door de behandelaar gebruikelijk geachte zorg (Shaw 2016), gebruikelijke zorg voor diabetisch maculaoedeem en schriftelijke informatie betreffende slaaphygiëne en het voordeel van gewichtsbeperking (West 2018a). In drie onderzoeken werd de gebruikelijke zorg niet nader gespecificeerd of niet gerapporteerd (Chasens 2014; Mokhlesi 2016; West 2007).

5.1.3. Kans op vertekening in de geïncludeerde onderzoeken

In Bijlage 1.6 staan de resultaten van de risk of bias bepalingen. Behalve het onderzoek van West (West 2007) dat ‘Unclear’ scoorde op 5/9 items, scoorden alle onderzoeken ‘High risk of bias’ op ten minste één item. Dit betrof in bijna alle gevallen de combinatie *performance bias* en *detection bias* voor subjectieve uitkomsten.

De onderzoeken van Chasens en Shaw scoorden *high risk of other bias*, vanwege respectievelijk ernstige baseline-verschillen voor AHI, ODI en slaapduur en voor het *post-hoc* excluderen van 28% van de aanvankelijk 416 gerandomiseerde deelnemers voor de ITT-analyse vanwege een revisie van de inclusiecriteria (Chasens 2014; Shaw 2016).

Aan het onderzoek van Mokhlesi werd high risk of bias toegekend aan de randomisatie (twee deelnemers in de sham-CPAP groep bleken toch behandeld te zijn met CPAP en werden vervolgens overgeheveld en geanalyseerd in de CPAP-groep), *attrition* voor zowel subjectieve als objectieve uitkomsten (resp. 2/13 en 1/6 *non-completers*) en *Other bias* (vanwege discrepanties tussen de verschillende publicaties met betrekking tot het aantal gerandomiseerde deelnemers) (Mokhlesi 2016).

5.1.4. Bevindingen

5.1.4.1. CPAP versus geen CPAP

Vier onderzoeken betroffen de vergelijking van CPAP met geen CPAP onder in totaal 543 patiënten (Lam 2017; Martínez-Cerón 2016; Shaw 2016; West 2018a). De criteria voor inclusie waren AHI ≥5 (Martínez-Cerón 2016), AHI ≥15 (Lam 2017), ODI ≥15 (Shaw 2016) en AHI ≥30 of ODI ≥20 (West 2018a). De follow-up duur bedroeg 3 maanden tot 1 jaar. Geen enkel onderzoek includeerde louter patiënten zonder slaperigheid (ESS ≤10), maar de gemiddelde ESS-score op baseline was ≤10 in alle onderzoeken. Drie onderzoeken sloten patiënten uit met resp. 'excessive daytime sleepiness causing potential harm' (geen definitie hiervoor vermeld; Lam 2017), een ESS >18 (Martínez-Cerón 2016) en 'excessive sleepiness in any driver' (geen definitie hiervoor vermeld; West 2018a).

Subgroepanalysen voor AHI en wel/geen slaperigheid waren niet mogelijk, omdat alle vier de onderzoeken unieke waarden voor de AHI als inclusiecriterium hanteerden en geen van de onderzoeken patiënten zonder slaperigheidsklachten (ESS ≤10) betroffen.

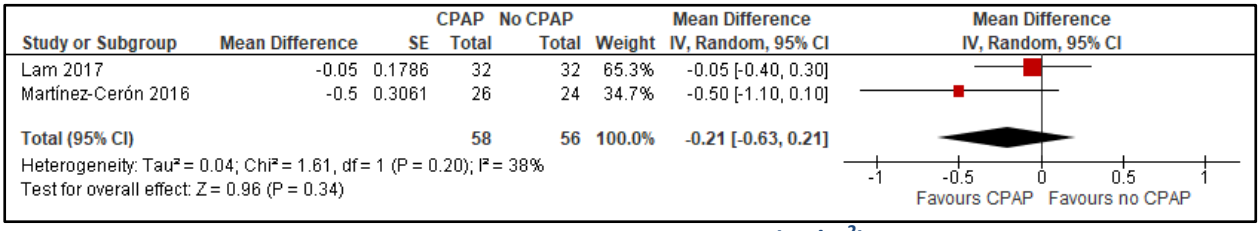
Cruciale uitkomsten

Hypoglykemieën

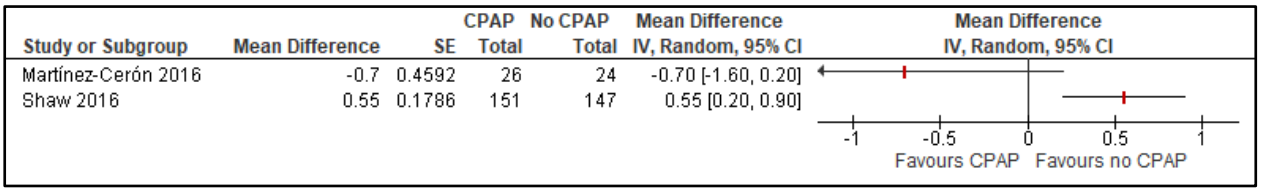
In één onderzoek (Shaw 2016) konden verschillen tussen de groepen m.b.t. het optreden van hypoglykemieën (20,5 vs. 19,1%; p=0,75) of het optreden van ernstige hypoglykemieën die de hulp van derden vergden (RV -0,7% (95% CI -3 tot 1,6) worden aangetoond noch worden uitgesloten (GRADE Low).

Gewichtsverandering

Gewichtsverandering werd in drie onderzoeken bestudeerd (Lam 2017; Martínez-Cerón 2016; Shaw 2016). Voor verbetering na 3 maanden van de BMI t.o.v. baseline (2 onderzoeken - Figuur 1) en voor lichaamsgewicht (1 onderzoek) kon een verschil in effect tussen de groepen worden aangetoond nog worden uitgesloten (GRADE Moderate). Voor het meetmoment 6 maanden werden voor de BMI tegenstrijdige resultaten gevonden, waarbij opvalt, dat het (grote) onderzoek van Shaw een significant effect vond in het voordeel van de controlegroep (Figuur 2). Vanwege deze tegenstrijdigheid werd niet gepoold (GRADE Very low).



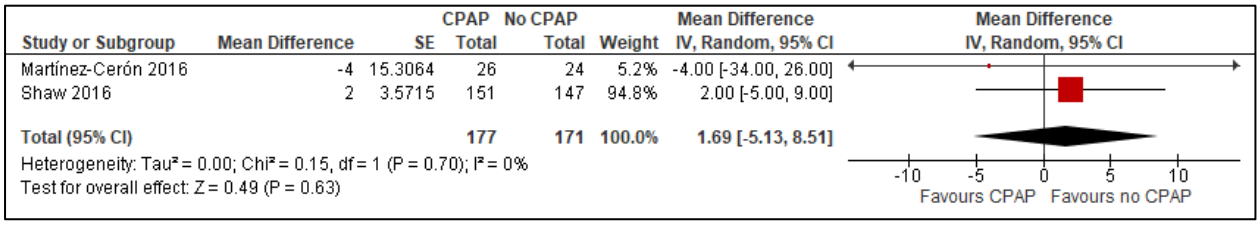
Figuur 1. Forest plot van het verschil in verbetering van de BMI (kg/m^2) t.o.v. baseline na drie maanden follow-up tussen CPAP en geen CPAP onder patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2



Figuur 2. Forest plot van het verschil in verbetering van de BMI (kg/m2) t.o.v. baseline na zes maanden follow-up tussen CPAP en geen CPAP onder patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2

Glykemische controle (nuchtere glucose)

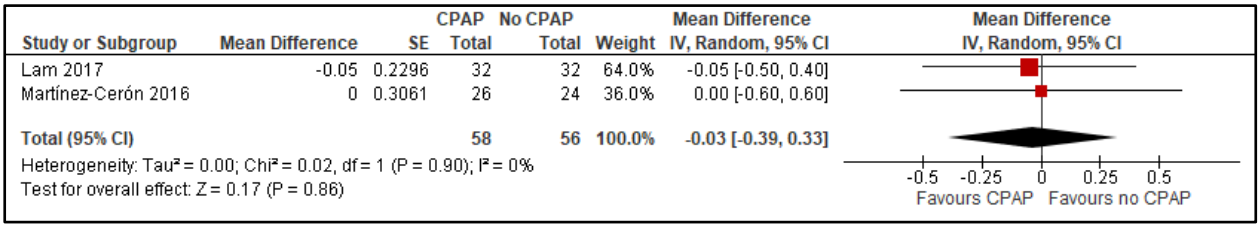
Drie onderzoeken bestudeerden verandering in nuchtere glucose (Lam 2017; Martínez-Cerón 2016; Shaw 2016). Na drie maanden (twee onderzoeken) kon een verschil in effect tussen de groepen worden aangetoond nog worden uitgesloten (gemiddelde verschillen resp. -0,3 mmol/L (95% BI -1,3 tot 0,6) en -3 mg/dl (95% BI -37 tot 31)) (GRADE Moderate). Dit gold ook voor het meetmoment na 6 maanden (gemiddelde verschil 1,69 mg/dl (95% BI -5,1 tot 8,51) - Figuur 3) in het voordeel van de controlegroep (GRADE low).



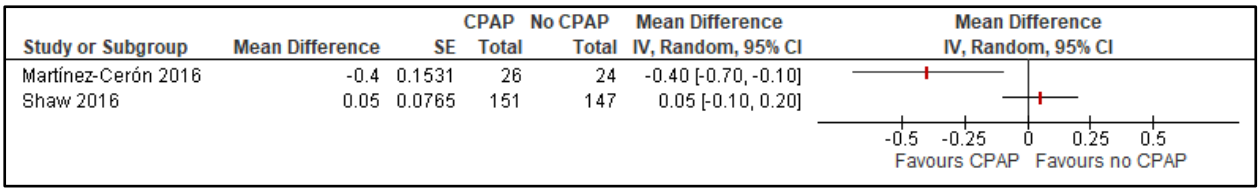
Figuur 3. Forest plot van het verschil in verbetering van de nuchtere glucosewaarde (mg/dl) t.o.v. baseline na zes maanden follow-up tussen CPAP en geen CPAP onder patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2

HbA1c

Alle onderzoeken rapporteerden een verbetering van HbA1c. Na drie maanden follow-up bedroeg het gemiddelde verschil in verbetering van het percentage HbA1c t.o.v. baseline -0,03% (95% BI -0,39 tot 0,33) in het voordeel van CPAP (Figuur 4) (GRADE Moderate). Ook hier was sprake van tegenstrijdige resultaten voor het meetmoment na zes maanden: het (grote) onderzoek van Shaw vond een (niet-significant) effect in het voordeel van de controlegroep, terwijl het andere onderzoek een significant effect vond in het voordeel van de CPAP-groep (Figuur 5) (GRADE Very low). Vanwege deze tegenstrijdigheid werd niet gepoold. Het vierde onderzoek (onder patiënten met zeer ernstige OSA) rapporteerde geen kwantitatieve resultaten, maar vond op geen enkel meetmoment (3, 6 en 12 maanden) een statistisch significant verschil (West 2018a).



Figuur 4. Forest plot van het verschil in verbetering van HbA1c (%) t.o.v. baseline na drie maanden follow-up tussen CPAP en geen CPAP onder patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2



Figuur 5. Forest plot van het verschil in verbetering van HbA1c (%) t.o.v. baseline na zes maanden follow-up tussen CPAP en geen CPAP onder patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2

Belangrijke uitkomsten

Overlijden

Eén onderzoek onder 131 patiënten met ernstige OSA rapporteerde expliciet over overlijden ongeacht de oorzaak (West 2018a). In beide groepen overleed 1 patiënt (RR = 1,05; 95% BI 0,07 tot 16,38; RV= 0,1%; 95% BI -4,1 tot 4,3%) (GRADE Low).

MACE

Eén onderzoek onder 298 patiënten bestudeerde de uitkomst 'TIA / Blockage of Artery'. Deze uitkomst trad 1,3% meer op in de CPAP-groep (95% BI -0,5 tot 3,1%) dan in de controlegroep (Shaw2016) (GRADE Very low). Het RR bedroeg 4,87 (95% BI 0,24 tot 100,55).

CPAP-gebruik

De resultaten betreffende CPAP-gebruik zijn samengevat in Tabel 2. CPAP werd gemiddeld minder dan 4 uur per nacht volgehouden door 23-47% van de patiënten (Lam 2017; Martínez-Cerón 2016). In één onderzoek trok 9,9% van de met CPAP behandelde patiënten zich terug uit het onderzoek (Shaw 2016) (GRADE niet van toepassing).

Bijwerkingen

De resultaten betreffende bijwerkingen zijn samengevat in Tabel 3. Verschillen tussen de groepen in bijwerkingen konden worden aangetoond noch worden uitgesloten (GRADE Very low).

Overige uitkomsten

De uitkomsten medicatiereductie/-verandering, AHI en ODI werden in geen van de onderzoeken bestudeerd.

Tabel 2. CPAP-gebruik in vier RCT's van CPAP versus geen CPAP onder patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2

Reference OSA-criteria Follow-up	CPAP use
Lam 2017 AHI ≥15 3 mo	15 of 32 patients (47%) in the CPAP-group used CPAP for ≤70% of nights and/or ≤4 h/night Overall, mean (SD) CPAP usage was 2.5 (2.3) h/night
Martínez-Cerón 2016 AHI ≥5 3+6 mo	6 of 26 patients (23%) in the CPAP-group had CPAP compliance <4 h/night
Shaw 2016 ODI ≥15 6 mo	15 CPAP participants withdrew early from the trial due to intolerance to the treatment (9.9%). Among the CPAP group, 45.8% and 61.3% were adherent to CPAP therapy at 3 and 6 months, respectively; 93.9% of the usual care group were adherent to the study protocol. Mean CPAP therapy use was 4.3 h/night at 3-month visit and 4.9 h/night after 6 months.
West 2018a AHI ≥30 or ODI ≥20 3+6+12 mo	The proportion of nights with ⩾4 h using CPAP data shows 19% of people used CPAP for 60–100% of nights at 3 months, 27% at 6 months and 22% at 12 months. Mean (SD) CPAP usage at 12 months was 1.78 (2.18) h/night.

Tabel 3. Bijwerkingen in twee RCT's van CPAP versus geen CPAP onder patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2

Reference OSA-criteria Follow-up	Adverse events
Shaw 2016 ODI ≥15 6 mo	No. of participants with ≥1 serious adverse event: 10 (6.6%) vs. 5 (3.4%); RD = 3.2% (95% CI -1.7 to 8.2) No. of participants with ≥1 nonserious adverse event: 78 (51.7%) vs. 66 (44.9%); RD = 6.8% (95% CI -4.6 to 18.1)
West 2018a AHI ≥30 or ODI ≥20 3+6+12 mo	'There was no significant difference between the proportion of patients experiencing an adverse event or serious adverse event between treatment groups (data not shown).'

5.1.4.2. CPAP versus *sham* -CPAP

Drie onderzoeken betroffen de vergelijking van CPAP met sham-CPAP (placebo CPAP) onder in totaal 84 patiënten (Chasens 2014; Mokhlesi 2016; West 2007). De criteria voor inclusie waren respectievelijk AHI ≥10 per uur, AHI ≥5 per uur en ODI >10 dips van ≥4% per uur. De follow-up duur bedroeg respectievelijk 1 maand, 1 week en 3 maanden. Het onderzoek van Mokhlesi en collega's betrof een door de auteurs als *proof-of-concept study* geduid onderzoek onder laboratoriumomstandigheden onder 19 personen met een observatieduur van 1 week (Mokhlesi 2016). Geen enkel onderzoek includeerde louter patiënten zonder slaperigheid (ESS ≤10). De gemiddelde ESS-score op baseline was >10 in twee onderzoeken (Chasens 2014; West 2007); in het derde onderzoek werd de ESS niet gerapporteerd (Mokhlesi 2016). Eén onderzoek richtte zich op patiënten met overmatige slaperigheid, gedefinieerd als ESS ≥9 (West 2007).

Subgroepanalysen voor AHI en wel/geen slaperigheid waren niet mogelijk, omdat alle drie de onderzoeken unieke waarden voor de AHI als inclusiecriterium hanteerden en geen van de onderzoeken patiënten zonder slaperigheidsklachten (ESS ≤10) betroffen.

Cruciale uitkomsten

Gewichtsverandering

Deze uitkomst werd in twee onderzoeken bestudeerd. Het eerste onderzoek (Mokhlesi 2016) vond na 1 week follow-up geen verschil in gewicht t.o.v. baseline binnen de groepen, maar de resultaten werden niet gekwantificeerd en er werd geen vergelijking gemaakt tussen de groepen.
In het tweede onderzoek (West 2007) kon een verschil tussen de groepen m.b.t. vermindering van de BMI (na drie maanden follow-up) worden aangetoond nog worden uitgesloten: MD= 0,10 kg/m^2 (95% BI -0,55 tot 0,75) in het voordeel van de controlegroep (GRADE Low).

Glykemische controle

Alle onderzoeken bestudeerden de uitkomst glykemische controle (Tabel 4). Chasens en collega's vonden geen significante verschillen tussen de groepen m.b.t. het gemiddelde bloedglucosegehalte na 1 maand follow-up, gemeten over drie dagen met een continue glucose monitor (CGM): MD= -0,10 mmol/L (95% BI -1,36 tot 1,16) (Chasens 2014). Dit gold ook voor verbetering van de nuchtere glucosewaarde na drie maanden CPAP-gebruik in het onderzoek van West en collega's: MD= 0,5 mmol/l (95% BI -0,8 tot 1,8); GRADE Low (West 2007). Het derde onderzoek bestudeerde verschillende glucoseparameters onder laboratoriumomstandigheden (Mokhlesi 2016). Op basis van een observatieduur van 1 week werden significante verschillen gevonden in het voordeel van CPAP

voor verandering t.o.v. baseline m.b.t. het gemiddelde 24 uurs glucosegehalte (MD= -10,80 mg/dl; 95% BI -18,37 tot -3,23), het gemiddelde 24 uurs nachtelijke glucosegehalte (MD= -11,10 mg/dl; 95% BI -20,68 tot -1,52) en het gemiddelde glucosegehalte gemeten gedurende 36-40 uur met een CGM (MD= -13,90 mg/dl; 95% BI -22,68 tot -5,12). Voor het gemiddelde 24 uurs dagelijkse glucosegehalte werden geen significante verschillen gevonden (MD= -8,70 mg/dl; 95% BI -18,11 tot 0,71) (Tabel 4). Alle resultaten uit dit onderzoek kregen de kwalificatie GRADE Very low.

Tabel 4. Glykemische controle in drie RCT's van CPAP versus sham-CPAP onder patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2

Reference OSA-criteria Follow-up	Glykemische controle
Chasens 2014 AHI ≥10 1 mo	Blood glucose, from 3-day CGM, mean difference (SD): 0.4 (2.1) vs 0.5 (0.7) mmol/L [*p-value=0.7*] MD= -0.10 mmol/L (95% CI -1.36 to 1.16)
Mokhlesi 2016 AHI ≥5 1 week	Change from baseline in mean 24hr plasma glucose (SEM): -13.7 (3.6) vs. -2.9 (1.4) mg/dl MD= -10.80 mg/dl (95% CI -18.37 to -3.23) Change from baseline in mean overnight glucose (SEM): -12.6 (4.2) vs. -1.5 (2.5) mg/dl MD= -11.10 mg/dl (95% CI -20.68 to -1.52) Change from baseline in mean daytime glucose (SEM): -13.6 (4.1) vs. -4.9 (2.5) mg/dl MD= -8.70 mg/dl (95% CI -18.11 to 0.71) Change from baseline in mean glucose from continuous interstitial glucose monitoring over 36-40 hours (from Clintrials.gov – 10 vs. 4 persons): -12.4 (3.9) vs. 1.5 (2.2) mg/dl MD= -13.90 mg/dl (95% CI -22.68 to -5.12)
West 20073 ODI >10 3 mo	Fasting glucose change from baseline after 3 months CPAP use: +0.3 (2.1) vs. -0.2 (2.1) mmol/l MD = 0.5 mmol/l (95% CI -0.8 to 1.8)

HbA1c

Eén onderzoek onder 42 patiënten met door de auteurs als ernstig geduide OSA (ESS ≥9) vond na drie maanden follow-up geen significante verschillen in verbetering t.o.v. baseline voor HbA1c: MD= -0,07% (95% BI -0,81 tot 0,67) (GRADE Low) (West 2007).[2]

Belangrijke uitkomsten

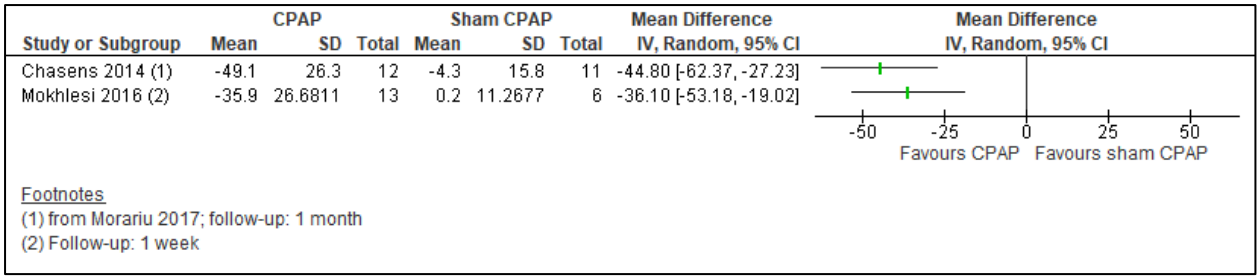
AHI

Twee onderzoeken rapporteerden over deze uitkomst (Figuur 6): na CPAP-behandeling verbeterde de AHI sterk na resp 1 maand (Chasens 2014) en 1 week follow-up (Mokhlesi 2016) (GRADE Very low). Er werd afgezien van pooling, omdat één van de onderzoeken onder niet-gangbare klinische omstandigheden plaatsvond (Mokhlesi 2016).

ODI

Twee onderzoeken rapporteerden over deze uitkomst: na CPAP-behandeling verbeterde de ODI significant na 1 maand (onvoldoende gegevens voor berekening van de MD) (Chasens 2014) en na 1 week (MD= -22,70 events/uur; 95% BI -41,05 tot -4,35; GRADE Very low) (Mokhlesi 2016).

[2] Eigen berekeningen op basis van de rapportage van Prudon 2013



Figuur 6. Forest plot van het verschil in verbetering van de AHI (aantal events/uur) tussen CPAP en sham-CPAP onder patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2

CPAP-gebruik

De resultaten betreffende CPAP-gebruik zijn samengevat in Tabel 5. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de groepen voor gemiddelde *CPAP-adherence* (1 maand follow-up; Chasens 2014), het gemiddelde CPAP-gebruik (gedurende 1 week; Mokhlesi 2016) en <1 uur CPAP-gebruik (3 maanden follow-up; West 2007) (GRADE Very low).

Bijwerkingen

Bijwerkingen werden niet waargenomen (Chasens 2014; West 2007) of niet gerapporteerd (Mokhlesi 2016) (GRADE Very low).

Overige uitkomsten

De uitkomsten hypoglykemieën, overlijden en MACE werden in geen van de onderzoeken bestudeerd. Eén onderzoek onder 42 patiënten met ernstige OSA vond significante medicatieverandering t.o.v. baseline (West 2007). Deze analyse betrof echter alle gerandomiseerde patiënten en er werd geen onderscheid gemaakt tussen de groepen.

Tabel 5. CPAP-gebruik in drie RCT's van CPAP versus sham-CPAP onder patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2

Reference OSA-criteria Follow-up	CPAP use
Chasens 2014 AHI ≥10 1 mo	Mean adherence over 1 month 4.1 vs 4.5 h; MD= -0.40 h (95% CI -2.69 to 1.89) Overall, 6 participants were non-adherent (<4 h per night) to CPAP/sham-CPAP
Mokhlesi 2016 AHI ≥5 1 week	Mean CPAP use over 1 week 7.92 h/night vs. 7.87 h/night; MD= 0.05 h (95 CI -0.22 to 0.32) (p= 0.32)
West 2007[3] ODI >10 dips of ≥4% per hour 3 mo	5/19 (26%) vs. 3/21 (14%) <1 hour per night of CPAP use; RR= 1.84 (95% CI 0.51 to 6.69); RD= 0.12 (95% CI -0.13 to 0.37)

5.1.4.3. Effect van MRA

Er werden geen onderzoeken geïdentificeerd die het effect bestudeerden van een MRA onder patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2.

5.1.5. Samenvatting resultaten

CPAP versus geen CPAP bij patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2

- Een verschil in het optreden van hypoglykemische episodes na 6 maanden kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (1 onderzoek; GRADE Low).
- Een verschil in verbetering van de BMI na 3 maanden (2 onderzoeken; GRADE Moderate) kon worden aangetoond noch worden uitgesloten.
- Voor een verschil in verbetering van de BMI na 6 maanden (2 onderzoeken; GRADE Very low) werden tegenstrijdige resultaten gevonden.
- Een verschil in verbetering van de nuchtere glucosewaarde na 3 maanden (2 onderzoeken; GRADE Moderate) en 6 maanden (2 onderzoeken; GRADE Low) kon worden aangetoond noch worden uitgesloten.
- Een verschil in verbetering van het percentage HbA1c na 3 maanden (2 onderzoeken; GRADE Moderate) kon worden aangetoond noch worden uitgesloten.
- Voor een verschil in verbetering van het percentage HbA1c na 6 maanden (2 onderzoeken; GRADE Very low) werden tegenstrijdige resultaten gevonden.
- Een verschil in overlijden ongeacht de oorzaak kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (1 onderzoek; GRADE Low).
- Een verschil in het optreden van TIA's of arteriële blokkade (MACE) kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (1 onderzoek; GRADE Very low).
- Een verschil in het optreden van ernstige of niet-ernstige bijwerkingen kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (1 onderzoek; GRADE Very low).
- Subgroepanalysen op basis van de AHI of wel/geen slaperigheid waren niet mogelijk.
- Gerandomiseerde onderzoeken die de uitkomsten medicatiereductie, medicatieverandering, AHI of ODI bestudeerden, werden niet geïdentificeerd.

CPAP versus *sham*-CPAP bij patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2

- Een verschil in verbetering van de BMI na 3 maanden kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (1 onderzoek; GRADE Low).
- Een verschil in verbetering van het gemiddelde bloedglucosegehalte na 1 maand (1 onderzoek; GRADE Low) of de nuchtere glucosewaarde na 3 maanden (1 onderzoek; GRADE Low) kon worden aangetoond noch worden uitgesloten.
- Onder laboratoriumomstandigheden werd op basis van een observatieduur van 1 week een verschil in effect gevonden in het voordeel van CPAP voor het gemiddelde 24 uurs glucosegehalte, het gemiddelde 24 uurs nachtelijke glucosegehalte en het gemiddelde glucosegehalte gemeten gedurende 36-40 uur met een continue glucose monitor. Voor het gemiddelde 24 uurs dagelijkse glucosegehalte kon een verschil in effect worden aangetoond noch worden uitgesloten (1 onderzoek; GRADE Very low).
- Een verschil in verbetering van het percentage HbA1c na 3 maanden kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (1 onderzoek; GRADE Low).
- Een verschil in effect in het voordeel van CPAP (na 1 week observatieduur of 1 maand follow-up) werd aangetoond voor verbetering van de AHI en de ODI (2 onderzoeken; GRADE Very low).
- Een verschil in CPAP-compliantie of het optreden van bijwerkingen kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (3 onderzoeken; GRADE (Very) low).
- Subgroepanalysen op basis van de AHI of wel/geen slaperigheid waren niet mogelijk.
- Gerandomiseerde onderzoeken die de uitkomsten hypoglykemieën, vermindering of verandering van de diabetesmedicatie, overlijden of MACE bestudeerden, werden niet geïdentificeerd.

MRA bij patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2

- Er werden geen gerandomiseerde onderzoeken geïdentificeerd die het effect van een MRA bestudeerden onder patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2.

5.2. CPAP of MRA bij patiënten met OSA en atriumfibrilleren

5.2.1. Selectie van onderzoeken

Op 14 december 2018 werd een zoekactie uitgevoerd naar RCT's betreffende het effect van behandeling met CPAP of MRA bij asymptomatische OSA patiënten met atriumfibrilleren. De zoekstrategieën zijn weergegeven in Bijlage 2.1. Er werd gezocht in MEDLINE, Embase en CENTRAL.

Er werden 175 potentieel relevante onderzoeken gevonden (Bijlage 2.2). Na ontdubbelen bleven 141 onderzoeken over. Gebaseerd op de titel en/of het abstract werden 129 onderzoeken terzijde gelegd. Van de overige 12 onderzoeken werd het volledige artikel bekeken. Geen van de onderzoeken betrof de behandeling van patiënten met OSA en atriumfibrilleren. Eén onderzoek echter betrof patiënten met OSA en atriumfibrilleren die cardioversie vanwege atriumfibrilleren hadden ondergaan en bij wie het effect van CPAP-behandeling op het optreden van een recidief van het atriumfibrilleren werd onderzocht (Caples 2018). Dit onderzoek werd ingesloten (Tabel 6) en de overige 11 onderzoeken werden uitgesloten. De redenen voor exclusie staan samengevat in Bijlage 2.3.

Tabel 6. Ingesloten RCT's naar het effect van behandeling met CPAP of MRA bij patiënten met OSA en atriumfibrilleren (n = 1)

Reference / country	Main inclusion and exclusion criteria	Comparison	OSA characteristics at baseline
Caples 2018 USA	OSA: AHI ≥5/h assessed by polysomnography Atrial fibrillation: >2 episodes symptomatic AF in previous 6 months and underwent direct current cardioversion to sinus rhythm within the last 30 days, documented by 12-lead electrocardiogram Main exclusion criteria: previous diagnosis of sleep apnea or PAP treatment, ESS score >10	Therapeutic Positive Airway Pressure (Adaptive Servo-Ventilation or CPAP; using Resmed™ VPAP Adapt SV device programmable in either mode) (n= 12) vs medical management as prescribed by cardiologist (described as usual cardiovascular care including structured risk factor modification) (n= 13)	ESS score (SD): 4.8 (2.1) vs 7.3 (3.3) (p=0.04) AHI (SD): 30.3 (19.5) vs 29.8 (21) (p=0.95) ODI: not reported

5.2.2. Beschrijving van het geïncludeerde onderzoek

In de evidence-tabellen (Bijlage 2.4) wordt alle beschikbare informatie over het ingesloten onderzoek (inclusief de resultaten voor de verschillende uitkomsten) samengevat. Bijlage 2.5 bevat de GRADE Summary of Findings tabel.

Het enige geïdentificeerde onderzoek betrof de behandeling van patiënten met OSA die cardioversie hadden ondergaan vanwege atriumfibrilleren en bij wie het effect van CPAP-behandeling op het optreden van een recidief van het atriumfibrilleren werd vergeleken met gangbare cardiovasculaire zorg (Caples 2018). Er werden geen onderzoeken geïdentificeerd, die het effect van behandeling met CPAP of MRA bestudeerden op uitkomsten gerelateerd aan het atriumfibrilleren bij patiënten met OSA en atriumfibrilleren die nog geen cardioversie hadden ondergaan.

Het geïncludeerde onderzoek werd van 2009 tot 2012 uitgevoerd in de Verenigde Staten. De follow-up duur bedroeg 1 jaar of totdat een recidief van atriumfibrilleren was opgetreden. Het aantal

patiënten bedroeg 25. De criteria voor inclusie waren AHI ≥5 en het hebben ondergaan van een cardioversie in de voorafgaande maand. Patiënten met overmatige slaperigheid (ESS-score >10) werden uitgesloten. Behoudens grenzen voor de AHI en ESS werden geen duidelijke definities voor OSA gegeven. Gebruikelijke zorg bestond uit cardiovasculaire zorg inclusief een gestructureerd cardiovasculair risicomanagement.

5.2.3. Kans op vertekening in het geïncludeerde onderzoek

In Bijlage 2.6 staan de resultaten van de risk of bias bepaling. Het onderzoek scoorde een hoge kans op *perfomance bias, detection bias* voor subjectieve uitkomsten, *attrition bias* en *other bias* (vanwege verschillen in baselinekarakteristieken en verschillen tussen de trialregistratie en het uiteindelijke rapport). Hoe *concealment of allocation* was uitgevoerd, was onduidelijk.

5.2.4. Bevindingen

5.2.4.1. CPAP versus geen CPAP

Cruciale uitkomsten

(Tijd tot) recidief atriumfibrilleren
Een recidief atriumfibrilleren trad op bij 3/12 vs. 3/13 patiënten: RR= 1,08 (95% BI 0,27 tot 4,37); RV= 0,02 (95% BI -0,32 tot 0,35) (GRADE Very low). Onder de zes patiënten met een recidief bedroeg het gemiddelde aantal dagen tot het optreden van het recidief 129 (SD 167) in de CPAP-groep en 109 (SD 73) in de controlegroep.

Belangrijke uitkomsten

CPAP-gebruik
Het gemiddelde CPAP-gebruik was 6 uur en 16 minuten na 3 maanden follow-up en 6 uur en 11 minuten na 12 maanden. De respectieve percentages nachten met meer dan 4 uur CPAP-gebruik bedroegen 60,1 en 71,8 (GRADE niet van toepassing).

Bijwerkingen
Ernstige bijwerkingen werden niet geconstateerd. Voor 1 patiënt in de CPAP-groep en 2 in de controlegroep was een tussentijdse ziekenhuisopname noodzakelijk. Eén patiënt in de CPAP-groep klaagde over pijn op de borst, 2 in de controlegroep over een toename van de kortademigheid overdag, 1 over een toename van de kortademigheid ’s nachts en 1 over pijn op de borst (GRADE Very low).

Overige uitkomsten
De cruciale uitkomsten *AF burden*, optreden van een CVA, overlijden ongeacht de oorzaak, MACE en verandering of vermindering van de medicatie vanwege het atriumfibrilleren, alsmede de belangrijke uitkomsten *EHRA symptom classification for AF*, linker ventrikelfunctie en/of hartfalen, AHI en ODI werden niet bestudeerd.

5.2.4.2. Effect van een MRA

Er werden geen onderzoeken geïdentificeerd die het effect bestudeerden van een MRA onder patiënten met OSA en atriumfibrilleren.

5.2.5. Samenvatting resultaten

CPAP bij patiënten met OSA en atriumfibrilleren

- Er werden geen gerandomiseerde onderzoeken geïdentificeerd die het effect van CPAP bestudeerden onder patiënten met OSA en atriumfibrilleren.

CPAP versus geen CPAP bij patiënten met OSA en status na cardioversie vanwege atriumfibrilleren

- Een verschil in recidief van atriumfibrilleren na 1 jaar kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (1 onderzoek; GRADE Very low).
- Een verschil in het optreden van bijwerkingen kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (1 onderzoek; GRADE Very low).
- Gerandomiseerde onderzoeken die de uitkomsten *AF burden*, optreden van een CVA, overlijden ongeacht de oorzaak, MACE, verandering of vermindering van de medicatie vanwege het atriumfibrilleren, *EHRA symptom classification for AF*, linker ventrikelfunctie en/of hartfalen, AHI en ODI bestudeerden, werden niet geïdentificeerd.

MRA bij patiënten met OSA en atriumfibrilleren

- Er werden geen gerandomiseerde onderzoeken geïdentificeerd die het effect van een MRA bestudeerden onder patiënten met OSA en atriumfibrilleren.

5.3. CPAP of MRA bij patiënten met OSA en hypertensie

5.3.1. Selectie van onderzoeken

Op 14 december 2018 werd een zoekactie uitgevoerd naar RCT's betreffende het effect van behandeling met CPAP of een MRA bij asymptomatische OSA patiënten met hypertensie. De zoekstrategieën zijn weergegeven in Bijlage 3.1. Er werd gezocht in MEDLINE, Embase en CENTRAL.

Er werden 1.425 potentieel relevante onderzoeken gevonden (Bijlage 3.2). Na ontdubbelen bleven 1.117 onderzoeken over. Gebaseerd op de titel en/of het abstract werden 1.006 onderzoeken terzijde gelegd. Van de overige 111 onderzoeken werd het volledige artikel bekeken. Veertien onderzoeken (beschreven in 24 publicaties) werden ingesloten (Tabel 7) en 87 onderzoeken werden uitgesloten. De redenen voor exclusie staan samengevat in Bijlage 3.3.

Tabel 7. Ingesloten RCT's naar het effect van behandeling met CPAP of MRA bij patiënten met OSA en hypertensie (n = 14)

Reference / country	Main inclusion and exclusion criteria	Comparison	OSA characteristics at baseline
Andren 2013 Sweden	OSA: AHI ≥10 assessed by ambulatory nocturnal somnographic recording (Embletta PDS device; Medcare Flaga, Iceland) Hypertension: systemic hypertension defined as office systolic BP >140 mmHg or diastolic BP >90 mmHg at two separate occasions Main exclusion criteria: maximal protrusion of the mandible <6 mm; office SBP >180 or DBP >110 mmHg, BMI >35, atrial fibrillation	Oral appliance treatment with mandibular advancement >4 mm (n= 36) versus oral appliance without mandibular advancement <0.5mm (n= 36)	ESS score (SD): 11 (5.4) vs 11 (4.5) AHI (SD): 23 (16) vs 24 (17) per hour ODI: not reported
Barbe 2010a Spain	OSA: AHI >19 assessed by polysomnography or a cardiorespiratory sleep study, and an ESS score <11 Hypertension: under antihypertensive treatment or systolic blood pressure greater than 140 or diastolic blood pressure greater than 90 mm Hg Main exclusion criteria: any previous cardiovascular event	CPAP plus dietary counseling and sleep hygiene advice (n= 178) versus dietary counseling and sleep hygiene advice alone (n= 181)	ESS score (SD): 6.4 (2.3) vs 6.4 (2.4) AHI (SD): 49 (21) vs 43 (19) per hour ODI: not reported
Campos-Rodriguez 2006 Spain	OSA: AHI ≥10 events/h assessed by polysomnography Hypertension: previous diagnosis of systemic arterial hypertension, systolic BP >140 mm Hg and/or diastolic BP >90 mm Hg in three independent measurements using a conventional sphygmomanometer, with treatment of hypertension with at least one drug for at least 3 months before the inclusion in the study Main exclusion criteria: central apnea >30%; ischemic heart disease, cardiac arrhythmia,	CPAP (n= 34) versus subtherapeutic (placebo) CPAP (n= 34)	ESS score (SD): 15 (3.9) vs 13.6 (3.6) AHI (SD): 58.3 (24.6) vs 59.5 (21.7) per hour ODI: 33.8 (28.1) vs 28.2 (21.5)

	secondary hypertension		
de Oliveira 2014 Brazil	OSA: AHI >15 assessed by "sleep study" Hypertension: resistant hypertension defined as an office BP of 140/90 mm Hg or greater in two visits, despite treatment with three or more drugs at adequate doses, including a diuretic, with adherence to treatment and without white coat phenomenon Main exclusion criteria: cardiac surgery in last 3 months, serious arrhythmias, insulin dependent diabetes	Active PAP (Remstar-Auto; Respironics, Murraysville, PA) (n= 24) versus sham PAP (n= 23)	ESS score median (IQR): 10 (6-17) vs 10 (6-15) AHI median (IQR): 20.5 (18-26) vs 20 (17-37) per hour ODI: not reported
Duran-Cantolla 2010 Spain	OSA: AHI ≥15/h assessed by polysomnography Hypertension: recent diagnosis of systemic hypertension which have not received any pharmacological treatment for hypertension Main exclusion criteria: life threatening OSA, previously treated for OSA, severe excessive daytime sleepiness (not specified); BP >180/110 mmHg, malignant or complicated hypertension, secondary systemic hypertension	Auto-CPAP (Autoset-T; ResMed, Sydney, Australia) (n= 169) versus sham CPAP (n= 171)	ESS score (SD): 10.3 (4.2) vs 9.8 (4.4) AHI (SD): 44.5 (24.6) vs 42.5 (24.5) per hour ODI: not reported
Huang 2015 China	OSA: AHI ≥15 events/h assessed by polysomnography Hypertension: systolic pressure ≥140mm Hg and/or diastolic pressure ≥90mm Hg at rest or treatment with antihypertensive medication All participants were also diagnosed with coronary heart disease Main exclusion criteria: ESS ≥15, central sleep apnea, currently used CPAP treatment for OSA or pharyngeal surgery for OSA; secondary hypertension, New York Heart Association class III–IV heart failure	Auto-CPAP (n= 36) versus usual care (n= 37) All participants were assigned antihypertensive and CHD drugs (based on current guidelines) in a 3-month run-in period and were advised not to change their therapeutic regimen. All participants were given lifestyle advice (including smoking cessation and heavy drinking discontinuation).	ESS score (SD): 9.3 (3.1) vs 8.3 (3.4) AHI (SD): 28.3 (13) vs 28.7 (12.4) per hour ODI: not reported
Joyeux-Faure 2018 (RHOOSAS trial) France	OSA: AHI >15 events/h assessed by polysomnography Hypertension: resistant hypertension defined as office SBP/ DBP ≥140/90 (or ≥130/80 mmHg for diabetic patients) with three classes of antihypertensive drugs (including diuretics), and 24-h daytime SBP/DBP >135/85 mmHg and/or night-time SBP/DBP >120/70 mmHg. Main exclusion criteria: severe sleepiness	Auto-CPAP (Autoset Spirit®, ResMed®, UK or Remstar Auto®, Philips Respironics®, Murrysville, PA, USA) (n= 19) versus sham CPAP (n= 18)	ESS score(SD): 8.2 (4.2) AHI median (25th; 75th percentiles): 37.6 (25.4; 51.8) per hour ODI: not reported

	(definition not specified); history of severe renal or cardiac failure, atrial fibrillation, office BP ≥180/110 mmHg, secondary hypertension		
Litvin 2013 Russia	OSA: AHI >30 events/h assessed by polysomnography Hypertension: arterial hypertension according to European Society of Hypertension guidelines Main exclusion criteria: ESS >15, intolerant to CPAP; acute hypertension (SBP ≥180 and/or DBP ≥110 mmHg), diabetes, atrial fibrillation, severe ventricular rhythm disorders, implanted pacemaker	CPAP versus sham CPAP (cross-over study with 22 participants)	ESS score (SD): not reported AHI (SD): 63.4 (26.3) per hour ODI: not reported
Lozano 2010 Overlap with Lloberes 2014 Spain	OSA: AHI >15 events/h assessed by polysomnography Hypertension: resistant hypertension defined as clinic BP at least 140/90 mmHg despite treatment with at least three drugs at adequate doses, including a diuretic Main exclusion criteria: AHI <15; secondary hypertension, recent ischemic heart disease, changes in hypertension treatment	Auto-CPAP (Auto Set Spirit; ResMed, Sydney, Australia) (n= 29) versus conventional pharmacological treatment for hypertension (n= 35)	ESS score (SD): 6.39 (3.45) vs. 5.94 (3.22) AHI (SD): 59.79 (19.71) vs. 46.78 (21.43) ODI: not reported
Martinez-Garcia 2013 (HIPARCO trial) Spain	OSA: AHI ≥15 assessed by polygraphy Hypertension: primary resistant hypertension defined as average SBP ≥130 mm Hg, average DBP ≥80 mm Hg, or both) in spite of concurrent use of at least 3 antihypertensive medication agents prescribed at doses that provide optimal benefit—1 of them being, ideally, a diuretic Main exclusion criteria: ESS ≥18, current use of CPAP treatment; poor adherence with antihypertensive treatment, renal insufficiency, cardiovascular event in the month prior to the inclusion	Auto-CPAP (REMstar Pro M Series with C-Flex, Philips Respironics) (n= 98) versus no therapy while maintaining usual blood pressure control medication (n= 96)	ESS score (SD): 8.9 (4.0) vs 9.3 (4.0) AHI (SD): 41.3 (18.7) vs 39.5 (19.2) per hour Mean O_2 saturation, % (SD): 91.9 (2.5) vs 92.0 (4.8)
Muxfeldt 2015 de Souza 2017 Brazil	OSA: AHI ≥15/h assessed by polysomnography Hypertension: resistant hypertension, defined as uncontrolled clinic BP (≥140/90mmHg) using 3 anti-hypertensive drugs in full dosages or using ≥4 drugs regardless of clinic BP levels Main exclusion criteria: poor anti-hypertensive treatment adherence, secondary hypertension, major cardiovascular events	CPAP (Rem-Star Pro, Philips Respironics, Eindhoven, the Nederlands) (n= 57) versus usual care (n= 60), keeping antihypertensive treatment unchanged	ESS score (SD): 10 (6) vs 12 (6) AHI (SD): 44 (24) vs 39 (18) per hour ODI: not reported
Pedrosa 2013 Brazil	OSA: AHI >15 events/h assessed by polysomnography Hypertension: resistant hypertension, no criteria were provided, except that normal awake BP was defined as <135 mm Hg systolic	CPAP and standard hypertension treatment (n= 19) versus standard hypertension treatment (n= 16)	ESS score (SEM): 12 (1) vs 9 (1) AHI, median (IQR): 36 (24-51) vs 28 (22-38) per hour Desaturation index, median (IQR): 22 (12-

	and <85 mm Hg diastolic Main exclusion criteria: secondary hypertension, arrhythmias, heart failure, valvular heart disease, BMI>40kg/m^2, diabetes mellitus		47) vs 17 (15-34) per hour
Robinson 2016 UK	OSA: >10 dips in SaO_2 of >4% per hour on overnight sleep study assessed by polysomnography; ESS <10 Hypertension: either taking antihypertensive drugs, or a BP >140/90 mmHg on 24-h ambulatory BP monitoring Main exclusion criteria: respiratory failure	Auto-CPAP (Autoset Spirit, Resmed, Abingdon, UK) versus sham (subtherapeutic) CPAP (cross-over study with 35 participants)	ESS score, median (IQR): 5.3 (3.0-7.0) Dips in Sa,O_2 of >4% per hour of sleep, median (IQR): 28.1 (18.0-38.0) Desaturation index: not reported
Thunström 2016a Thunström 2016b Sweden	OSA: AHI >15 events/h assessed by home sleep study Hypertension: newly diagnosed and never-treated hypertension (office-based SBP ≥ 140 mm Hg, DBP ≥ 90 mm Hg, or both) Main exclusion criteria: AHI 5-14.9; uncontrolled malignant hypertension, BMI ≥35 kg/m2, cardiac disease, manifest diabetes, received any medical treatment for hypertension for more than 6 months	Auto-CPAP (S9, ResMed San Diego, CA) (n= 24) + 50 mg daily losartan (antihypertensive) versus 50 mg daily losartan (n= 23)	ESS score (SD): 9.1 (4.7) AHI (SD): 28.3 (12.4) per hour ODI: 12.9 (10.2) per hour

5.3.2. Beschrijving van de geïncludeerde onderzoeken

In de evidence-tabellen (Bijlage 3.4) wordt alle beschikbare informatie over de ingesloten onderzoeken (inclusief de resultaten voor de verschillende uitkomsten) samengevat. Bijlage 3.5 bevat de GRADE Summary of Findings tabellen.

Er werd één onderzoek geïdentificeerd, dat behandeling met MRA vergeleek met een niet werkzaam MRA (Andren 2013), zeven onderzoeken betroffen de vergelijking CPAP met geen CPAP (Barbe 2010a; Huang 2015; Lozano 2010; Martinez-Garcia 2013; Muxfeldt 2015; Pedrosa 2013; Thunström 2016a) en zes onderzoeken de vergelijking tussen CPAP en sham-CPAP (Campos-Rodriguez 2006; de Oliveira 2014; Duran-Cantolla 2010; Joyeux-Faure 2018; Litvin 2013; Robinson 2016). Twee onderzoeken hanteerden een cross-over design (Litvin 2013; Robinson 2016). De onderzoeken werden uitgevoerd in Frankrijk (n= 1), Rusland (1), Spanje (5), het Verenigd Koninkrijk (1), Zweden (2), Brazilië (3) en China (1) en startten tussen 2004 (Barbe 2010a) en 2012 (Muxfeldt 2015). De follow-up duur varieerde van 1 maand tot een mediaan van 36 maanden en het aantal patiënten van 35 tot 374. De criteria voor inclusie waren AHI ≥10 (Andren 2013; Campos-Rodriguez 2006), AHI ≥15 (de Oliveira 2014; Duran-Cantolla 2010; Huang 2015; Joyeux-Faure 2018; Litvin 2013; Lozano 2010; Martinez-Garcia 2013; Muxfeldt 2015; Pedrosa 2013; Thunström 2016a), AHI >19 (Barbe 2010a) en ODI >10 (Robinson 2016). Het inclusiecriterium van het cross-over onderzoek van Litvin was een AHI ≥15, maar uiteindelijk werden alleen patiënten geïncludeerd met een AHI ≥30. Twee onderzoeken betroffen expliciet patiënten zonder slaperigheidsklachten met ESS scores van <11 (Barbe 2010a) en ESS <10 (Robinson 2016) als inclusiecriterium. De respectieve gemiddelde ESS-scores bij baseline waren 6,4 en 5,3. De gemiddelde of mediane ESS-score bij baseline was ≤10 in zes andere onderzoeken (de Oliveira 2014; Joyeux-Faure 2018; Huang 2015; Lozano 2010; Martinez-Garcia 2013; Thunström 2016a). Patiënten met overmatige slaperigheid werden uitgesloten op basis van

een ESS-score >15 in twee onderzoeken (Huang 2015; Litvin 2013), een ESS-score >18 in twee andere onderzoeken (Martinez-Garcia 2013; Muxfeldt 2015), terwijl de criteria hiervoor niet werden vermeld in twee onderzoeken (Duran-Cantolla 2010; Joyeux-Faure 2018). Behoudens grenzen voor de AHI, ODI of ESS werden geen duidelijke definities voor OSA gegeven. In de onderzoeken die CPAP met geen CPAP vergeleken, bestond gebruikelijke zorg uit adviezen m.b.t. het dieet en slaaphygiëne (Barbe 2010a), leefstijladviezen (Huang 2015), 50 mg losartan per dag als nieuw gestarte therapie (Thunström 2016a) en gangbare behandeling van de hypertensie (Huang 2015; Lozano 2010; Martinez-Garcia 2013; Muxfeldt 2015; Pedrosa 2013).

5.3.3. Kans op vertekening in de geïncludeerde onderzoeken

In Bijlage 3.6 staan de resultaten van de risk of bias bepalingen. Het enige onderzoek dat behandeling met een MRA bestudeerde, scoorde een lage kans op vertekening op alle items, behalve op selectiebias en selectieve rapportage, welke items niet duidelijk gerapporteerd waren. In vijf onderzoeken werden tenminste twee items als onduidelijk bestempeld vanwege gebrekkige rapportage (de Oliveira 2014; Duran-Cantolla 2010; Litvin 2013; Martinez-Garcia 2013; Robinson 2016). De overige onderzoeken scoorden ten minste op twee items een hoge kans op vertekening (Barbe 2010a; Campos-Rodriguez 2006; Huang 2015; Joyeux-Faure 2018;Lozano 2010; Muxfeldt 2015; Pedrosa 2013; Thunström 2016), waarbij twee onderzoeken opvielen door een hoge kans op vertekening op vijf items (Barbe 2010a) en zes items (Lozano 2010).

Met betrekking tot selectiebias werd een lage kans op vertekening toegekend voor randomisatie aan negen onderzoeken en voor *concealment of allocation* aan zeven onderzoeken. Bij de overige onderzoeken was dit onduidelijk. Omdat de interventies niet geblindeerd konden worden, scoorden alle zeven onderzoeken die CPAP met geen CPAP vergeleken, een hoge kans op *performance bias*. Vijf onderzoeken scoorden een hoge kans op *detection bias* voor subjectieve uitkomsten en één ook voor objectieve uitkomsten. Aan vijf onderzoeken werd een hoge kans op *attrition bias* toegekend voor zowel subjectieve als objectieve uitkomsten. Selectieve rapportage was onduidelijk in negen onderzoeken en waarschijnlijk aanwezig in twee onderzoeken. Drie onderzoeken hadden een hoge kans op andere vormen van vertekening.

5.3.4. Bevindingen

5.3.4.1. CPAP versus geen CPAP

Zeven onderzoeken betroffen de vergelijking van CPAP met geen CPAP onder in totaal 939 patiënten (Barbe 2010a; Huang 2015; Lozano 2010; Martinez-Garcia 2013; Muxfeldt 2015; Pedrosa 2013; Thunström 2016a). De criteria voor inclusie waren AHI ≥15 in alle onderzoeken, behalve in één (Barbe 2010a), welk onderzoek een AHI >19 hanteerde. De follow-up duur varieerde van 6 weken (Thunström 2016a) tot een mediaan van 36 maanden (Huang 2015). Eén onderzoek includeerde expliciet patiënten zonder slaperigheid (ESS ≤10) (Barbe 2010a). De gemiddelde ESS-score bij baseline was ≤10 in vijf onderzoeken (Barbe 2010a; Huang 2015; Lozano 2010; Martinez-Garcia 2013; Thunström 2016a) en 12 in twee onderzoeken (Muxfeldt 2015; Pedrosa 2013). Drie onderzoeken sloten patiënten met overmatige slaperigheid uit met een ESS-score >15 (Huang 2015) of >18 (Martinez-Garcia 2013; Muxfeldt 2015) als exclusiecriterium. Vijf onderzoeken betroffen patiënten met therapieresistente hypertensie, gedefinieerd als een bloeddruk >140/90 (Huang 2015; Lozano 2010; Muxfeldt 2015; Pedrosa 2013) of een bloeddruk >130/80 (Martinez-Garcia 2013) ondanks drie maanden behandeling met ≥3 antihypertensiva.

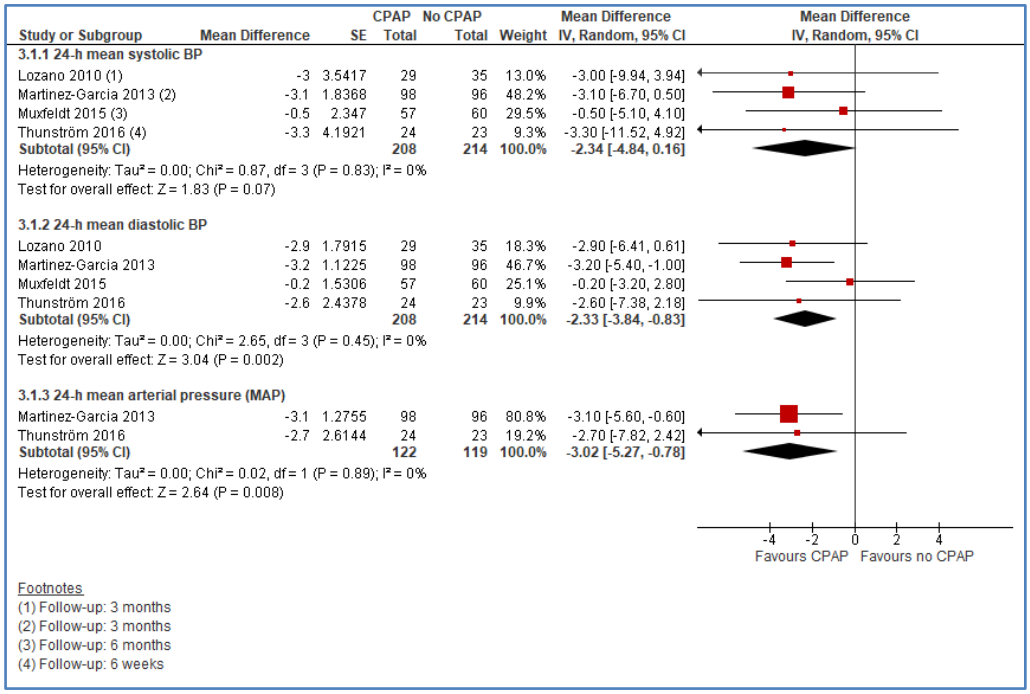
Subgroepanalysen voor AHI en wel/geen slaperigheid waren niet mogelijk, omdat alle onderzoeken een AHI ≥15 als inclusiecriterium hanteerden en slechts één onderzoek patiënten zonder slaperigheidsklachten (ESS ≤10) betrof.

Cruciale uitkomsten

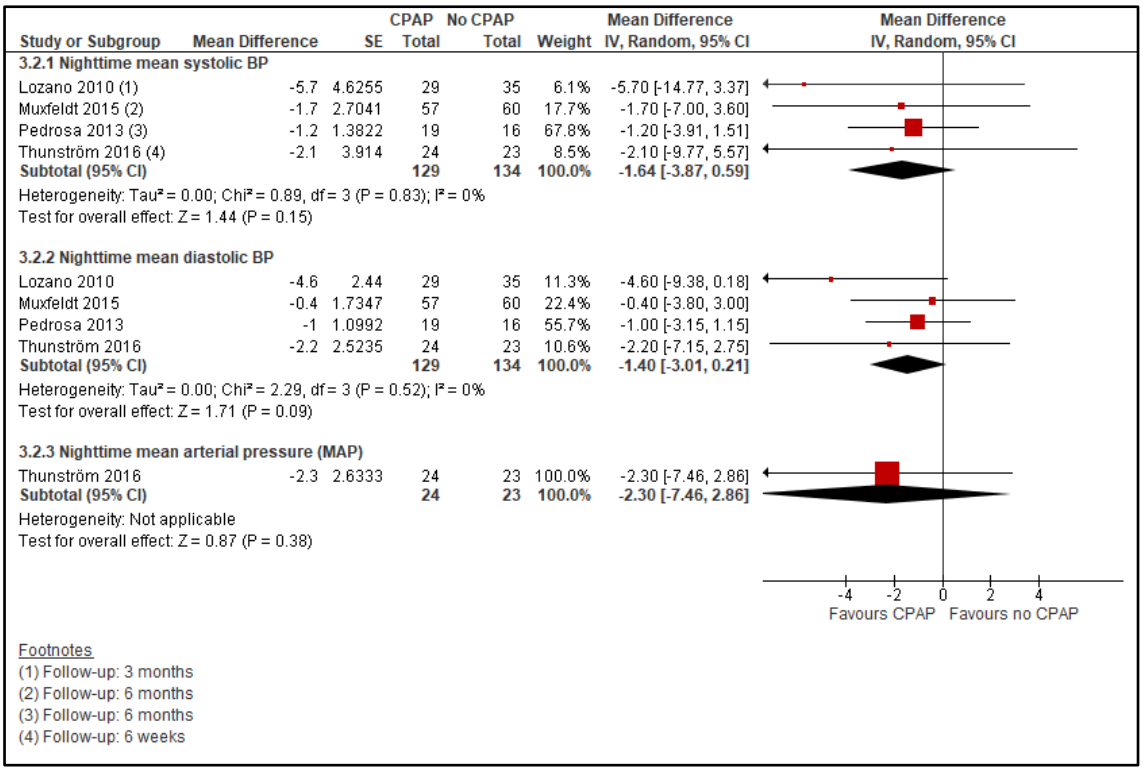
Bloeddruk(daling)

Alle onderzoeken bestudeerden de uitkomst (daling van de) bloeddruk. Hoewel de follow-up duur varieerde van 6 weken tot 6 maanden, waren de resultaten consistent en werden meta-analysen uitgevoerd.

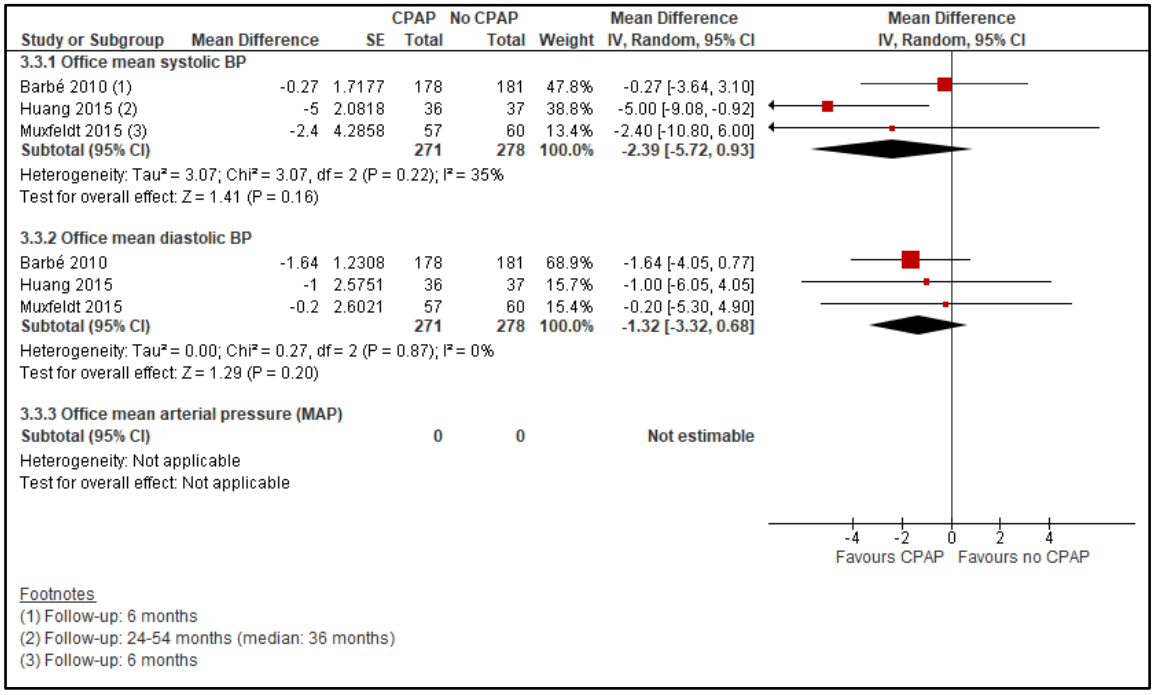
De gemiddelde verlaging van de 24-uurs diastolische bloeddruk (-2,33; 95% BI -3,84 tot -0,83; GRADE Low) en 24-uurs MAP (-3,02; 95% BI -5,27 tot -0,78; GRADE Very low) (Figuur 7) waren in het voordeel van CPAP. Alle overige gemiddelde verschillen in systolische (SBP), diastolische (DBP) en gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) waren eveneens in het voordeel van CPAP (Figuur 7; Figuur 8; Figuur 9; GRADE: zie hierna), maar in geen van deze gevallen kon een verschil in het voordeel van de controlegroep (geen CPAP) worden uitgesloten. Voor de 24-uursmetingen bedroegen deze verschillen -2,34 mm Hg (95% BI -4,84 tot 0,16) voor de SBP (GRADE Low), -2,33 mm Hg (95% BI -3,84 tot -0,83) voor de DBP (GRADE Low) en -3,02 mm Hg (95% BI -5,27 tot -0,78) voor de MAP (GRADE Very low). Voor de nachtelijke bloeddrukmetingen bedroegen deze verschillen resp. -1,64 mm Hg (95% BI -3,87 tot 0,59) (GRADE Very low), -1,40 mm Hg (95% BI -3,01 tot 0,21) (GRADE Very low) en -2,30 mm Hg (95% BI -7,46 tot 2,86) (GRADE Very low) en voor de *office* bloeddrukmetingen resp. -2,39 mm Hg (95% BI -5,72 tot 0,93) (GRADE Low), -1,32 mm Hg (95% BI -3,32 tot 0,68) (GRADE Low) en niet gerapporteerd (MAP).



Figuur 7. Forest plot van het verschil in gemiddelde bloeddruk tussen CPAP en geen CPAP (gebaseerd op 24-uursmetingen) onder personen met OSA en hypertensie

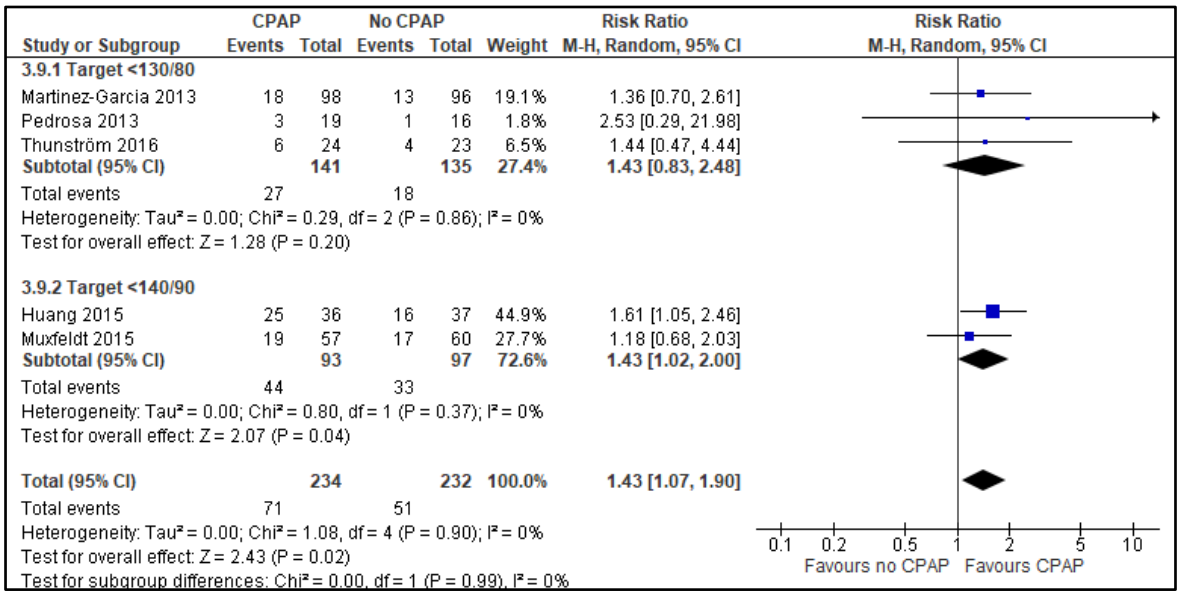


Figuur 8. Forest plot van het verschil in gemiddelde nachtelijke bloeddruk tussen CPAP en geen CPAP onder personen met OSA en hypertensie



Figuur 9. Forest plot van het verschil in gemiddelde *office* bloeddruk tussen CPAP en geen CPAP onder personen met OSA en hypertensie

Meer patiënten bereikten een bloeddrukstreefwaarde van <130/80 mm Hg in de CPAP-groep dan in de groep die niet met CPAP behandeld werd: RR= 1,43 (95% BI 0,83 tot 2,48) (Figuur 10). Dit gold ook voor het bereiken van een streefwaarde <140/90: RR= 1,43 (95% BI 1,02 tot 2,00). Het overall RR bedroeg 1,43 (95% BI 1,07 tot 1,90) in het voordeel van CPAP (GRADE Low). De uitgangswaarden voor de bloedruk, die voor het berekenen van de streefwaarden in de vijf onderzoeken gebruikt zijn, staan vermeld in Tabel 8.



Figuur 10. Forest plot van het verschil in bereikt hebben van streefwaarden voor de bloeddruk tussen CPAP en geen CPAP onder personen met OSA en hypertensie

Tabel 8. Uitgangswaarden voor bloedruk, die voor het berekenen van de streefwaarden in vijf onderzoeken gebruikt zijn, en verschil in behaald hebben van de streefwaarde tussen CPAP en geen CPAP

Reference	Baseline values of SBP and SBP (type of measurement) and target blood pressure reached
Huang 2015	Baseline values of blood pressure (recorded in a home-like environment) SBP (SD): 148 (11) vs. 146 (8) mmHg DBP (SD): 83 (8) vs. 83 (7) mmHg Target (<140/90) reached: RR= 1.61 (95% CI 1.05 to 2.46)
Martinez-Garcia 2013	Baseline values of blood pressure (24 h AMBP) 24hr SBP (SD): 144.9 (11.7) vs. 143.5 (13.2) mmHg 24hr DBP (SD): 83.4 (11.1) vs. 82.6 (10.0) mmHg Target (<130/80) reached: RR= 1.36 (95% CI 0.70 to 2.61)
Muxfeldt 2015	Baseline values of blood pressure (24 h AMBP) 24hr SBP (SD): 127 (16) vs. 130 (16) mmHg 24hr DBP (SD): 75 (11) vs. 76 (12) mmHg Target (<140/90) reached: RR= 1.18 (95% CI 0.68 to 2.03)
Pedrosa 2013	Baseline values of blood pressure (Office) SBP (SEM): 163 (4) vs. 161 (7) mmHg DBP (SEM): 97 (3) vs. 96 (3) mmHg Target AMBP (<130/80) reached: RR= 2.53 (95% CI 0.29 to 21.98)
Thunstrom 2016	Baseline values of blood pressure (unclear, on what type of measurement the target blood pressure was based on; values for 24 h AMBP are presented) 24hr SBP (SD): 136.5 (13.5) vs. 135.5 (13.5) mmHg 24hr DBP (SD): 84.0 (8.0) vs. 84.8 (7.6) mmHg Target (<130/80) reached: RR= 1.44 (95% CI 0.47 to 4.44)

Vermindering van het aantal of de dosis antihypertensiva

Drie onderzoeken bestudeerden deze uitkomst (Barbe 2010a; Huang 2015; Pedrosa 2013). Een verschil in vermindering van het aantal bloeddrukverlagende middelen tot 1 of 0 (na een follow-up van 3, 6 of 12 maanden) kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (Barbe 2010a). Dit gold ook voor veranderingen van welke aard dan ook na 36 maanden (Huang 2015). In het laatste onderzoek werd de medicatie gedurende 6 maanden follow-up bij geen enkele patiënt veranderd (GRADE Low) (Pedrosa 2013).

Belangrijke uitkomsten

Overlijden ongeacht de oorzaak en cardiovasculaire sterfte

In één onderzoek overleed 1 patiënt in de controlegroep ten gevolge van een acuut hartinfarct: RV= -0,03 (95% BI -0,09 tot 0,04) (GRADE Very low) (Huang 2015).

MACE

Eén onderzoek bestudeerde deze uitkomst, gedefinieerd als 'severe cardiovascular and cerebrovascular events' (Huang 2015). MACE trad op bij 1 van de 36 (2,8%) personen in de CPAP-groep versus 5 van de 37 (13,5%) personen in de controlegroep. Het RV bedroeg -0,11 (95% BI -0,23 tot 0,02) (GRADE Very low).

AHI

Twee onderzoeken rapporteerden over deze uitkomst. Het eerste onderzoek rapporteerde dat na 6 maanden follow-up het aantal AHI's in de CPAP-groep gedaald was tot 5/u (range 4-9/u) (Pedrosa 2013). Het andere onderzoek rapporteerde een daling van het aantal AHI's van 28,3/u naar 2,8/u na behandeling met CPAP (mediane follow-up duur: 36 maanden) (Huang 2015). Omdat AHI alleen in de CPAP-groep bepaald werd en niet vergeleken werd met de geen-CPAP-groep, is GRADE niet van toepassing.

ODI

Geen van de onderzoeken bestudeerde de uitkomst ODI.

CPAP-gebruik

De resultaten betreffende CPAP-gebruik zijn samengevat in Tabel 9. CPAP werd gemiddeld minder dan 4 uur per nacht volgehouden door 26-54% van de patiënten (Muxfeldt 2015; Thunstrom 2016). Het gemiddelde CPAP-gebruik varieerde van 4,5 tot 6,0 uur per nacht (GRADE niet van toepassing).

Tabel 9. CPAP-gebruik in vijf RCT's van CPAP versus geen CPAP onder patiënten met OSA en hypertensie

Reference OSA-criteria Follow-up	CPAP use
Barbe 2010a AHI >19 3-6-12 mo	Mean (SD) compliance with CPAP treatment: 4.7 (6.2) hours per night
Huang 2015 AHI ≥15 Median 36 mo	Mean (SD) CPAP use: 4.5 (1.1) hours/night Four randomised patients with very poor CPAP compliance were excluded, plus two patients in the CPAP group withdrew before the 1-month visit because of intolerance of CPAP treatment
Muxfeldt 2015 AHI ≥15 6 mo	5/57 (8.8%) in the CPAP group interrupted CPA use. Median use of CPAP was 4.8 hours per night and 15 patients (26%), including 5 who interrupted CPAP use during the first month of treatment because of poor adaptation, used CPAP for <4 hours per night
Pedrosa 2013 AHI ≥15	CPAP was used for 6:01 (SEM 0:20) h/night (range 3:42-7:44 h/night); None of the patients discontinued CPAP during the study

6 mo	
Thunstrom 2016	Median CPAP use (IQR): 5.0 h/night (3.2–6.3).
AHI ≥15	13/24 used CPAP ≥4 hours per night (54%)
6 wks	

Bijwerkingen

Drie onderzoeken rapporteerden bijwerkingen van verschillende ernst (Barbe 2010a; Pedrosa 2013; Thunström 2016a) (Tabel 10) (GRADE Low).

Tabel 10. Bijwerkingen in drie RCT's van CPAP versus geen CPAP onder patiënten met OSA en hypertensie

Reference OSA-criteria Follow-up	Adverse events
Barbe 2010a AHI >19 3-6-12 mo	One vascular event leading to an exclusion in the CPAP group (n=1). No further adverse events described
Pedrosa 2013 AHI ≥15 6 mo	Discontinued intervention due to poor drug compliance: 1 vs. 3 Acute myocarditis: 0 vs. 1. No patients presented any clinically relevant event related to hypertension during the study period
Thunstrom 2016 AHI ≥15 6 wks	'No adverse events related to the use of losartan or CPAP were reported during the study'

5.3.4.2. CPAP versus sham CPAP

Zes onderzoeken betroffen de vergelijking tussen CPAP en sham-CPAP onder in totaal 575 patiënten (Campos-Rodriguez 2006; de Oliveira 2014; Duran-Cantolla 2010; Joyeux-Faure 2018; Litvin 2013; Robinson 2016). De criteria voor inclusie waren AHI ≥10 (Campos-Rodriguez 2006), AHI ≥15 (de Oliveira 2014; Duran-Cantolla 2010; Joyeux-Faure 2018; Litvin 2013) en ODI >10 (Robinson 2016). De follow-up duur varieerde van 3 weken (Litvin 2013) tot 3 maanden (Duran-Cantolla 2010; Joyeux-Faure 2018). Twee onderzoeken betroffen een cross-over design (Litvin 2013; Robinson 2016). Eén onderzoek includeerde expliciet patiënten zonder slaperigheid (ESS ≤10) (Robinson 2016). De gemiddelde ESS-score bij baseline was ≤10 in drie onderzoeken (de Oliveira 2014; Joyeux-Faure 2018; Robinson 2016), 10,3 in één onderzoek (Duran-Cantolla 2010) en niet gerapporteerd in één onderzoek (Litvin 2013). Drie onderzoeken sloten patiënten met overmatige slaperigheid uit, waarbij een ESS-score >15 een exclusiecriterium was (Litvin 2013) of niet nader gespecificeerde 'excessive sleepiness' (Duran-Cantolla 2010; Joyeux-Faure 2018). Twee onderzoeken betroffen patiënten met therapieresistente hypertensie, gedefinieerd als een bloeddruk >140/90 ondanks drie maanden behandeling met ≥3 antihypertensiva (de Oliveira 2014; Joyeux-Faure 2018), twee onderzoeken 'uncontrolled hypertension' waarbij de patiënten gedurende drie maanden een niet-succesvolle behandeling met ≥1 antihypertensivum hadden ondergaan (Campos-Rodriguez 2006; Robinson 2016), één onderzoek een nog niet behandelde bloeddruk >140/90 (Duran-Cantolla 2010) en één patiënten met een bloeddruk >140/90, maar <180/110 (Litvin 2013).

Subgroepanalysen voor AHI en wel/geen slaperigheid waren niet mogelijk, omdat alle onderzoeken behalve één een AHI ≥15 als inclusiecriterium hanteerden en slechts één onderzoek patiënten zonder slaperigheidsklachten (ESS ≤10) betrof.

Cruciale uitkomsten

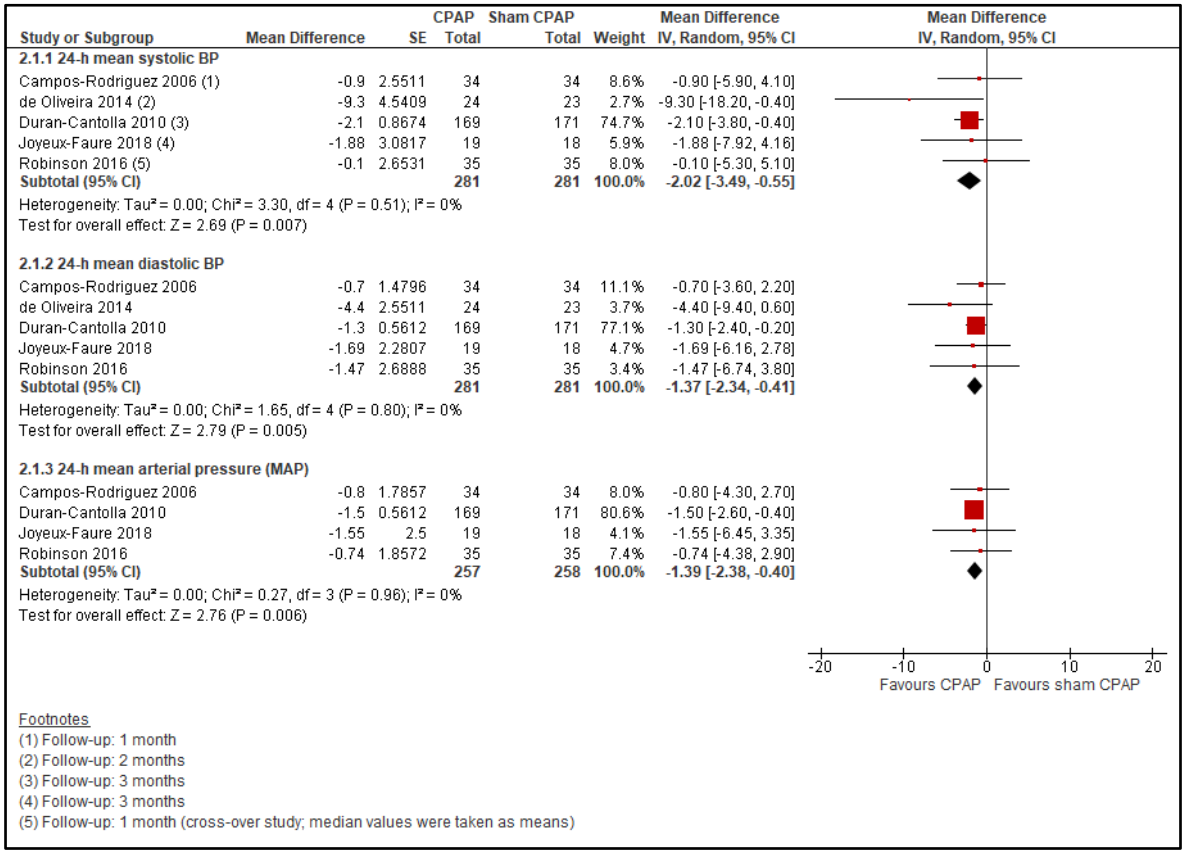
Bloeddruk(daling)

Alle onderzoeken bestudeerden de uitkomst (daling van de) bloeddruk. Hoewel de follow-up duur varieerde van 3 weken tot 3 maanden, waren de resultaten consistent en werden meta-analysen uitgevoerd. Geen van de onderzoeken bestudeerde het bereiken van een bloeddrukstreefwaarde.

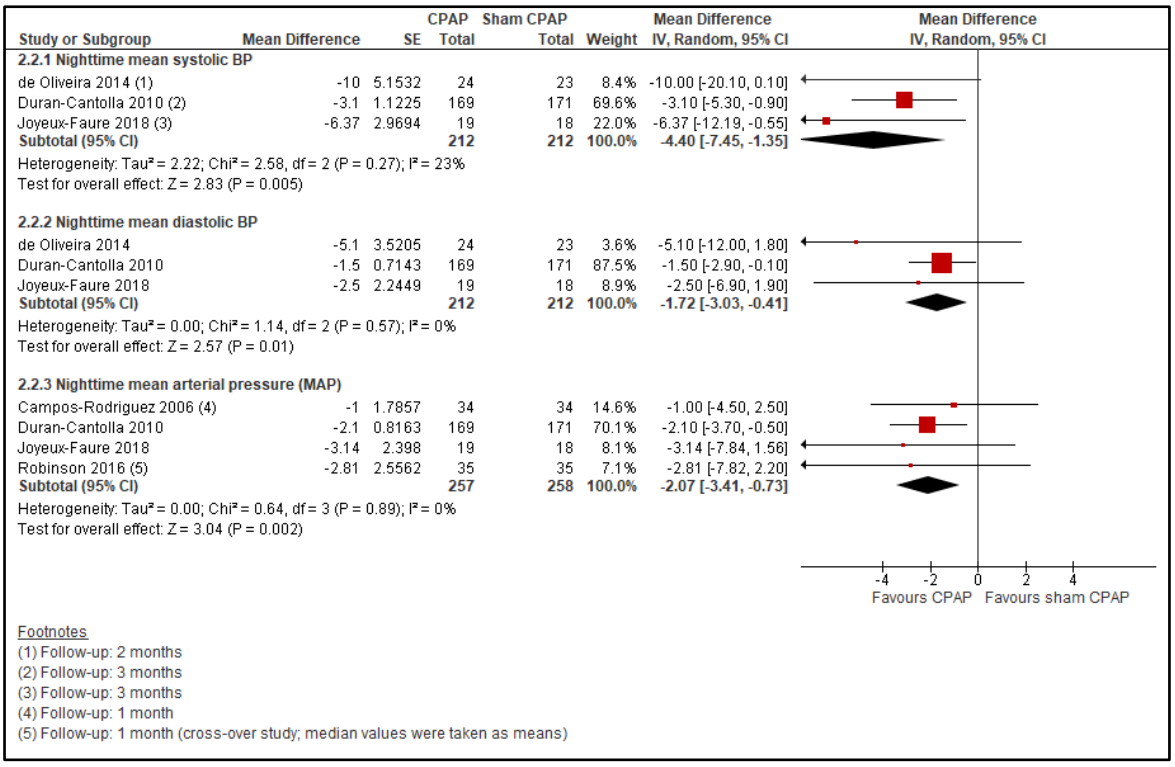
De verschillen in gemiddelde bloeddruk waren alle in het voordeel van CPAP (Figuur 11, Figuur 12, Figuur 13; GRADE Low); alleen voor de gemiddelde *office* MAP, die alleen gerapporteerd werd in één klein onderzoek, kon een verschil worden aangetoond noch worden uitgesloten (Figuur 13; GRADE Very low). Voor de 24-uursmetingen bedroegen deze verschillen -2,02 mm Hg (95% BI -3,49 tot -0,55) voor de SBP, -1,37 mm Hg (95% BI -2,34 tot -0,41) voor de DBP en -1,39 mm Hg (95% BI -1,39 (95% BI -2,38 tot -0,40) voor de MAP. Voor de nachtelijke bloeddrukmetingen bedroegen deze verschillen resp. -4,40 mm Hg (95% BI -7,45 tot -1,35), -1,72 mm Hg (95% BI -3,03 tot -0,41) en -2,07 mm Hg (95% BI -3,41 tot -0,73) en voor de *office* bloeddrukmetingen resp. -4,56 mm Hg (95% BI -5,72 tot -3,40), -3,66 mm Hg (95% BI -5,48 tot -1,84) en -2,15 mm Hg (95% BI -9,44 tot 5,14).

Vermindering van het aantal of de dosis antihypertensiva

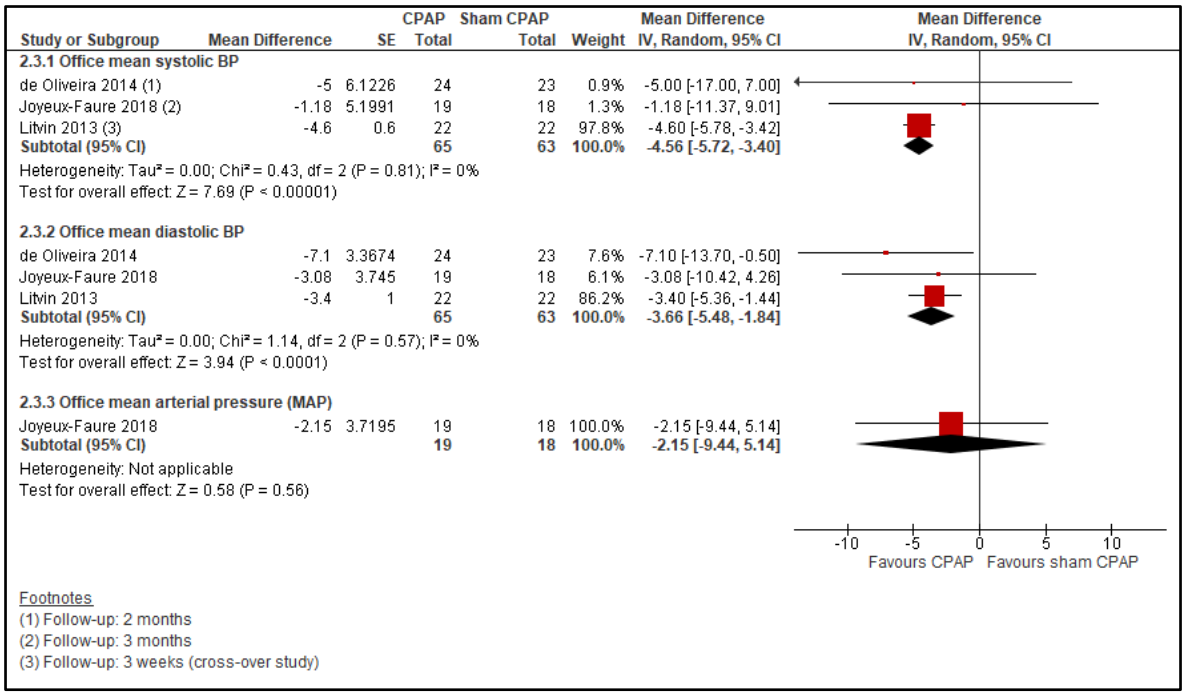
Deze uitkomst werd in één onderzoek bestudeerd (de Oliveira 2014): tijdens het onderzoek vonden bij geen van de patiënten veranderingen in medicatie plaats (GRADE Very low).



Figuur 11. Forest plot van het verschil in gemiddelde 24-uurs-bloeddruk tussen CPAP en sham-CPAP onder personen met OSA en hypertensie



Figuur 12. Forest plot van het verschil in gemiddelde nachtelijke bloeddruk tussen CPAP en sham-CPAP onder personen met OSA en hypertensie



Figuur 13. Forest plot van het verschil in gemiddelde *office* bloeddruk tussen CPAP en sham-CPAP onder personen met OSA en hypertensie

Belangrijke uitkomsten

CPAP-gebruik

De resultaten betreffende CPAP-gebruik zijn samengevat in Tabel 11. Er waren geen duidelijke verschillen in het aantal patiënten dat de therapie moest staken vanwege slechte therapietrouw (Duran-Cantolla 2010) en het aantal nachten CPAP-gebruik (Campos-Rodriguez 2006). Met betrekking tot het gemiddelde aantal uren CPAP-gebruik werd in één onderzoek geen duidelijk verschil tussen de groepen gevonden (Campos-Rodriguez 2006). Een tweede (cross-over) onderzoek vond een statistisch significant verschil in het voordeel van CPAP (Robinson 2006). Voor het aantal nachten van ≥4 uur CPAP-gebruik werden conflicterende resultaten gevonden, waarbij in één onderzoek dit aantal veel groter was onder patiënten van de sham-groep (Campos-Rodriguez 2006) en in een tweede onderzoek geen duidelijke verschillen werden gevonden (Joyeux-Faure 2018) (GRADE Low). Pooling was niet mogelijk, omdat de daarvoor noodzakelijke gegevens ontbraken.

Tabel 11. CPAP-gebruik in vier RCT's van CPAP versus *sham* CPAP onder patiënten met OSA en hypertensie

Reference OSA-criteria Follow-up	CPAP use
Campos-Rodriguez 2006 AHI ≥10 1 mo	CPAP use: median (IQR): Nights using CPAP: 50 (18-61) vs. 47 (10-58) Hours per night use: 5.3 (4.1-7.1) vs. 4.2 (2.3-5.4) Nights using CPAP ≥4 hours: 22 (35%) vs. 34 (52.2%)
Duran-Cantolla 2010 AHI ≥15 3 mo	Discontinuation of treatment due to poor tolerance: 12 vs. 10
Joyeux-Faure 2018 AHI >15 3 mo	Poor CPAP compliance <4 hours/night: 7/17 (41.2%) vs. 7/16 (43.8%) (-> 10/17 (58.8%) vs. 9/16 (56.5%) good compliance)
Robinson 2006 ODI >10 1 mo	Mean CPAP (SD) use: 5.2 (2.1) vs. 4.3 (2.4) h per night (p<0.001)

Bijwerkingen

Alleen beide cross-overonderzoeken rapporteerden bijwerkingen die niet ernstig van aard waren (Tabel 12; GRADE Low) (Litvin 2013; Robinson 2006).

Tabel 12. Bijwerkingen in twee cross-over RCT's van CPAP versus *sham* CPAP onder patiënten met OSA en hypertensie

Reference OSA-criteria Follow-up	Adverse events
Litvin 2013 AHI ≥15 3 wks	Two patients refused placebo CPAP because of complaints of "shortness of breath" and fail to fall asleep
Robinson 2006 ODI >10 1 mo	2 patients were intolerant of the BP cuff when having therapeutic CPAP (1 CPAP first, 1 CPAP 2nd) No Adverse events described relating to the CPAP

Overige uitkomsten

De uitkomsten Overlijden ongeacht de oorzaak, Cardiovasculaire sterfte, MACE, AHI en ODI werden in geen van de onderzoeken bestudeerd.

5.3.4.3. MRA versus *sham*-MRA

Eén onderzoek onder 72 patiënten betrof de vergelijking tussen een MRA en sham-MRA (Andren 2013). De criteria voor inclusie waren AHI ≥10 en de follow-up duur bedroeg 3 maanden.

Cruciale uitkomsten

Bloeddruk(daling)

Verschillen in systolische en diastolische bloeddruk en MAP konden worden aangetoond noch worden uitgesloten. Dit gold voor zowel de gemiddelde 24-uursmetingen (gemiddelde verschillen resp. -1,8, -1,0 en -0,7 mm Hg) als de nachtelijke bloeddruk (gemiddelde verschillen resp. -1,4, -1,3 en -0,8 mm Hg) (GRADE Low).

Belangrijke uitkomsten

AHI

Het verschil in verbetering in het aantal AHI's per uur was significant in het voordeel van een MRA: -15,4 vs. -3,8 per uur (P<0,001). Dit gold ook voor het bereiken van een AHI <10: 28/36 (78%) vs. 9/36 (25%); RV= 0,53 (95% CI 0,33 tot 0,72) (GRADE Moderate).

MRA-gebruik

Twee patiënten in de MRA-groep hadden hun MRA niet gebruikt en één patiënt uit de controlegroep trok zich uit het onderzoek terug.

Overige uitkomsten

De cruciale uitkomst Vermindering van het aantal of de dosis antihypertensiva en de belangrijke uitkomsten Overlijden ongeacht de oorzaak, Cardiovasculaire sterfte, MACE, ODI en Bijwerkingen werden in dit onderzoek niet bestudeerd.

5.3.5. Samenvatting resultaten

CPAP versus geen CPAP onder patiënten met OSA en hypertensie

- Een verschil in verbetering in het voordeel van CPAP werd aangetoond voor de 24-uurs diastolische (4 onderzoeken; GRADE Low) en gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) (2 onderzoeken; GRADE Very low).
- Een verschil in verbetering van de 24-uurs systolische bloeddruk, nachtelijke en *office* systolische, diastolische en gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (1-4 onderzoeken; GRADE (Very) low).
- Een verschil in effect in het voordeel van CPAP werd aangetoond voor het bereiken van een bloeddruk onder de streefwaarde van 140/90 of 130/80 mm Hg (5 onderzoeken; GRADE Low).
- Een verschil in vermindering van het aantal of de dosis antihypertensiva kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (3 onderzoeken; GRADE Low).
- Verschillen in overlijden ongeacht de oorzaak, cardiovasculair overlijden of MACE konden worden aangetoond noch worden uitgesloten (1 onderzoek; GRADE Very low).
- Een verschil in effect in het voordeel van CPAP werd aangetoond voor verbetering van de AHI (3 onderzoeken; GRADE Low).
- Een verschil in bijwerkingen kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (3 onderzoeken; GRADE Low).

- Subgroepanalysen op basis van de AHI of wel/geen slaperigheid waren niet mogelijk.Gerandomiseerde onderzoeken die de uitkomst ODI bestudeerden, werden niet geïdentificeerd.

CPAP versus *sham*-CPAP onder patiënten met OSA en hypertensie

- Een verschil in het voordeel van CPAP werd aangetoond voor verbetering van de 24-uurs-, nachtelijke en *office* systolische, diastolische en gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) (1-5 onderzoeken; GRADE (Very) low).
- Een verschil in vermindering van het aantal of de dosis antihypertensiva kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (1 onderzoek; GRADE Very low).
- Er werden conflicterende resultaten gevonden voor een verschil in effect met betrekking tot het gebruik van CPAP en/of de therapietrouw (4 onderzoeken; GRADE Low).
- Een verschil in bijwerkingen kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (2 onderzoeken; GRADE Low).
- Subgroepanalysen op basis van de AHI of wel/geen slaperigheid waren niet mogelijk.
- Gerandomiseerde onderzoeken die de uitkomsten overlijden ongeacht de oorzaak, cardiovasculaire sterfte, MACE, AHI en ODI bestudeerden, werden niet geïdentificeerd.

MRA versus een *sham*-MRA onder patiënten met OSA en hypertensie

- Een verschil in verbetering van de 24-uurs- en nachtelijke systolische, diastolische en gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (1 onderzoek;GRADE Low).
- Een verschil in effect in het voordeel van een MRA werd aangetoond voor verbetering van de AHI en voor het bereiken van een AHI <10 (1 onderzoek; GRADE Moderate).
- Gerandomiseerde onderzoeken die de uitkomsten vermindering van het aantal of de dosis antihypertensiva en de belangrijke uitkomsten overlijden ongeacht de oorzaak, cardiovasculaire sterfte, MACE, ODI en bijwerkingen bestudeerden, werden niet geïdentificeerd.

5.4. CPAP of MRA bij patiënten met OSA en coronaire hartziekte

5.4.1. Selectie van onderzoeken

Op 14 december 2018 werd een zoekactie uitgevoerd naar RCT's betreffende het effect van behandeling met CPAP of MRA bij asymptomatische OSA patiënten met coronaire hartziekte. De zoekstrategieën zijn weergegeven in Bijlage 4.1. Er werd gezocht in MEDLINE, Embase en CENTRAL.

Er werden 2.136 potentieel relevante onderzoeken gevonden (Bijlage 4.2). Na ontdubbelen bleven 1.672 onderzoeken over. Gebaseerd op de titel en/of het abstract werden 1.578 onderzoeken terzijde gelegd. Van de overige 94 onderzoeken werd het volledige artikel bekeken. Drie onderzoeken (beschreven in vier publicaties) werden ingesloten (Tabel 13) en 90 onderzoeken werden uitgesloten. De redenen voor exclusie staan samengevat in Bijlage 4.3. Onder de uitgesloten onderzoeken bevond zich ook de *SAVE study*.[3] In dit grote onderzoek onder 2.717 patiënten had 51% coronaire hartziekte en 49% een cerebrovasculaire aandoening. Omdat de resultaten niet per subgroep werden gerapporteerd, werd dit onderzoek uitgesloten.

Tabel 13. Ingesloten RCT's naar het effect van behandeling met CPAP of MRA bij patiënten met OSA en coronaire hartziekte (n = 3)

Reference / country	Main inclusion and exclusion criteria	Comparison	OSA characterictics at baseline
Huang 2016 China	OSA: AHI ≥15 per hour assessed by polysomnography (Embletta X100, Medcare Flaga, Reykjavik, Iceland); ESS <15 CAD: at least one major epicardial coronary artery luminal stenosis segment ≥70% or left main coronary artery stenosis ≥50% on selective coronary angiograms and a documented history of myocardial infarction or coronary artery bypass grafting Main exclusion criteria: ESS ≥15; hypertension, diabetes mellitus or predominantly central sleep apnea; BMI >25 kg/m^2	Fixed CPAP and usual care (lipid-lowering therapy and CAD drug treatment according to current guidelines) (n= 40) versus usual care (n= 38)	ESS score (SD): 9.4 (3.0) vs 8.6 (3.3) AHI (SD): 28.5 (12.0) vs 28.9 (12.2) per hour ODI: not reported
Liu 2014 China	OSA: AHI >15/h and ODI (4%) ≥12 assessed by overnight monitoring CAD: at least one of the following: myocardial infarction ≥90 days before), coronary angiography showing a 50% or more stenosis in at least one major coronary artery, 64-slice or more spiral computed tomography (Light Speed VCT, Forchheim, Germany) showing 50% or more stenosis in at least one major coronary artery, at least one blood vessel received by percutaneous transluminal coronary angioplasty and/or a percutaneous coronary intervention ≥90 days before as well as multiple blood vessels received by coronary artery bypass graft therapy ≥1 year before	CPAP (S9 Autoset; ResMed, Sydney, New South Wales, Australia) with standard medication (n= 40) versus standard medication alone (n= 40)	ESS score (SD): not reported AHI (SD): 30.2 (10.2) vs 31.0 (9.5) per hour ODI: not reported

[3] McEvoy et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. N Engl J Med 2016;375:919-31

	Main exclusion criteria: previous use of CPAP; any planned coronary or peripheral revascularization within the next 3 months; New York Heart Association heart failure classification class IV		
Peker 2016a (RICCADSA trial) / Peker 2009 Sweden	OSA: AHI ≥15 per hour assessed by polysomnography (Embletta, Flaga, Reykjavik, Iceland) and ESS <10) CAD: angiography-verified CAD who had undergone percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the previous 6 months Main exclusion criteria: daytime sleepiness (ESS ≥10); AHI of 5.0-14.9 per hour in combination with predominantly central apneas with Cheyne-Stokes respiration; existing or treated OSA	Auto-CPAP (S8 or S9; ResMed, San Diego, CA) (n= 122) versus no CPAP (n= 122) Obese patients were given advice on weight reduction. All patients were informed about the tennis ball technique to avoid the supine position during sleep.	ESS score (SD): 5.5 (2.4) vs 5.5 (2.2) AHI (SD): 28.3 (12.7) vs 29.3 (14.0) ODI: 16.7 (11.4) vs. 16.3 (11.8)

5.4.2. Beschrijving van de geïncludeerde onderzoeken

In de evidence-tabellen (Bijlage 4.4) wordt alle beschikbare informatie over de ingesloten onderzoeken (inclusief de resultaten voor de verschillende uitkomsten) samengevat. Bijlage 4.5 bevat de GRADE Summary of Findings tabellen.

Er werden geen onderzoeken geïdentificeerd, die behandeling met MRA bestudeerden en de drie geïdentificeerde onderzoeken betroffen alle de vergelijking van CPAP met geen CPAP (Huang 2016; Liu 2014; Peker 2016). De onderzoeken werden uitgevoerd in China (n= 2) en Zweden (1) en werden gestart tussen 2005 (Peker 2016) en 2010 (Huang 2016; Liu 2014). De follow-up duur bedroeg 3 maanden in Liu 2014, 12 maanden in Huang 2016 en 36 maanden in Peker 2016. Het respectieve aantal patiënten bedroeg 80, 78 en 244. De criteria voor inclusie waren AHI ≥15 en ESS <15 (Huang 2016), AHI >15 en ODI 4% ≥12 (Liu 2014) en AHI ≥15 en ESS <10 (Peker 2016). Het laatstgenoemde onderzoek betrof expliciet patiënten zonder slaperigheidsklachten (ESS <10). In één ander onderzoek was de gemiddelde ESS-score ≤10 en in dit onderzoek werden patiënten met overmatige slaperigheid (ESS >15) uitgesloten (Huang 2016). Het derde onderzoek rapporteerde geen ESS scores (Liu 2014). Behoudens grenzen voor de AHI, ODI of ESS werden geen duidelijke definities voor OSA gegeven. Gebruikelijke zorg bestond uit lipidenverlagende middelen en standaardmedicatie voor de hartaandoening (Huang 2016), standaardmedicatie voor de hartaandoening (Liu 2014) en adviezen m.b.t. gewichtsvermindering en de 'tennisbaltechniek' ter voorkoming van rugligging gedurende de slaap (Peker 2016).

Subgroepanalysen voor AHI en wel/geen slaperigheid waren niet mogelijk, omdat alle onderzoeken een AHI ≥15 als inclusiecriterium hanteerden en slechts één onderzoek patiënten zonder slaperigheidsklachten (ESS ≤10) betrof.

5.4.3. Kans op vertekening in de geïncludeerde onderzoeken

In Bijlage 4.6 staan de resultaten van de risk of bias bepalingen. Alle onderzoeken scoorden een hoge kans op *perfomance bias*. Aan de twee onderzoeken uit China werd een hoge kans op *detection bias* toegekend voor zowel subjectieve als objectieve uitkomsten (Huang 2016; Liu 2014). Het onderzoek uit Zweden scoorde een hoge kans op *detection bias* en *selective reporting* (Peker 2016).

5.4.4. Bevindingen

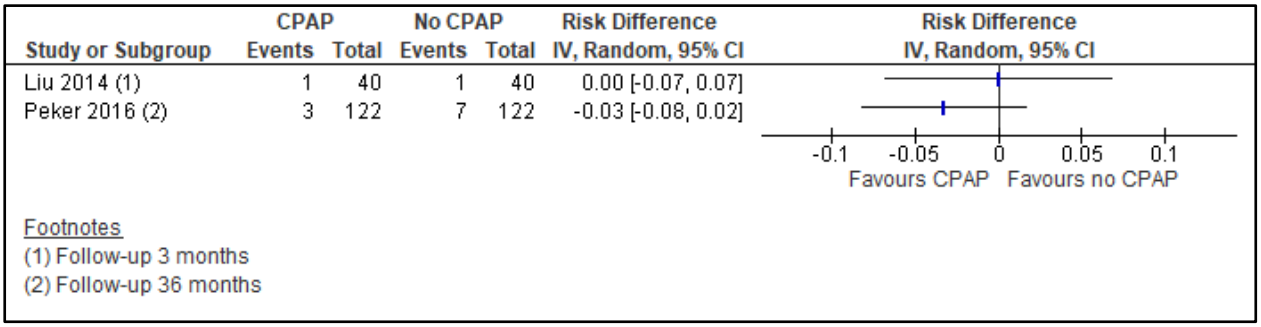
5.4.4.1. Effect van behandeling met CPAP

De drie geïncludeerde onderzoeken betroffen alle de vergelijking van CPAP met geen CPAP onder in totaal 402 patiënten (Huang 2016; Liu 2014; Peker 2016). Omdat de follow-up duur in de drie onderzoeken grote verschillen vertoonden (12, 3 en 36 maanden, respectievelijk), werd afgezien van meta-analyse.

Cruciale uitkomsten

Cardiovasculair overlijden

In twee onderzoeken (Liu 2014; Peker 2016) kon een verschil tussen de groepen m.b.t. cardiovasculaire sterfte na resp. 3 maanden en 36 maanden worden aangetoond noch worden uitgesloten (Figuur 14) (GRADE Very low). Er werd afgezien van pooling vanwege het grote verschil in follow-up duur.



Figuur 14. Forest plot van het verschil in cardiovasculair overlijden tussen CPAP en geen CPAP onder patiënten met OSA en coronaire hartziekte

Overlijden ongeacht de oorzaak

Eén onderzoek onder 244 patiënten vond na 36 maanden follow-up geen significant verschil in overlijden ongeacht de oorzaak: RR= 0,78 (95% BI 0,30 tot 2,02); RV= -0,02 (95% BI -0,08 tot 0,05) (Peker 2016) (GRADE Low).

MACE

Twee onderzoeken (Liu 2014; Peker 2016) bestudeerden de uitkomst MACE. Een verschil tussen de groepen na resp. 3 maanden en 36 maanden kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (Figuur 15) (GRADE Very low). Er werd afgezien van pooling vanwege het grote verschil in follow-up duur.

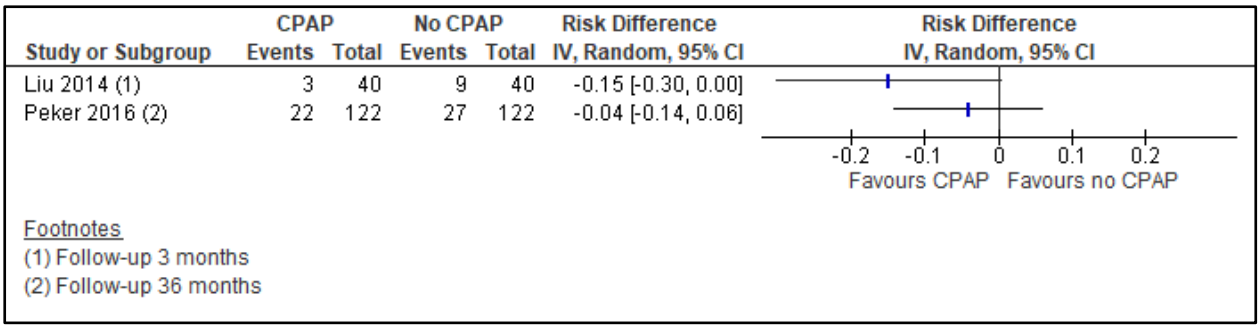
Belangrijke uitkomsten

AHI

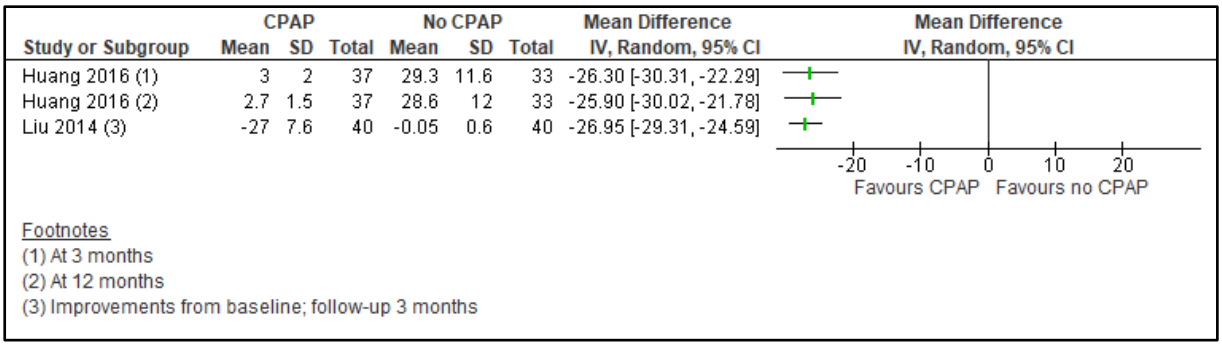
Twee onderzoeken rapporteerden over deze uitkomst (Figuur 16): na CPAP-behandeling verbeterde de AHI sterk na 3 maanden (Huang 2016; Liu 2014) en na 12 maanden follow-up (Huang 2016) (GRADE Very low). Er werd afgezien van pooling vanwege de grote verschillen in follow-up duur.

CPAP-gebruik

De resultaten betreffende CPAP-gebruik zijn samengevat in Tabel 14. De percentages patiënten die de CPAP-therapie niet konden volhouden, bedroegen 2,3-7,5% (GRADE Low).



Figuur 15. Forest plot van het verschil in MACE tussen CPAP en geen CPAP onder patiënten met OSA en coronaire hartziekte



Figuur 16. Forest plot van het verschil in (verbetering van de) AHI (aantal events/uur) tussen CPAP en geen CPAP onder patiënten met OSA en coronaire hartziekte

Bijwerkingen

Bijwerkingen werden slechts in één onderzoek gerapporteerd, maar niet gekwantificeerd (Peker 2016). Deze betroffen met CPAP-therapie samenhangende bijwerkingen, zoals droge mond, neusproblemen, claustrofobie, slapeloosheid en last van lawaai (GRADE Very low).

Overige uitkomsten

De uitkomsten 'Pijn op de borst', 'Dyspneu' en ODI werden in geen enkel onderzoek bestudeerd.

Tabel 14. CPAP-gebruik in drie RCT's van CPAP versus geen CPAP onder patiënten met OSA en coronaire hartziekte

Reference OSA-criteria Follow-up	CPAP use
Huang 2016 AHI ≥15 12 mo	Drop out: 3/40 (7.5%)
Liu 2014 AHI >15 and ODI ≥12 3 mo	2/43 (4.7%) could not tolerate the ventilator therapy 1/43 (2.3%) could not adhere to the required 3 h of use per night
Peker 2016 AHI ≥15 and ESS <10 36 mo	Overall figure not given. One patient aged 81 years with CAD and mechanical aortic valve prosthesis could not use the CPAP device because of frequent nasal bleeding. When clopidogrel was discontinued the nasal bleeding stopped.

5.4.4.2. Behandeling met een MRA

Er werden geen onderzoeken geïdentificeerd die het effect bestudeerden van een MRA onder patiënten met OSA en coronaire hartziekte.

5.4.5. Samenvatting resultaten

CPAP versus geen CPAP bij patiënten met OSA en coronaire hartziekte

- Een verschil in het optreden cardiovasculair overlijden kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (2 onderzoeken (follow-up 3 en 36 maanden); GRADE Very low).
- Een verschil in overlijden ongeacht de oorzaak kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (1 onderzoek (follow-up 36 maanden); GRADE Low).
- Een verschil in het optreden van MACE kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (2 onderzoeken (follow-up 3 en 36 maanden); GRADE Very low).
- Een verschil in effect in het voordeel van CPAP (follow-up 3 en 36 maanden) werd aangetoond voor verbetering van de AHI (2 onderzoeken; GRADE Very low).
- Ca. 2,3 tot 7,5% van de met CPAP behandelde patiënten kon de behandeling niet verdragen (3 onderzoeken (follow-up 3, 12 en 36 maanden); GRADE Low).
- Een verschil in het optreden van bijwerkingen kon worden aangetoond noch worden uitgesloten (1 onderzoek (follow-up 36 maanden); GRADE Very low).
- Subgroepanalysen op basis van de AHI of wel/geen slaperigheid waren niet mogelijk.
- Gerandomiseerde onderzoeken die de uitkomsten ‘Pijn op de borst’, ‘Dyspnoe’ of ODI bestudeerden, werden niet geïdentificeerd.

MRA bij patiënten met OSA en coronaire hartziekte

- Er werden geen gerandomiseerde onderzoeken geïdentificeerd die het effect van een MRA bestudeerden onder patiënten met OSA en coronaire hartziekte.

6. Samenvatting resultaten en conclusies

Cochrane Netherlands voerde systematische reviews uit van RCT's die het effect bestudeerden van behandeling met CPAP of een MRA bij asymptomatische patiënten met OSA en één van de volgende comorbiditeiten: type 2 diabetes mellitus, atriumfibrilleren, hypertensie of een coronaire hartziekte. De bestudeerde effecten betroffen uitkomsten gerelateerd aan de comorbiditeit. Aanvankelijk zouden alleen RCT's beschouwd worden bij patiënten zonder slaperigheidsklachten (asymptomatische patiënten wat de OSA betreft; ESS ≤10), maar omdat weinig onderzoeken deze specifieke subgroep van patiënten bleken te betreffen, is besloten dit criterium te laten vervallen en waar mogelijk de onderzoeken die deze subgroep bestudeerden, apart te benoemen. Uiteindelijk waren deze subgroepanalysen niet mogelijk, omdat de aantallen onderzoeken, die louter patiënten zonder slaperigheid betroffen, te klein waren.

Hierna worden de resultaten samengevat per comorbiditeit. Eerst worden de bestudeerde uitkomsten gepresenteerd. Voor intermediaire (surrogaat) uitkomsten wordt de relatie tussen deze uitkomsten en 'harde' uitkomsten besproken. Daarna worden grenzen voor klinische relevantie gepresenteerd en worden de gevonden effecten samengevat en gerelateerd aan deze grenzen. Het hoofdstuk wordt afgesloten met algemene conclusies betreffende het effect van OSA-behandeling van patiënten met OSA en de bestudeerde comorbiditeiten.

Diabetes mellitus type 2

Voor diabetes mellitus type 2 werden de volgende uitkomsten bestudeerd: aantal hypoglycemische perioden, vermindering van de antidiabetesmedicatie, gewichtsverandering, glykemische controle (nuchtere glucose), HbA1c, overlijden ongeacht de oorzaak en *major adverse cardiac events* (MACE).

Voor de intermediaire uitkomsten nuchtere glucose en HbA1c is het op grond van de wetenschappelijke literatuur aannemelijk, dat er een relatie bestaat tussen deze uitkomsten en de kans op micro- en macrovasculaire complicaties. Voor geen van deze parameters hebben wij echter klinimetrisch vastgestelde en algemeen geaccepteerde grenzen voor klinische relevantie kunnen identificeren. De *task force*, die de systematische reviews uitvoerde voor de AASM-richtlijn uit 2019, definieerde een verschil van 0,6 mmol/L als *clinically significant* voor nuchtere glucose en een verschil van 0,3% voor HbA1c. Deze (geringe) verschillen zijn echter niet gebaseerd op gedegen klinimetrische onderzoeken.

In de praktijk worden algemeen geaccepteerde streefwaarden gebruikt: 4,5 – 8 mmol/l voor nuchtere glucose en HbA1c <53 mmol/mol (hetgeen overeenkomst met <7%). Deze streefwaarden zijn gebaseerd op enkele grote Britse cohortonderzoeken.

Voor diabetes mellitus type 2 werden zeven RCT's geïdentificeerd, die het effect van CPAP bestudeerden onder in totaal 627 patiënten. Geen van deze onderzoeken betrof expliciet patiënten zonder slaperigheid. Er werden geen onderzoeken geïdentificeerd die het effect van een MRA bestudeerden onder patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2.

Voor het effect van CPAP kon een verschil in effect tussen de groepen voor geen van de uitkomsten worden aangetoond of worden uitgesloten. Dit betrof zowel de vergelijking van CPAP met geen CPAP (4 onderzoeken) als de vergelijking van CPAP met sham-CPAP (3 onderzoeken). Voor de vergelijking CPAP met geen CPAP werd alleen aan de uitkomsten verandering van BMI, nuchtere glucose en HbA1c na 3 maanden follow-up GRADE Moderate toegekend; alle andere uitkomsten waren Low tot Very low volgens GRADE.

Omdat geen algemeen geaccepteerde grenzen voor klinische relevantie zijn gedefinieerd, is het lastig uitspraken te doen over wat de resultaten betekenen voor de patiënt. De gevonden verschillen zijn in het algemeen gering (zie de GRADE *Summary of Findings* tabellen in bijlage 1.5).

Als de door de AASM task force aangehouden grenzen voor klinische relevantie worden aangehouden, zijn de verschillen in effect tussen CPAP en geen CPAP m.b.t. nuchtere glucose kleiner dan deze verschillen (en dus – volgens de AASM-criteria – niet klinisch relevant). De 95% BI's sluiten een groter, door de task force als *clinically significant* beschouwd verschil echter niet uit. Voor het meetmoment na 6 maanden werd een verschil in effect gevonden in het voordeel van de controlegroep (volgens de AASM-criteria niet klinisch relevant), waarbij het 95% BI een *clinically significant* verschil wel uitsluit.

Voor het HbA1c werd na drie maanden follow-up een volgens de AASM-criteria niet klinisch relevant gemiddeld verschil in verbetering t.o.v. baseline gevonden in het voordeel van CPAP, maar het 95% BI sluit een *clinically significant* verschil niet uit. Voor het meetmoment na zes maanden werden tegenstrijdige verschillen gevonden: één (groot) onderzoek vond een volgens de AASM-criteria niet klinisch relevant verschil in het voordeel van de controlegroep, terwijl een ander onderzoek een volgens de AASM-criteria klinisch relevant verschil vond in het voordeel van de CPAP-groep.

Voor de vergelijking CPAP met sham-CPAP bedroeg het verschil in nuchtere glucose in het enige onderzoek, dat deze parameter rapporteerde, 0,5 mmol/l (95% BI -0,8 tot 1,8). In dit zelfde onderzoek werd na drie maanden follow-up een verschil in HbA1c gevonden van -0,07% (95% BI -0,81 tot 0,67). Beide verschillen zijn kleiner dan de door de task force gedefinieerde *clinically significant* verschillen, maar de 95% BI's sluiten een klinisch relevant verschil niet uit.

Geen van de in onze review opgenomen onderzoeken bestudeerde de eerder genoemde streefwaarden voor nuchtere glucose en het HbA1c

Zoals eerder aangegeven werden geen onderzoeken geïdentificeerd betreffende asymptomatische slaapapneupatiënten. Alle onderzoeken hebben de onderzoeksvraag uitgezocht in een populatie met ook slaperigheidsklachten. Op basis van het beschikbare bewijs kunnen derhalve geen conclusies getrokken worden over de effectiviteit van het behandelen van asymptomatische slaapapneu met diabetes.

Atriumfibrilleren

Voor atriumfibrilleren werden de volgende uitkomsten bestudeerd: *AF burden*, optreden van een herseninfarct of hersenbloeding, overlijden ongeacht de oorzaak, *major adverse cardiac events* (MACE), vermindering van de medicatie, *European Heart Rhythm Association (EHRA) symptom classification for atrial fibrillation* en linkerventrikelfunctie / hartfalen. Er werden echter geen onderzoeken geïdentificeerd die het effect van een MRA of CPAP bestudeerden onder patiënten met OSA en atriumfibrilleren. Om die reden hebben wij geen onderzoek gedaan naar grenzen voor klinische relevantie m.b.t. aan atriumfibrilleren gerelateerde uitkomsten.

Wel werd één onderzoek geïncludeerd, waarin behandeling met CPAP werd vergeleken met gangbare cardiovasculaire zorg onder 25 patiënten met OSA en atriumfibrilleren die cardioversie hadden ondergaan. In dit onderzoek werd alleen de uitkomst recidief atriumfibrilleren bestudeerd. Het onderzoek betrof expliciet patiënten zonder slaperigheid (ESS-score >10 was een exclusiecriterium). De follow-up duur was 1 jaar of totdat een recidief van atriumfibrilleren was opgetreden.

Een verschil in recidief van atriumfibrilleren na 1 jaar kon worden aangetoond noch worden uitgesloten: RR= 1,08 (95% BI 0,27 tot 4,37) (GRADE Very low). Dit gold ook voor bijwerkingen (GRADE Very low). Alle overige uitkomsten van onze vraagstelling werden in dit onderzoek niet bestudeerd (zie ook bijlage 2.5 voor de GRADE *Summary of Findings* tabel).

Wanneer als grens voor klinische relevantie een RR van 0,8 wordt aangehouden (zoals de GRADE Working Group in algemene zin adviseert), dan kan op grond van dit kleine onderzoek een klinisch relevant effect in het voordeel van CPAP (of in het voordeel van geen CPAP) niet worden uitgesloten.

Zoals eerder aangegeven betrof het enige geïncludeerde onderzoek expliciet asymptomatische slaapapneupatiënten. Dit onderzoek heeft derhalve de onderzoeksvraag uitgezocht in een populatie zonder slaperigheidsklachten en de conclusies op basis van het beschikbare bewijs betreffen dan ook de effectiviteit van het behandelen van asymptomatische slaapapneu met atriumfibrilleren, die een ablatie hebben ondergaan.

Hypertensie

Voor hypertensie werden de volgende uitkomsten bestudeerd: bloeddruk(daling), vermindering van het aantal of de dosis antihypertensiva, overlijden ongeacht de oorzaak, cardiovasculaire sterfte en *major adverse cardiac events* (MACE).

Voor de intermediaire uitkomst bloeddruk is het op grond van de wetenschappelijke literatuur aannemelijk, dat er een relatie bestaat tussen de mate van bloeddrukverlaging en de kans op cardiovasculaire complicaties. Voor bloeddruk hebben wij echter geen klinimetrisch vastgestelde en algemeen geaccepteerde grenzen voor klinische relevantie kunnen identificeren. De *task force* die de systematische reviews uitvoerde voor de AASM-richtlijn uit 2019, definieerde 1 mm Hg verschil voor 24-uurs MAP en DBP en 2 mm Hg verschil voor de SBP als *clinically significant*. Deze verschillen zijn echter niet gebaseerd op gedegen klinimetrische onderzoeken en het is onduidelijk, of deze geringe verschillen inderdaad uiteindelijk leiden tot een vermindering van het optreden van cardiovasculaire complicaties of overlijden.

In de praktijk worden de volgende algemeen geaccepteerde, maar arbitraire en op consensus gestoelde streefwaarden voor bloeddruk gebruikt: 140 mm Hg of lager voor de systolische bloeddruk en 90 mm Hg of lager voor de diastolische bloeddruk. Voor mensen met diabetes bedragen deze waarden resp. 130 en 80 mm Hg. De task force die de systematische reviews uitvoerde voor de AASM-richtlijn uit 2019, deed overigens geen uitspraken over het bereiken van streefwaarden voor bloeddruk.

Voor hypertensie werden 14 RCT's geïdentificeerd onder in totaal 1.586 patiënten. Zeven onderzoeken betroffen de vergelijking CPAP met geen CPAP (939 patiënten), zes onderzoeken de vergelijking tussen CPAP en sham-CPAP (575 patiënten) en één onderzoek (72 patiënten) de vergelijking tussen een MRA en een sham-MRA. Twee onderzoeken betroffen expliciet patiënten zonder slaperigheidsklachten. Zeven onderzoeken betroffen patiënten met therapieresistente hypertensie, gedefinieerd als een bloeddruk >140/90 of >130/80 ondanks drie maanden behandeling met ≥3 antihypertensiva.

Voor de vergelijking van CPAP met geen CPAP kon een verschil in verbetering van de 24-uurs-, nachtelijke en *office* systolische, diastolische en gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) worden aangetoond noch worden uitgesloten (1-4 onderzoeken per uitkomst), behalve voor een verschil in het voordeel van CPAP m.b.t. de 24-uurs diastolische (4 onderzoeken) en gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) (2 onderzoeken). De gevonden verschillen liepen uiteen van -3,02 mm Hg tot -1,32 mm Hg. Ondanks deze geringe gemiddelde verschillen bereikten 1,43 keer zoveel patiënten in de CPAP-groep een bloeddrukstreefwaarde van <140/90 of <130/80 mm Hg (95% BI 1,07 tot 1,90) als in de controlegroep (5 onderzoeken). Verschillen in vermindering van het aantal of de dosis antihypertensiva (3 onderzoeken), overlijden ongeacht de oorzaak, cardiovasculair overlijden of MACE (1 onderzoek) of bijwerkingen (3 onderzoeken) konden worden aangetoond noch worden uitgesloten.

Voor de vergelijking van CPAP met sham-CPAP waren alle verschillen in bloeddrukverlaging in het voordeel van CPAP (1-5 onderzoeken per uitkomst); alleen voor de Office MAP (1 onderzoek) kon een verschil in het voordeel van de controlegroep niet worden uitgesloten. De gevonden gemiddelde verschillen liepen uiteen van -4,56 mm Hg tot -1,37 mm Hg in het voordeel van CPAP. Geen enkel onderzoek bestudeerde het verschil in het percentage patiënten dat een bepaalde bloeddruk-

streefwaarde bereikte. Verschillen in vermindering van het aantal of de dosis antihypertensiva (1 onderzoek) of bijwerkingen (2 onderzoeken) konden worden aangetoond noch worden uitgesloten.

In het enige onderzoek dat een MRA vergeleek met sham-MRA, kon een verschil in verbetering van de 24-uurs- en nachtelijke systolische, diastolische en gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) worden aangetoond noch worden uitgesloten. De gemiddelde verschillen liepen uiteen van -1,8 tot -0,7 mm Hg. De overige uitkomsten werden niet bestudeerd.

De gevonden verschillen in effecten zijn samengevat in de GRADE *Summary of Findings* tabellen (bijlage 3.5). Alle uitkomsten waren Low tot Very low volgens GRADE.

Omdat voor bloeddruk geen algemeen geaccepteerde grenzen voor klinische relevantie zijn gedefinieerd, is het lastig uitspraken te doen over wat de resultaten betekenen voor de patiënt.

Als de door de AASM task force aangehouden grenzen voor klinische relevantie worden aangehouden, zijn de puntschatters van de gemiddelde verschillen uit onze meta-analysen alle – op één na – groter dan deze verschillen (en dus – volgens de AASM-criteria – klinisch relevant). Alle 95% BI's sluiten dan echter – op 2 na – een klinisch niet-relevant verschil niet uit.

Met betrekking tot streefwaarden voor bloeddruk is het op grond van onze meta-analyse het aannemelijk, dat deze streefwaarden na een CPAP-behandeling (vergeleken met geen CPAP) vaker bereikt worden. Per 1000 met CPAP behandelde patiënten bereiken dan gemiddeld 95 patiënten vaker de streefwaarde (95% BI 15 tot 198 vaker) dan in de geen CPAP-groep (bijlage 3.5). Wanneer als grens voor klinische relevantie een RR van 0,8 wordt aangehouden (ofwel 1/0,8 = 1,25 voor positieve effecten), dan is op grond van deze meta-analyse sprake van een klinisch relevant effect in het voordeel van CPAP. Het 95% BI sluit een klinisch niet-relevant verschil echter niet uit.

De discrepantie tussen de geringe verschillen in bloeddrukverlaging (-3,02 mm Hg tot -1,32 mm Hg) tussen CPAP en geen CPAP en de grotere kans op het bereiken van een bloeddrukstreefwaarde na behandeling met CPAP is opvallend. Een mogelijk verklaring is, dat de onderzochte patiënten een uitgangswaarde voor bloeddruk hadden, die dichtbij de streefwaarde ligt (zie Tabel 8).

Zoals eerder aangegeven werden twee onderzoeken geïdentificeerd betreffende asymptomatische slaapapneupatiënten. Het merendeel van de onderzoeken heeft de onderzoeksvraag derhalve uitgezocht in een populatie met ook slaperigheidsklachten. Subgroepanalysen betreffende patiëntgroepen met en zonder slaperigheid waren echter niet mogelijk. Op basis van het beschikbare bewijs is het derhalve lastig conclusies te trekken over de effectiviteit van het behandelen van asymptomatische slaapapneu met hypertensie.

Coronaire hartziekte

Voor coronaire hartziekte werden de volgende uitkomsten bestudeerd: overlijden ongeacht de oorzaak, cardiovasculaire sterfte, *major adverse cardiac events* (MACE) en angina pectoris en/of dyspneu. Geen van deze uitkomsten was een intermediaire.

Er werden drie RCT's geïdentificeerd onder in totaal 402 patiënten. Deze onderzoeken betroffen alle de vergelijking van CPAP met geen CPAP. Van de drie geïncludeerde onderzoeken betrof er één expliciet patiënten (n= 244) zonder slaperigheidsklachten.

Omdat de follow-up duur in de drie onderzoeken grote verschillen vertoonden (3, 12 en 36 maanden), werd afgezien van meta-analyse. Een verschil tussen de groepen in cardiovasculair overlijden (2 onderzoeken), overlijden ongeacht de oorzaak (1 onderzoek), MACE (2 onderzoeken) of het optreden van bijwerkingen (1 onderzoek) kon worden aangetoond noch worden uitgesloten. De overige uitkomsten werden in geen enkel onderzoek bestudeerd. Alle uitkomsten waren Low tot Very low volgens GRADE (zie bijlage 4.5 voor de GRADE *Summary of Findings* tabel).

Wanneer als grens voor klinische relevantie een RR van 0,8 wordt aangehouden, dan zijn de RR's voor cardiovasculair overlijden in één van de twee onderzoeken (RR= 0,43), overlijden ongeacht de oorzaak (één onderzoek: RR= 0,78) en MACE (één van de twee onderzoeken: RR= 0,33) klinisch relevant (in het voordeel van CPAP). Alle 95% BI's sluiten een klinisch niet-relevant verschil echter niet uit.
Zoals eerder aangegeven werd één onderzoek geïdentificeerd betreffende asymptomatische slaapapneupatiënten. De overige onderzoeken hebben de onderzoeksvraag derhalve uitgezocht in een populatie met ook slaperigheidsklachten. Subgroepanalysen betreffende patiëntgroepen met en zonder slaperigheid waren echter niet mogelijk. Op basis van het beschikbare bewijs is het derhalve lastig conclusies te trekken over de effectiviteit van het behandelen van asymptomatische slaapapneu met coronaire hartziekte.

Conclusies

Conclusies m.b.t. diabetes mellitus type 2

- Geen van de onderzoeken betrof asymptomatische patiënten (patiënten zonder slaperigheid).
- Op grond van het huidige beschikbare bewijs kan een effect van CPAP op diabetes-gerelateerde uitkomsten worden aangetoond noch worden uitgesloten.
- Voor de vergelijking CPAP met geen CPAP was het vertrouwen in de uitkomsten verandering van BMI, nuchtere glucose en HbA1c na 3 maanden follow-up Moderate volgens GRADE; voor alle andere uitkomsten was het vertrouwen Low tot Very low volgens GRADE.
- Er werden geen gerandomiseerde onderzoeken geïdentificeerd, die het effect van een MRA bestudeerden onder patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2.

Conclusies m.b.t. atriumfibrilleren

- Er werden geen gerandomiseerde onderzoeken geïdentificeerd, die het effect van CPAP of een MRA bestudeerden op uitkomsten gerelateerd aan atriumfibrilleren.
- Er werd één onderzoek geïdentificeerd betreffende asymptomatische patiënten (patiënten zonder slaperigheid) met atriumfibrilleren, die een ablatie hadden ondergaan.
- Op grond van het huidige beschikbare bewijs kan een effect van CPAP op het optreden van een recidief atriumfibrilleren onder patiënten zonder slaperigheid die vanwege atriumfibrilleren een ablatie hebben ondergaan, worden aangetoond noch worden uitgesloten
- Het vertrouwen in de uitkomst recidief atriumfibrilleren was Very low volgens GRADE. .

Conclusies m.b.t. hypertensie

- Twee van de geïncludeerde onderzoeken (1 van 7 voor de vergelijking CPAP met geen CPAP en 2 van 6 voor de vergelijking CPAP met sham-CPAP) betroffen asymptomatische patiënten (patiënten zonder slaperigheid).
- Vergeleken met geen CPAP of sham-CPAP leidt CPAP-behandeling tot een grotere bloeddrukverlaging.
- Een verschil in effect tussen CPAP en geen CPAP werd aangetoond voor het bereiken van een bloeddruk onder de streefwaarde van 140/90 of 130/80 mm Hg.
- Op grond van het huidige beschikbare bewijs kan een effect van CPAP op overige aan hypertensie gerelateerde uitkomsten (vermindering van de dosis of het aantal anti-hypertensiva, (cardiovasculair) overlijden of MACE) worden aangetoond noch worden uitgesloten.
- Op grond van het huidige beschikbare bewijs kan een effect van een MRA op aan hypertensie gerelateerde uitkomsten worden aangetoond noch worden uitgesloten.
- Het vertrouwen in alle uitkomsten was Low tot Very low volgens GRADE.

Conclusies m.b.t. coronaire hartziekten

- Eén van de drie geïncludeerde onderzoeken betrof asymptomatische patiënten (patiënten zonder slaperigheid).
- Op grond van het huidige beschikbare bewijs kan een effect van CPAP op uitkomsten m.b.t. coronaire hartziekten worden aangetoond noch worden uitgesloten.
- Het vertrouwen in de bestudeerde uitkomsten was Low tot Very low volgens GRADE.
- Er werden geen gerandomiseerde onderzoeken geïdentificeerd die het effect van een MRA bestudeerden onder patiënten met OSA en een coronaire hartziekte.

Referenties

American Diabetes Association (2018). 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S55–S64 | https://doi.org/10.2337/dc18-S006

Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD004349. DOI: 10.1002/14651858.CD004349.pub2.

Barents ESE, Bilo HJG, Bouma M, Van den Brink-Muinen A, Dankers M, Van den Donk M, Hart HE, Houweling ST, IJzerman RG, Janssen PGH, Kerssen A, Palmen J, Verburg-Oorthuizen AFE, Wiersma Tj. https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-diabetes-mellitus-type-2-derde-herziening#idm1125952 2018

Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Kazem Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016; 387: 957–67

Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):383-94

Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from handbook.cochrane.org

Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.

Ismail-Beigi F. Clinical practice. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2012;366(14):1319–1327.

Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 1996;275:1571–6.

Landelijke werkgroep Cardiovasculair risicomanagement. Cardiovasculair risicomanagement (Tweede herziening). Huisarts Wet 2012;55:14-28 en https://www.nhg.org/standaarden/volledig/cardiovasculair-risicomanagement

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360(9349):1903–1913.

Look AHEAD, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. Arch Intern Med. 2010;170(17):1566–1575.

MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and CHD. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies collected for the regression dilution bias. Lancet 1990;335:765–74.

Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement 2018: zie https://www.nhg.org/themas/artikelen/mdr-cvrm

Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care. 2008;31(8):1473–1478.

NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med. 2010;362(16):1477–1490.

Patil 2019b: Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. J Clin Sleep Med. 2019;15(2):301–334.

Stamler J, Stamler R, Neaton JD. BP, systolic and dyastolic and cardiovascular risk.. Arch Intern Med 1993;153:598–615.

Stokes J, Kannel WB,Wolf PA, et al.The relative importance of selective risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years. 30 years of follow-up in the Framingham Study. Circulation 1987;75(Suppl V):V65–V73.

Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362: 1527–35.

UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.

Geïncludeerde onderzoeken

Diabetes mellitus type 2 (n= 7, beschreven in 9 referenties)

1. Chasens ER, Korytkowski M, Sereika SM, Burke LE, Drumheller OJ, Strollo PJ. Improving activity in adults with diabetes and coexisting obstructive sleep apnea. West J Nurs Res. 2014;36(3):294-311.
2. Lam JCM, Lai AYK, Tam TCC, Yuen MMA, Lam KSL, Ip MSM. CPAP therapy for patients with sleep apnea and type 2 diabetes mellitus improves control of blood pressure. Sleep Breath. 2017;21(2):377-86.
3. Martinez-Ceron E, Barquiel B, Bezos AM, Casitas R, Galera R, Garcia-Benito C, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Glycemic Control in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes. A Randomized Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(4):476-85.
4. Mokhlesi B, Grimaldi D, Beccuti G, Abraham V, Whitmore H, Delebecque F, et al. Effect of One Week of 8-Hour Nightly Continuous Positive Airway Pressure Treatment of Obstructive Sleep Apnea on Glycemic Control in Type 2 Diabetes: A Proof-of-Concept Study. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Aug 15;194(4):516-9.
5. Morariu EM, Chasens ER, Strollo PJ, Korytkowski M. Effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on glycemic control and variability in type 2 diabetes. Sleep Breath. 2017;21(1):145-7.
6. Prudon B, Roddy E, Stradling JR, West SD. Serum urate levels are unchanged with continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. Sleep Medicine. 2013;14(12):1419-21.
7. Shaw JE, Punjabi NM, Naughton MT, Willes L, Bergenstal RM, Cistulli PA, et al. The Effect of Treatment of Obstructive Sleep Apnea on Glycemic Control in Type 2 Diabetes. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(4):486-92.
8. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. Thorax. 2007;62(11):969-74.
9. West SD, Prudon B, Hughes J, Gupta R, Mohammed SB, Gerry S, et al. Continuous positive airway pressure effect on visual acuity in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea: a multicenter randomised controlled trial. The European respiratory journal. 2018;52(4).

Atriumfibrilleren (n= 1)

1. Caples SM, Mansukhani MP, Friedman PA, Somers VK. The impact of continuous positive airway pressure treatment on the recurrence of atrial fibrillation post cardioversion: A randomized controlled trial. Int J Cardiol. 2019 Mar 1;278:133-136.

Hypertensie (n= 14, beschreven in 24 referenties)

1. Andrén A, Hedberg P, Walker-Engström ML, Wahlén P, Tegelberg A. Effects of treatment with oral appliance on 24-h blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a randomized clinical trial. Sleep Breath. 2013 May;17(2):705-12.
2. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2010a Apr 1;181(7):718-26.
3. Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, Merino-Sanchez M, Gonzalez-Benitez MA, Beltran-Robles M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. Chest. 2006 Jun;129(6):1459-67.
4. de Oliveira AC, Martinez D, Massierer D, Gus M, Gonçalves SC, Ghizzoni F, et al. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Aug 1;190(3):345-7.
5. de Souza F, Muxfeldt ES, Margallo V, Cortez AF, Cavalcanti AH, Salles GF. Effects of continuous positive airway pressure treatment on aldosterone excretion in patients with obstructive sleep apnoea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. J Hypertens. 2017 Apr;35(4):837-844.
6. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E, Terán-Santos J, Aguirregomoscorta JI, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. BMJ. 2010 Nov 24;341:c5991.
7. Huang Z, Liu Z, Luo Q, Zhao Q, Zhao Z, Ma X, et al. Long-term effects of continuous positive airway pressure on blood pressure and prognosis in hypertensive patients with coronary heart disease and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. Am J Hypertens. 2015 Mar;28(3):300-6.
8. Joyeux-Faure M, Baguet JP, Barone-Rochette G, Faure P, Sosner P, Mounier-Vehier C, et al. Continuous Positive Airway Pressure Reduces Night-Time Blood Pressure and Heart Rate in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: The RHOOSAS Randomized Controlled Trial. Front Neurol. 2018 May 8;9:318.
9. Litvin AY, Sukmarova ZN, Elfimova EM, Aksenova AV, Galitsin PV, Rogoza AN, et al. Effects of CPAP on "vascular" risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. Vasc Health Risk Manag. 2013;9:229-35.
10. Lloberes P, Sampol G, Espinel E, Segarra A, Ramon MA, Romero O, et al. A randomized controlled study of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. J Hypertens. 2014 Aug;32(8):1650-7; discussion 1657.
11. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. J Hypertens. 2010 Oct;28(10):2161-8.

12.Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. JAMA. 2013 Dec 11;310(22):2407-15.

13.Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM, Guimarães G, Cavalcante AH, Azevedo JC, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. Hypertension. 2015 Apr;65(4):736-42.

14. NCT00202527. Spanish Cohort for the Study of the Effect of CPAP in Hypertension (CEPECTA). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00202527

15. NCT00459914. Sleep Apnea and Refractory Hypertension: Prevalence and Effect of CPAP Treatment. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00459914

16. NCT00701428. Losartan in Hypertensive Men and Women With Sleep Apnea Before and on Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Treatment (LosartanPAP). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00701428

17. NCT00746902. Study of the Relationships Between Refractory Hypertension, Overweight/Obesity and Sleep Apnea Syndrome (RHOOSAS). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00746902

18. NCT00801671. Russian Study of the Effect of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in Hypertension. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00801671

19. NCT00929175. Antihypertensive Effect of Continuous Positive Airway Pressure in Resistant Hypertensive Patients With Sleep Apnea. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00929175

20. NCT01508754. Efficacy of CPAP Treatment on Blood Pressure of Resistant Hypertension Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01508754

21.Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LKG, Amaro ACS, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial. Chest. 2013 Nov;144(5):1487-1494.

22.Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. Eur Respir J. 2006 Jun;27(6):1229-35.

23.Thunström E, Manhem K, Rosengren A, Peker Y. Blood Pressure Response to Losartan and Continuous Positive Airway Pressure in Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Feb 1;193(3):310-20.

24.Thunström E, Manhem K, Yucel-Lindberg T, Rosengren A, Lindberg C, Peker Y. Neuroendocrine and Inflammatory Responses to Losartan and Continuous Positive AirwayPressur e in Patients with Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. A Randomized Controlled Trial. Ann Am Thorac Soc. 2016 Nov;13(11):2002-2011.

Coronaire hartziekte (n= 3, beschreven in 4 referenties)

1. Huang Z, Liu Z, Zhao Z, Zhao Q, Luo Q, Tang Y. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Lipidaemia and High-sensitivity C-reactive Protein Levels in Non-obese Patients with Coronary Artery Disease and Obstructive Sleep Apnoea. Heart Lung Circ. 2016 Jun;25(6):576-83.

2. Liu X, Feng L, Cao G, Huang H, Xu Q, Yu J, et al. Cardiac structure and function improvements in coronary artery disease combined with severe obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome

patients via noninvasive positive pressure ventilation therapy. Coron Artery Dis. 2014 Sep;25(6):516-20.

3. Peker Y, Glantz H, Thunström E, Kallryd A, Herlitz J, Ejdebäck J. Rationale and design of the Randomized Intervention with CPAP in Coronary Artery Disease and Sleep Apnoea--RICCADSA trial. Scand Cardiovasc J. 2009 Feb;43(1):24-31.
4. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunström E. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Sep 1;194(5):613-20.

Bijlagen / Appendices for comorbidity 1: diabetes mellitus type 2

Appendix 1.1 Search strategies
Appendix 1.2 Study flow
Appendix 1.3 Excluded studies
Appendix 1.4 Evidence Tables
Appendix 1.5 GRADE Summary of Findings Tables
Appendix 1.6 Risk of bias assessments of included studies

Appendix 1.1. Search strategies

Diabetes mellitus type 2

Search date: 13 November 2018

MEDLINE (via Ovid)

#	Opdracht	Resultaten
1	exp Sleep Apnea Syndromes/ or Snoring/	32981
2	((sleep adj3 (apnea or apnoea or hypopnea or hypopnoea)) or (upper adj airway adj resistance) or (sleep adj disordered adj breathing) or snore or snoring).ti,ab,kf,ot.	38075
3	1 or 2	44140
4	exp "Diabetes Mellitus"/ or exp "Insulin Resistance"/ or exp "Glucose Intolerance"/ or exp "Diabetic Ketoacidosis"/ or exp "Diabetes Complications"/	444822
5	((impaired adj glucos$ adj toleranc$) or (glucos$ adj intoleranc$) or (insulin adj resistan$) or MODY or NIDDM or T2DM or IDDM or T1DM or T1D or (non-insulin$ adj depend$) or (noninsulin$ adj depend$) or noninsulin?depend$ or non-insulin?depend$ or diabet$ or (insulin* defic* adj2 absolut*) or (metabolic adj syndrome)).ti,ab,kf,ot.	633599
6	4 or 5	693127
7	3 and 6	3974
8	exp "Mandibular Advancement"/ or exp "Continuous Positive Airway Pressure"/	7716
9	((oral adj appliance*) or (Mandibular adj (Advancement or repositioning or positioning) adj (Device* or splint* or appliance*)) or dental device* or cpap or "Continuous positive airway pressure").ti,ab,kf,ot.	11757
10	8 or 9	14684
11	7 and 10	552
12	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or drug therapy.fs. or (randomized or randomised or placebo or randomly or trial or groups).ab.) not (exp animals/ not humans/)	3746271
13	11 and 12	170

Embase.com

#	Opdracht	Resultaten
#1	'snoring'/exp OR 'sleep disordered breathing'/exp OR ((sleep NEAR/3 (apnea OR apnoea OR hypopnea OR hypopnoea)):ti,ab,kw) OR (('upper airway' NEAR/1 resistance):ti,ab,kw) OR (('sleep disordered' NEAR/1 breathing):ti,ab,kw) OR snore:ti,ab,kw OR snoring:ti,ab,kw	77878

#2	'diabetes mellitus'/exp OR 'diabetic ketoacidosis'/exp OR 'insulin resistance'/exp OR (('impaired glucose' NEAR/1 toleranc*):ti,ab,kw) OR ((glucose NEAR/1 intoleranc*):ti,ab,kw) OR ((insulin NEAR/1 resistan*):ti,ab,kw) OR mody:ti,ab,kw OR niddm:ti,ab,kw OR t2dm:ti,ab,kw OR iddm:ti,ab,kw OR t1dm:ti,ab,kw OR t1d:ti,ab,kw OR (('non insulin' NEAR/1 depend*):ti,ab,kw) OR ((noninsulin NEAR/1 depend*):ti,ab,kw) OR noninsulin?depend*:ti,ab,kw OR 'non insulin?depend*':ti,ab,kw OR diabet*:ti,ab,kw OR (('insulin defic*' NEAR/2 absolut*):ti,ab,kw) OR ((metabolic NEAR/1 syndrome):ti,ab,kw)	1127626
#3	'orthodontic device'/exp OR 'dental device'/exp OR 'sleep apnea device'/exp OR 'cpap device'/exp OR 'positive end expiratory pressure'/exp OR ((oral NEAR/1 appliance*):ti,ab,kw) OR ((mandibular NEXT/3 (device* OR splint* OR appliance*)):ti,ab,kw) OR 'dental device*':ti,ab,kw OR klearway:ti,ab,kw OR (('sleep apn?ea' NEAR/2 (appliance OR 'mouth guard')):ti,ab,kw) OR 'oral airway dilator':ti,ab,kw OR silensor:ti,ab,kw OR 'snoring mouthpiece':ti,ab,kw OR somnodent:ti,ab,kw OR somnoguard:ti,ab,kw OR 'thornton adjustable positioner':ti,ab,kw OR (('positive pressure' NEAR/1 (breathing OR ventilation OR respiration)):ti,ab,kw) OR 'continuous positive airway pressure':ti,ab,kw OR cpap:ti,ab,kw OR cppv:ti,ab,kw OR ((hyperbaric NEAR/1 (respiration OR ventilation)):ti,ab,kw) OR peep:ti,ab,kw OR 'positive endexpiratory pressure breathing':ti,ab,kw	188783
#4	#1 AND #2 AND #3	1811
#5	'controlled clinical study'/de OR random*:ti,ab OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab OR compare:ti OR compared:ti OR comparison:ti OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab))	3602030
#6	((open NEAR/1 label):ti,ab) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEAR/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab) OR 'double blind procedure'/de	315386
#7	parallel AND group$:ti,ab OR crossover:ti,ab OR 'cross over':ti,ab OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group$ OR intervention$ OR patient$ OR subject$ OR participant$)):ti,ab) OR assigned:ti,ab OR allocated:ti,ab OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab) OR volunteer:ti,ab OR volunteers:ti,ab OR 'human experiment'/de OR trial:ti	1567276
#8	#5 OR #6 OR #7	4458291
#9	'randomized controlled trial'/de	522953
#10	#8 NOT #9	3955129
#11	'randomized controlled trial'/de NOT (('experimental organism'/exp OR 'animal tissue'/de OR 'animal cell'/de OR 'animal disease'/exp OR 'carnivore disease'/exp OR 'bird'/exp OR 'experimental animal welfare'/exp OR 'animal husbandry'/exp OR 'animal behavior'/de OR 'animal cell culture'/exp OR 'mammalian disease'/exp OR 'mammal'/exp OR 'marine species'/exp OR 'nonhuman'/de OR animal:de) NOT 'human'/de)	512220

#12	(((((((('random sampl*' NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire$ OR survey* OR database$)):ti,ab) NOT ((('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR randomi?ed) AND controlled:ti,ab OR randomly) AND assigned:ti,ab) OR 'cross-sectional study'/de) NOT ((('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR randomi?ed) AND controlled:ti,ab OR control) AND group$:ti,ab) OR (((case NEAR/1 control*):ti,ab) AND random*:ti,ab NOT randomi?ed:ti,ab AND controlled:ti,ab) OR (systematic:ti AND review:ti NOT (trial:ti OR study:ti)) OR (nonrandom*:ti,ab NOT random*:ti,ab) OR random) AND field$:ti,ab OR (random:ti,ab AND ((cluster NEAR/4 sampl*):ti,ab)) OR (review:ab AND 'review':it)) NOT trial:ti OR 'we searched':ab) AND (review:ti OR 'review':it) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR rat:ti OR rats:ti OR mouse:ti OR mice:ti OR swine:ti OR porcine:ti OR murine:ti OR sheep:ti OR lambs:ti OR pigs:ti OR piglets:ti OR rabbit:ti OR rabbits:ti OR cat:ti OR cats:ti OR dog:ti OR dogs:ti OR cattle:ti OR bovine:ti OR monkey:ti OR monkeys:ti OR trout:ti OR marmoset$:ti) AND 'animal experiment'/de OR 'animal experiment'/de) NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2053163
#13	#10 NOT #12	3693704
#14	#11 OR #13	4205924
#15	#4 AND #14	430

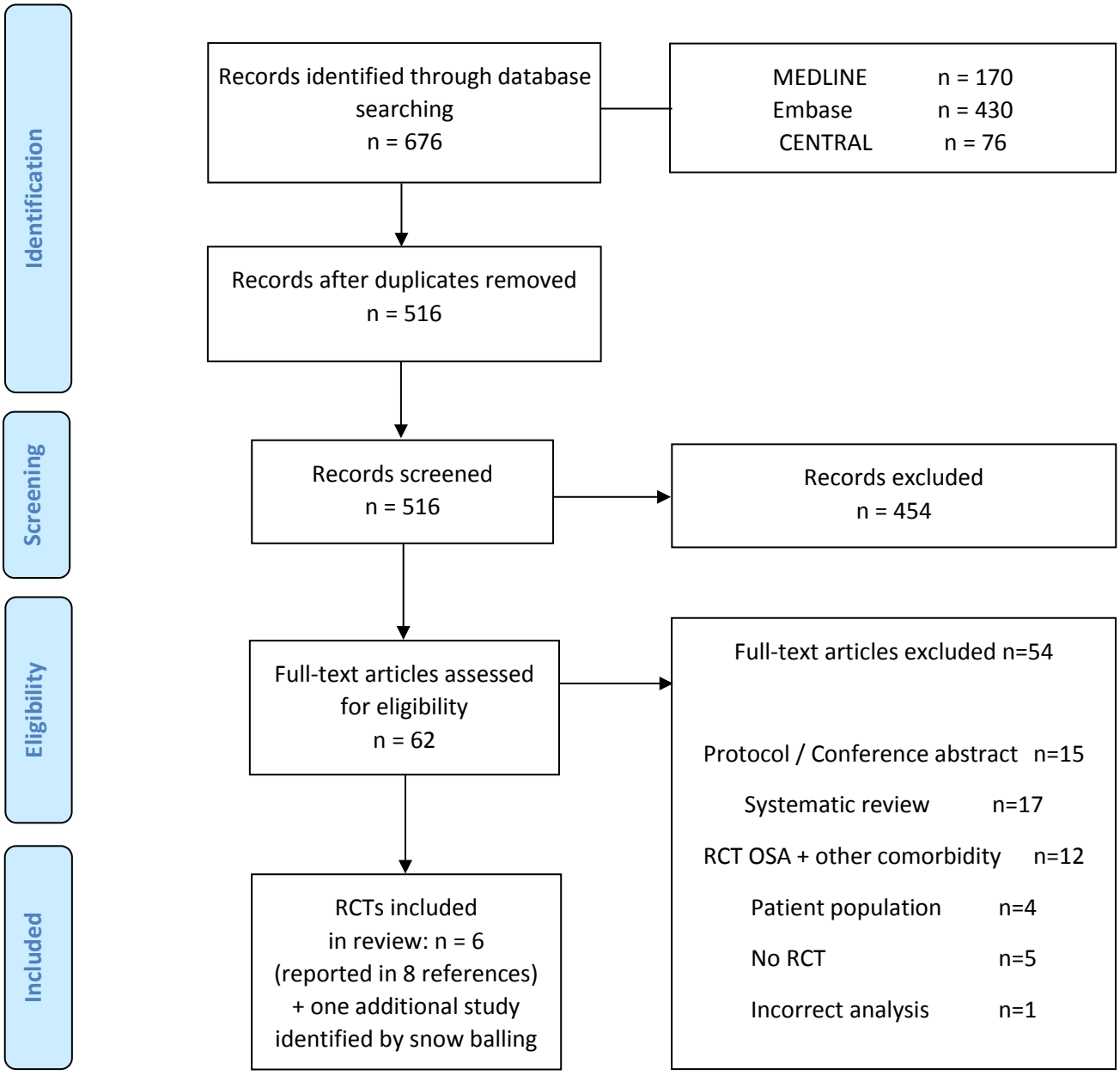
The Cochrane Library

#	**Opdracht**	**Resultaten**
#1	MESH DESCRIPTOR Mandibular Advancement EXPLODE ALL TREES	157
#2	MESH DESCRIPTOR Continuous Positive Airway Pressure EXPLODE ALL TREES	917
#3	((oral adj appliance*) or (Mandibular adj (Advancement or repositioning or positioning) adj (Device* or splint* or appliance*)) or dental device* or Klearway OR (sleep-apn?ea adj2 (applianceor mouth-guard)) OR "oral airway dilator" OR Silensor OR "snoring mouthpiece" OR SomnoDent OR SomnoGuard OR "Thornton Adjustable Positioner" or (positive-pressure adj (breathing or ventilation or respiration)) or "continuous positive airway pressure" or CPAP or cppv or (hyperbaric adj (respiration or ventilation)) or PEEP or "positive endexpiratory pressure breathing"):ti,ab,ky	5920
#4	#1 OR #2 OR #3	6086
#5	MESH DESCRIPTOR Sleep Apnea Syndromes EXPLODE ALL TREES	2115
#6	MESH DESCRIPTOR Snoring EXPLODE ALL TREES	185
#7	((sleep adj3 (apnea or apnoea or hypopnea or hypopnoea)) or (upper adj airway adj resistance) or (sleep adj disordered adj breathing) or snore or snoring):ti,ab,ky	5661
#8	#5 OR #6 OR #7	5686
#9	#4 AND #8	2422
#10	MESH DESCRIPTOR Diabetes Complications EXPLODE ALL TREES	6041
#11	MESH DESCRIPTOR Diabetes Mellitus EXPLODE ALL TREES	25759
#12	MESH DESCRIPTOR Insulin Resistance EXPLODE ALL TREES	5307
#13	MESH DESCRIPTOR Glucose Intolerance EXPLODE ALL TREES	895
#14	MESH DESCRIPTOR Diabetic Ketoacidosis EXPLODE ALL TREES	118

#15	((impaired adj glucos$ adj toleranc$) or (glucos$ adj intoleranc$) or (insulin adj resistan$) or MODY or NIDDM or T2DM or IDDM or T1DM or T1D or (non-insulin$ adj depend$) or (noninsulin$ adj depend$) or noninsulin?depend$ or non-insulin?depend$ or diabet$ or (insulin* defic* adj2 absolut*) or (metabolic adj syndrome)):ti,ab,ky	11584
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	36129
#17	#9 AND #16	76

Appendix 1.2. Study flow

Study flow of the selection of RCTs regarding the effect of treatment with CPAP or MRA on diabetes-specific outcomes in patients with OSA and diabetes mellitus type 2



Appendix 1.3. Excluded studies

Excluded studies regarding the effect of treatment with CPAP or MRA on diabetes-specific outcomes in patients with OSA and diabetes mellitus type 2 (n=54)

Reference	Reason for exclusion
Ancoli-Israel 2014	Systematic review
Ayas 2017	Not an RCT, narrative review
Baguet 2015	Addresses other relevant comorbidity (resistant hypertension)
Baniak 2017	Addresses other relevant comorbidity (CAD)
Burko 2016	Conference abstract
Campos-Rodriguez 2016	Conference abstract
Chasens 2012a	Conference abstract of already included study (Chasens 2014)
Chasens 2012b	Conference abstract of already included study (Chasens 2014)
Chen 2014	Systematic review
Chen 2017	Systematic review
Collins 2011	Addresses other relevant comorbidity (endothelial dysfunction)
Feng 2015	Systematic review
Hecht 2011	Systematic review
Iftikhar 2012a	Systematic review
Iftikhar 2012b	Systematic review
Iftikhar 2013	Systematic review
Iftikhar 2015	Systematic review
Joyeux-Faure 2018	Addresses other relevant comorbidity (change in blood pressure)
Jullian-Desayes 2015	Systematic review
Knapp 2014	Sub-study of intervention subgroup of already excluded study (Myhill 2012)
Krogager 2018	Conference abstract
Labarca 2018	Systematic review
Lin 2015	Systematic review
Luyster 2017	Addresses other relevant comorbidity (CAD)
Marshall 2009	Not an RCT, editorial
McEvoy 2016	Addresses other relevant comorbidity (CAD)
Mokhlesi 2015	Conference abstract
Morariu 2016	Conference abstract of already included study (Chasens 2014)
Myhill 2012	Excluded on intervention/comparison (Early initiation versus late initiation of CPAP with data reported for both groups combined before and after the intervention). We wrote to the authors who replied that data were indeed only reported for both groups combined.
NCT02482584 2015	From ClinTrials.gov; no full publication
Oleynikov 2017	Conference abstract
Pallayova 2008	Not an RCT, before-after study
Pepin 2017	Addresses other relevant comorbidity (hypertension)
Prudon 2012	Conference abstract of already included study (West 2007)
Ruzicka 2017	Conference abstract

Saarelainen 1997	Not an RCT, single arm study
Schwarz 2014a	Systematic review
Schwarz 2014b	Systematic review
Schwarz 2016	Systematic review
Seif 2013	Addresses other relevant comorbidity (endothelial dysfunction)
Shpirer 2012	Excluded on population (OSA without co-morbidity)
Stevens 2018	Addresses other relevant comorbidity (cardiac or cerebrovascular events)
Tasali 2013	Conference abstract
Teramoto 2008	Excluded on population (OSA with obesity)
Thunstrom 2014	Addresses other relevant comorbidity (CAD)
Torrella 2017	Not an RCT, before-after study
Torres 2017	Addresses other relevant comorbidity (CAD)
Weinstock 2012	Excluded on population (OSA with impaired glucose tolerance, people with diabetes were excluded)
West 2016	Conference abstract of already included study (West 2018a)
West 2018b	Conference abstract of already included study (West 2018a)
Yang 2013	Systematic review
Yoshida 2011	Conference abstract
Zhao 2017	Addresses other relevant comorbidity (high cardiovascular risk)
Zhu 2018	Systematic review

Appendix 1.4. Evidence Tables

RCTs regarding the effect of treatment with CPAP on diabetes-specific outcomes in patients with OSA and diabetes mellitus type 2 (n=7)

Chasens 2014 - Improving Activity in Adults With Diabetes and Coexisting Obstructive Sleep Apnea **Morariu 2017 - Effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on glycemic control and variability in type 2 diabetes**	
Methods	
• Design	Double-blind, randomized, clinical trial of parallel groups (clinicaltrials.gov identifier NCT00801892)
• Source of funding and competing interests	*Grant Support*: grant from the National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute HL089522 (E. Chasens) and through Grants UL1 RR024153 and UL1TR000005. CPAP and sham-CPAP devices were obtained via loan agreement from Philips-Respironics, Inc. *Disclosures*: Patrick Strollo has received grant support from and has been a consultant for Inspire Medical Systems, ResMed, Jazz Pharmaceuticals, and Philips Respironics.
• Setting	Neuroscience Clinical Translational Research Center (N-CTRC) at the University of Pittsburgh Medical Center
• Sample size	23
• Recruitment period	Study duration from April 2009 to April 2012, including a 15-month recruitment period
• Follow-up	4 weeks
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	T2DM verified by primary care provider or medication typically ordered for diabetes; AHI (from PSG) ≥10; HbA1c <9%; ESS ≥10; able to ambulate independently or with cane; Age 30 or older; no acute medical/psychiatric illness in past 3 months; self-reported sleep duration of at least 6 hours by baseline sleep/activity diary; telephone access; able to perform study tests in English; willing to be randomized to CPAP or sham-CPAP
• Exclusion criteria	Diagnosis of another sleep disorder in addition to OSA based on PSG (e.g., periodic limb movement disorder ≥ 10 limb movements/hr, or insomnia); oxygen or bilevel positive airway pressure required for treatment of OSA; Oxygen saturation <75% for >10% of the diagnostic PSG or if subject has oxygen saturation <75% for >25% of the first 4 hours of the diagnostic PSG; any individual in the household currently or with history of CPAP treatment; Type 1 or gestational diabetes; prescribed insulin for treatment of T2DM; changes in diabetic medications in prior 3 months; regular use (>3 times/week) of hypnotic or alerting medications; prior treatment for OSA with CPAP or surgery; history of a near-miss or automobile accident due to sleepiness; employed in a transportation-related safety sensitive; currently working nights or rotating shifts; routine consumption of alcohol as determined by >2

	drinks per day; claustrophobia that prevents wearing the CPAP mask; pregnancy
• Absence of sleepiness	Not mentioned as inclusion criterion
• OSA definitions	AHI (from PSG) ≥10. Polysomnography recordings were manually scored according to established criteria by trained personnel.
• Patient & disease characteristics	*Active CPAP (n= 12) vs. sham-CPAP (n= 11)* Age (SD): 58 (12) vs 53 (11) yr % Female: 42 vs. 36 Race: White % - 58 vs 37 Race: Black % - 42 vs 63 Education: < or = high school % – 50 vs 46 Education: > high school % – 50 vs 54 Comorbidities: 0-3 % - 50 vs 64 Comorbidities: 4 or more % - 50 vs 36 BMI (SD): 35.5 (6.3) vs 34.9 (4.3) kg/m2 HbA1c (SD): 6.6 (0.5) vs 6.9 (1) % Blood glucose, from 3-day CGM (SD): 8.1 (1.5) vs 7.4 (2) mmol/L Fructosamine (SD): 264.5 (36.9) vs 265.2 (46.5) umol/L AHI (SD): 50.15 (30.9) vs 26.52 (11.2) per hour Oxygen desaturation (4%) index (SD): 41.9 (29.6) vs 19.2 (9.1) per hour ESS (SD): 11.42 (4.62) vs 10.55 (3.72) Pittsburgh Sleep Quality Index – Global score (SD): 9.58 (3.06) vs 9.27 (5.42)
Interventions	
• Intervention group	CPAP was set at a level of pressure that will abolish/decrease to less than five events/hour nocturnal respiratory disturbances; for 4 weeks use. CPAP and sham-CPAP titration studies consisted of a second overnight visit to the N-CTRC. CPAP machines provided free of charge by manufacturer (Respironics Inc.). The CPAP/sham-CPAP devices contain a software system (Respironics Encore® SmartCard®) that recorded adherence to nightly CPAP treatment on a microchip contained on the SmartCard, which participants sent to the Project Manager for weekly follow-up evaluations. Adherence was encouraged in both treatment arms with weekly

	telephone calls. In addition, participants were given the Bodymedia SenseWare Pro Armband® to wear 24 hr a day for 7 days and questionnaires to be completed at home. There was no exercise intervention to the protocol and participants were not instructed to change their current habits.
• Control group	Sham CPAP - The sham-CPAP apparatus (RemStar Pro, Respironics, Inc.) consisted of an enlarged air leak incorporated into the exhalation valve between the mask and the CPAP tubing and an orifice restrictor in the CPAP circuit with the pressure at the mask interface less than 1 cm H_2O (level of pressure was set at 0.5 to 1.0 cm). The CPAP/sham-CPAP devices contain a software system (Respironics Encore® SmartCard®) that recorded adherence to nightly CPAP treatment on a microchip contained on the SmartCard, which participants sent to the Project Manager for weekly follow-up evaluations. Adherence was encouraged in both treatment arms with weekly telephone calls. In addition, participants were given the Bodymedia SenseWare Pro Armband® to wear 24 hr a day for 7 days and questionnaires to be completed at home. There was no exercise intervention to the protocol and participants were not instructed to change their current habits. CPAP provided after the 4 week study protocol ended to sham participants for 4 weeks.
Results	
• Hypoglycemic episodes	Not assessed
• Reduction of antidiabetic medication	Not assessed
• Change of body weight	Not assessed
• Glycaemic control	Blood glucose, from 3-day CGM, mean difference (SD): 0.4 (2.1) vs 0.5 (0.7) mmol/l; MD= -0.10 mmol/L (95% CI -1.36 to 1.16); [*p-value=0.7*]
• HbA1c	Not assessed
• Overall mortality	Not assessed
• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Mean (SD): change from 26.52 (11.2) to 6.98 (6.2) vs change from 50.15 (30.9) to 21.20 (14.6); From Morariu 2017: mean change (improvement) -49.1 (26.3) vs. -4.3 (15.8); MD=-44.8/h (95% CI -62.4 to -27.2)
• Oxygen desaturation index (ODI)	Change from 41.9 (29.6) to 5 vs change from 19.2 (9.1) to 15 per hour; [*p-value<0.05*]
• CPAP use	Mean (SD) adherence was 4.1 (2.9) vs 4.5 (2.7) h; MD= -0.40 h (95% CI -2.69 to 1.89) Overall, 6 participants were non-adherent (<4 h per night) to CPAP/sham-CPAP

• Adverse effects	It was reported that no adverse events occurred (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00801892)
Limitations and other comments	
• Limitations	Small sample size, did not reach an adherence goal of CPAP all-night every night. High risk of bias for Blinding of participants and personnel, Blinding of subjective outcome assessment, and Other bias; Unclear risk of bias for Allocation concealment; low risk of bias for all other items.

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure; CGM = continuous glucose monitoring; POMS = Profile of Mood States; FOSQ = Functional Outcomes of Sleep Questionnaire;

Lam 2017 - CPAP therapy for patients with sleep apnea and type 2 diabetes mellitus improves control of blood pressure	
Methods	
• Design	Randomized, controlled trial of parallel groups (clinicaltrials.gov identifier NCT00876980)
• Source of funding and competing interests	*Funding*: Department of Medicine, The University of Hong Kong (Lee Wing Tat Cardiopulmonary Research Fund). *Conflict of interest*: none declared.
• Setting	Primary care centre (Department of Medicine, The University of Hong Kong) and sleep clinic (HTS Sleep Disorders Center, Queen Mary Hospital).
• Sample size	64
• Recruitment period	May 2008 to October 2011
• Follow-up	3 months
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	Patients aged 25–70 years, with type 2 diabetes mellitus, on stable medications in past 8 weeks, with HbA1c ≥7%, and AHI ≥15.
• Exclusion criteria	Severe co-existing diseases with poor functional status; sleep disorders other than OSA; refused CPAP treatment; excessive daytime sleepiness causing potential harm (e.g., drivers); habitual drinker of ≥3 times per week; pregnant or lactating women; and peripheral vascular disease/vasculitis/Raynaud's syndrome/thrombocytopenia (contraindications for peripheral arterial tonometry).
• Absence of sleepiness	Not mentioned as inclusion criterion
• OSA definitions	AHI ≥15, assessed by polysomnography (Alice 5 Diagnostic Sleep System; Respironics, USA). Polysomnography recordings were manually scored according to standard criteria by trained personnel.

	[Reference cited for testing: Lam DC, Lui MM, Lam JC, Ong LH, Lam KS, Ip MS (2010). Prevalence and recognition of obstructive sleep apnea in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Chest 138:1101–1107. doi:10.1378/chest.10-0596]
• Patient & disease characteristics	*CPAP (n= 32) vs. no CPAP (n= 32)* Age (SD): 55.0 (9.6) vs. 54 (8.9) yr % Male: 81 vs. 81 BMI (SD): 29.9 (5.3) vs. 31.6 (7.5) kg/m2 ESS score (SD): 7.7 (5.6) vs. 7.3 (4.2) Total sleep time (SD): 379 (73) vs. 368 (54) min Sleep efficiency (SD): 76 (14) vs. 75 (11) % AHI (SD): 43.4 (23.1) vs. 47.2 (23.5) per hour Oxygen desaturation index (SD): 41.2 (24.2) vs. 42.5 (24.5) per hour Arousal index (SD): 32.4 (19.0) vs. 36.2 (20.2) per hour Duration of SaO2 <90% (IQR): 36 (7-130) vs. 41 (13-120) min Minimum O2 (SD): 68 (17) vs. 69 (14) % N1 stage (IQR): 11.3 (6.4-15.6) vs. 12.9 (8.3-17.9) % N2 stage (SD): 62.0 (10.8) vs. 61.5 (10.9) % N3 stage (IQR): 2.3 (0-8.7) vs. 2.1 (0-6.9) % REM (SD): 19.1 (6.7) vs. 18.5 (6.6) % HbA1c (SD): 8.1 (1.1) vs. 8.4 (1.6) % Duration of diabetes (SD): 8.8 (5.5) vs. 8.5 (6.4) yr Diabetic micro-complications (%): 53 vs. 72 Diabetic macro-complications (%): 19 vs. 19 Oral hypoglycemic agents (%): 100 vs. 100 Insulin injections (%): 22 vs. 38 Fasting glucose (SD): 7.6 (2.2) vs. 7.9 (2.0) mmol/L Fructosamine (SD): 306 (49) vs. 309 (63) mmol/L

	Microalbuminuria (IQR): 3.4 (1.3-26.8) vs. 6.8 (1.5-24.8) mg/mol Cr Hypertension (%): 78 vs. 84 Systolic BP (SD): 144 (16) vs. 141 (14) mmHg Diastolic BP (SD): 84 (9) vs. 82 (9) mmHg Hyperlipidemia (%): 53 vs. 50 Total cholesterol (SD): 4.6 (0.9) vs. 4.7 (0.9) mmol/L Triglycerides (IQR): 1.9 (1.4-2.2) vs. 1.6 (1.2-2.8) mmol/L LDL-cholesterol (SD): 2.6 (0.6) vs. 2.8 (0.8) mmol/L HDL-cholesterol (SD): 1.1 (0.3) vs. 1.0 (0.3) mmol/L Ischemic heart disease (%): 16 vs. 9 Cerebrovascular accidents (%): 3 vs. 0 PAT ratio (IQR): 0.5 (0.3-0.9) [*n=24*] vs. 0.5 (0.3-0.6) [*n=25*]
Interventions	
• Intervention group	CPAP (after patients were auto-titrated) fixed pressure machine (S8 Elite, ResMed, Australia) for 3 months use; which also recorded compliance data that was downloaded at the end of the study. All subjects were strongly advised to maintain stable dietary and exercise habits during the study period while being followed up as scheduled, independent of study enrolment, at the Diabetes Clinic for their clinical management.
• Control group	No active intervention for OSA. All subjects were strongly advised to maintain stable dietary and exercise habits during the study period while being followed up as scheduled, independent of study enrolment, at the Diabetes Clinic for their clinical management.
Results	
• Hypoglycemic episodes	Not assessed
• Reduction of antidiabetic medication	Not assessed
• Change of body weight	BMI (kg/m^2) (T1 minus baseline) CPAP, after 3 months within group changes: 0.1 (-0.1 to 0.4) Control, after 3 months within group changes: 0.2* (-0.1 to 0.4)

	Between group differences in changes at 3 months: -0.05* kg/m^2 (95% CI -0.4 to 0.3) p=0.844
• Glycaemic control	Fasting glucose (T1 minus baseline) CPAP, after 3 months within group changes: -0.1 (-0.8 to 0.6) mmol/L Control, after 3 months within group changes: 0.2 (-0.4 to 0.9) Between group mean difference, in changes from baseline at 3 months: -0.3 mmol/L (95% CI -1.3 to 0.6) p=0.510
• HbA1c	(T1 minus baseline) CPAP, after 3 months within group changes: -0.3 (-0.6 to 0) Control, after 3 months within group changes: -0.2 (-0.6 to 0.2) Between group mean difference in changes from baseline at 3 months: 0% (95% CI -0.5 to 0.4)
• Overall mortality	Not assessed
• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Not assessed
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed
• CPAP use	15 patients in the CPAP-group used CPAP for ≤70% of nights and/or ≤4 h/night. Overall, mean (SD) CPAP usage was 2.5 (2.3) h/night
• Adverse effects	Not reported
Limitations and other comments	
• Limitations	High risk of bias for Blinding of participants and personnel; unclear risk of bias for Blinding of subjective outcome assessment; low risk of bias for all other items.

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure; IQR = interquartile range; REM = rapid eye movement; PAT = peripheral arterial tonometry

* In Table 3 of the publication, -0.2 was reported for the control group. Based on the text and the values of the 95% confidence interval, this must be +0.2. For the difference between the groups, 0 kg/m^2 was reported. Based on the values of the 95% confidence interval, this must be -0.05 (in favour of CPAP).

Martínez-Cerón 2016 - Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Glycemic Control in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes	
Methods	
• Design	Open-label, randomized, clinical trial of parallel groups (clinicaltrials.gov identifier NCT01801150)

• Source of funding and competing interests	*Grant Support*: supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III, Spain (PI10-00642, PI10-00495, and PI13-01512), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Spain (2010-820), and the Comunidad de Madrid, Spain (S2010/BMD-2542) *Disclosures*: none declared (website)
• Setting	Primary care centers and diabetes units of two teaching hospitals (La Paz University Hospital, Madrid, and Son Espases University Hospital, Palma de Mallorca, Spain)
• Sample size	50
• Recruitment period	November 2012 to June 2014
• Follow-up	6 months
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	Patients aged 18–80 years, with a body mass index between 25 and 39.9 kg/m2, a previous diagnosis of type 2 diabetes without changes in diabetes medication in the previous month, two successive HbA1c values greater than 6.5% (minimum interval of 2 mo), and who agreed not to change diabetes medication during the trial unless medically indicated were eligible for study enrolment. AHI ≥5/h
• Exclusion criteria	Respiratory failure, morbid obesity, disabling hypersomnia requiring urgent treatment (Epworth Sleepiness Scale [ESS] score, >18), or current use of CPAP treatment.
• Absence of sleepiness	Not mentioned as inclusion criterion
• OSA definitions	AHI ≥5/h, assessed by a conventional respiratory polygraph (Alice PDx; Respironics, The Netherlands). Polygraphy data were analysed by trained personnel, using standard criteria.
• Patient & disease characteristics	*CPAP (n= 26) vs. no CPAP (n= 24)* Age (SD): 60 (9) vs. 62 (10) yr % Female: 31 vs. 69 BMI (SD): 32.6 (4.6) vs. 32.4 (4.4) kg/m2 Fat mass index (SD): 12.2 (3.8) vs. 13.2 (4.0) kg/m2 Neck circumference (SD): 42.7 (4.3) vs. 41.1 (3.8) cm Waist to hip ratio (SD): 1.00 (0.07) vs. 0.99 (0.07) ESS score (SD): 7.4 (4.8) vs. 8.0 (3.7) AHI (SD): 35.6 (23.4) vs. 28.2 (17.4) per hour

	Desaturation index (SD): 35.4 (25.9) vs. 26.2 (18.9) per hour Median no. of years since diabetes diagnosis (IQR): 4.5 (2.25–10.75) vs. 7 (3.5–24.5) % Patients with baseline HbA1c • ≥6.5 to 7.0%: 27 vs. 25 • ≥7.0 to 8.0%: 50 vs. 42 • ≥8.0 to 9.0%: 15 vs. 29 • ≥9.0%: 8 vs. 4 Hypoglycemic medications (%) • Oral agents only: 62 vs. 54 • Insulin only: 8 vs 4 • Combination of drugs: 31 vs. 42 % Hypertension: 69 vs. 88 % Coronary artery disease: 12 vs. 4 Systolic blood pressure (SD): 128 (15) vs. 126 (13) mm Hg Diastolic blood pressure (SD): 76 (11) vs. 73 (8) mm Hg Total cholesterol (SD): 177 (39) vs. 179 (46) mg/dl HDL cholesterol (SD): 45 (11) vs. 46 (11) mg/dl LDL cholesterol (SD): 107 (37) vs. 112 (33) mg/dl Triglycerides (SD): 172 (89) vs. 164 (54) mg/dl
Interventions	
• Intervention group	CPAP with an auto-CPAP device (S9; ResMed), which recorded all data during the 6 months of use. Adherence was considered adequate if CPAP use was at least 4 hours every night. Sleep hygiene advice and dietary counseling (without a specific weight loss program).
• Control group	No active intervention for OSA. Sleep hygiene advice and dietary counseling (without a specific weight loss program).
Results	
• Hypoglycemic episodes	Not assessed

• Reduction of antidiabetic medication	Not assessed
• Change of body weight	Body weight (T1 minus baseline) • After 3 months (adjusted for baseline values): -1 kg (95% CI -3.0 to 0.4) • After 6 months (adjusted for baseline values): -2 kg (95% CI -4.0 to 1.0) BMI (T1 minus baseline) • After 3 months (adjusted for baseline values): -0.5 kg/m^2 (95% CI -1.1 to 0.1) • After 6 months (adjusted for baseline values): -0.7 kg/m^2 (95% CI -1.6 to 0.2)
• Glycaemic control	Fasting glucose (T1 minus baseline) • After 3 months (adjusted for baseline values): -3 mg/dl (95% CI -37 to 31) • After 6 months (adjusted for baseline values): -4 mg/dl (95% CI -34 to 26)
• HbA1c	Mean difference (T1 minus baseline): • After 3 months: 0.006% (95% CI -0.6 to 0.6) • After 6 months: -0.4% (95% CI -0.7 to -0.1)
• Overall mortality	Not assessed
• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Not assessed
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed
• CPAP use	6 patients in the CPAP-group had CPAP compliance <4 h/night
• Adverse effects	Not reported
Limitations and other comments	
• Limitations	High risk of bias for Blinding of participants and personnel and Blinding of subjective outcome assessment; low risk of bias for all other items.

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure;

Mokhlesi 2016 - Effect of One Week of 8-Hour Nightly Continuous Positive Airway Pressure Treatment of Obstructive Sleep Apnea on Glycemic Control in Type 2 Diabetes: A Proof-of-Concept Study

Methods	
• Design	Single blinded, parallel assignment randomized controlled trial (clinicaltrials.gov: NCT01136785)
• Source of funding and competing interests	*Grant Support*: investigator-initiated grant from Philips/Respironics and other sources of funding included the Diabetes Research and Training Center at the University of Chicago and National Institute of Health grants P01 AG11412 and CTSA UL1 RR024999 and one author is partly supported by grant R01 HL119161. *Disclosures*: Dr. Mokhlesi reports grants and personal fees from Philips/Respironics, personal fees and other from Itamar Medical, personal fees from Zephyr Medical Technologies, personal fees from Medical Expert testimony, outside the submitted work. Dr. Van Cauter reports grants from Philips/Respironics, from Shire/Viropharma, grants from ResMed Foundation, grants from Amylin/Astra Zeneca, outside the submitted work.
• Setting	Sleep laboratory, University of Chicago
• Sample size	22
• Recruitment period	November 2009-September 2014
• Follow-up	1 week
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	Adults with T2DM and OSA. Newly diagnosed and not yet treated for T2DM or taking a stable oral antidiabetic regimen for at least the past 3 months. Subjects with co-morbidities such as hypertension and/or dyslipidemia must have been undergoing stable drug treatment as well.
• Exclusion criteria	Use of insulin, unstable medical conditions (cardiopulmonary, liver or kidney disease), presence of active infection, significant neurological or psychiatric disease, painful neuropathy, cognitive impairment, pregnancy, being a shift worker (current or past), recent travel across time zones, diagnosis of a sleep disorder other than OSA, current or past treatment with positive airway pressure or supplemental oxygen, requirement of supplemental oxygen or bi-level positive airway pressure for OSA treatment during titration, claustrophobia or other conditions leading to CPAP intolerance.
• Absence of sleepiness	Not reported
• OSA definitions	AHI ≥ 5/h assessed by polysomnography (Neurofax EEG 1100 system) (described in companion paper Mokhlesi et al. 2017 Diabetes Obes Metab 2017;19:452-456)
• Patient & disease characteristics	*Analysed: CPAP (n=13) vs. Sham CPAP (n=6)** Age (SEM): 56.2 (3.2) vs. 52.3 (1.3) Male (%): 7 (53.8) vs. 2 (33.3) Ethnicity (%) • African American: 6 (46) vs. 4 (67) • White: 4 (31) vs. 2 (33)

	• Hispanic: 2(15) vs. 0 (0) • Pacific Islander: 1 (8) vs. 0 (0) BMI kg/m^2 (SEM): 36.8 (2.5) vs. 40.1 (1.9) Diabetes diagnosis, yr (SEM): 2.5 (1.2) vs. 7.3 (2.3) HbA1c, % (SEM): 7.3 (0.4) vs. 7.0 (0.3) Poorly controlled diabetes (HbA1c ≥7.0%) (%): 7 (54 vs 2 (33) Hypertension (%): 4 (31) vs. 3 (50) Dyslipidemia (%): 4 (31) vs. 3 (50) Oral antidiabetic medication, n No medication: 6 vs. 2 Metformin alone: 3 vs. 2 Combination (metformin +/- sulfonylurea or thiazolinedione: 4 vs. 2 OSA severity – Note : no definitions given (%) Mild to moderate : 6 (46) vs. 1 (17) Severe : 7 (54) vs. 5 (83) Sleep duration at home measured by actigraphy, h (SEM): 6.4 (0.3) vs 6.2 (0.6)
Interventions	
• Intervention group	CPAP: 1 week of full-night, in-laboratory supervised CPAP treatment, all subjects underwent an overnight in-laboratory CPAP titration
• Control group	Sham CPAP: 1 week of full-night, in-laboratory supervised sham CPAP treatment, patients assigned to this group underwent a sham titration night, using a customized CPAP device
Results	
• Hypoglycemic episodes	Not assessed
• Reduction of antidiabetic medication	Not assessed
• Change in body weight	“Weight did not change from baseline to end of treatment period in either group”. No data provided.
• Glycaemic control	Change from baseline in mean 24hr plasma glucose (SEM): -13.7 (3.6) vs. -2.9 (1.4) mg/dl; MD= -10.80 mg/dl (95% CI -18.37 to -3.23) Excluding the two participants that received CPAP by mistake (11 vs. 6 persons): -12.8 (3.5) vs. -2.9 (4.7) mg/dl Change from baseline in mean overnight glucose (SEM): -12.6 (4.2) vs. -1.5 (2.5) mg/dl; MD= -11.10 mg/dl (95%

	CI -20.68 to -1.52) Change from baseline in mean daytime glucose (SEM): -13.6 (4.1) vs. -4.9 (2.5) mg/dl; MD= -8.70 mg/dl (95% CI -18.11 to 0.71) Change from baseline in mean 24hr insulin levels (SEM): -25.8 (16.5) vs. 28.4 (21.6) pmol/l Change from baseline in mean glucose from continuous interstitial glucose monitoring over 36-40 hours (from Clintrials.gov): CPAP n=10, Sham CPAP n=4; -12.4 (3.9) vs. 1.5 (2.2) mg/dl; MD= -13.90 mg/dl (95% CI -22.68 to -5.12)
• HbA1c	Not assessed
• Overall mortality	Not assessed
• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Change from baseline in AHI (SEM): -35.9 (7.4) vs. 0.2 (4.6) per hour; MD= -36.10 / h (95% CI -53.18 to -19.02)
• Oxygen desaturation index (ODI)	Change from baseline in 3% ODI (SEM): -21.7 (5.6) vs. 1.0 (7.5) per hour; MD= -22.70 / h (95% CI -41.05 to -4.35)
• CPAP use	Difference in CPAP use over 1 week of treatment: 7.92 ± 0.08 h/night vs. 7.87 ± 0.11 h/night; MD= 0.05 h (95 CI -0.22 to 0.32) (p= 0.32)
• Adverse effects	Not assessed
Limitations and other comments	
• Limitations	2 participants who had been assigned to sham CPAP actually received therapeutic CPAP; clinicaltrials.gov record results report 15 participants in the CPAP group and 7 in the sham CPAP group Low risk of bias for Blinding of outcome assessment (objective) and Selective outcome reporting; unclear risk of bias for Allocation concealment and Blinding of participants/personnel; high risk of bias for all other items.

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure;

* *NB: c*haracteristics and results (unless where stated otherwise) are for the analysed sample (ie, 2 randomised to sham received active CPAP and were analysed in the CPAP group – see Risk of bias assessment)

Shaw 2016 - The Effect of Treatment of Obstructive Sleep Apnea on Glycemic Control in Type 2 Diabetes	
Methods	
• Design	Open-label, randomized, clinical trial of parallel groups (clinicaltrials.gov identifier NCT00509223)
• Source of funding and competing interests	*Funding*: ResMed Science Centre, ResMed Ltd.

	Disclosures: "Employees of the sponsor were involved in the design and conduct of the study and provided logistical support during the trial, including preparation of the statistical analysis plan. All analyses, however, were performed by an independent consultant. The manuscript was prepared by the authors. The sponsor was permitted to review the manuscript and suggest changes, but the final decision on content was exclusively retained by the authors". From ICMJE Disclosure Form (journal website): "Park Nicollet Institute/Park Nicollet Health Services employs Richard M. Bergenstal, MD and has contracts with the listed companies for his services as a research investigator or consultant. No personal income from any of these services goes to Dr. Bergenstal".
• Setting	Hospital and specialist clinics in Australia and North America
• Sample size	298 analysed (416 participants were randomised – later 118 participants (28%) were withdrawn due to change of inclusion criterion for OSA to ODI >15/h)
• Recruitment period	September 2007 to May 2011
• Follow-up	6 months
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	18 years or older and had type 2 diabetes, HbA1c >6.5% and ≤8.5%, and an oxygen desaturation index (ODI) ≥15 events per hour (based on an oxygen desaturation of 3% or more). AHI criteria were not reported
• Exclusion criteria	Severe OSA (apnea–hypopnea index [AHI] >70 events/h, oxygen saturation <70% for >2 min), previous PAP therapy use, transport-related occupation, motor vehicle collision related to sleepiness in the previous 5 years, insulin or glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment, unstable angina or uncontrolled hypertension (systolic blood pressure >150 mm Hg or, in subjects with microalbuminuria, systolic blood pressure >130 mm Hg; or diastolic blood pressure >80 mm Hg), body mass index (BMI) greater than 40 kg/m2 or past bariatric surgery, Cheyne–Stokes respiration, pregnancy, epistaxis, claustrophobia, or any condition that might impair adherence to PAP therapy
• Absence of sleepiness	Not mentioned as inclusion criterion
• OSA definitions	Oxygen desaturation index (ODI) ≥ 15 events per hour (based on an oxygen desaturation of 3% or more), assessed by a domiciliary overnight sleep study (ApneaLink; ResMed, Sydney, Australia) AHI was not reported
• Patient & disease characteristics	*CPAP (n= 151) vs. no CPAP (n= 147)* Age (SD): 62.4 (9.1) vs. 62.1 (9.0) yr % Female: 34.4 vs. 36.7 BMI (SD): 33.4 (5.9) vs. 32.6 (4.9) kg/m2

Fat mass index (SD): not assessed
Neck circumference (SD): not assessed
Waist to hip ratio (SD): 0.98 (0.08) vs. 0.98 (0.07)

ESS score (SD): 10.0 (4.6) vs. 8.9 (4.7)
AHI (SD): 28.0 (14.1) vs. 26.2 (12.9) events per hour
Desaturation index (SD): 24.0 (13.3) vs. 22.8 (12.9) events per hour

Mean no. of years since diabetes diagnosis (SD): 8.4 (7.3) vs. 7.9 (6.9)
HbA1c (SD): 7.3 (0.5) vs. 7.3 (0.5) %
Fasting glucose (SD): 139 (31) vs. 141 (32) mg/dl
Hypoglycemic medications (%)

- Lifestyle only: 53.6 vs. 46.9
- Monotherapy: 25.2 vs. 32.7
- Dual therapy: 17.9 vs. 15.7
- Triple therapy: 3.3 vs. 4.8

% Hypertension: not assessed
% Coronary artery disease: not assessed
Systolic blood pressure (SD): 132.4 (13.9) vs. 130.6 (14.6) mmHg
Diastolic blood pressure (SD): 76.7 (9.3) vs. 77.3 (9.2) mmHg
Total cholesterol (SD): not assessed
HDL cholesterol (SD): not assessed
LDL cholesterol (SD): not assessed
Triglycerides (SD): not assessed

Time at SpO2 <90%, min, mean (SD): 60.5 (82.9) vs. 59.0 (76.5)
36-item Short Form Health Survey - mental component score: 50.0 (11.3) vs. 50.9 (10.0)
36-item Short Form Health Survey – vitality score: 47.4 (10.5) vs. 47.8 (9.6)

	36-item Short Form Health Survey – mental health score: 50.1 (10.5) vs. 51.2 (9.3)
Interventions	
• Intervention group	CPAP with an auto-CPAP device (S8 AutoSet Spirit II; ResMed). Data were downloaded at each clinic visit to provide usage hours, leak, and residual AHI. Adherence was considered adequate if CPAP use was an average of 4 or more hours per night for at least 70% of the nights. Lifestyle counseling on a monthly basis and usual care by each patient's usual physician
• Control group	No active intervention for OSA. Lifestyle counseling on a monthly basis and usual care by each patient's usual physician
Results	
• Hypoglycemic episodes	*CPAP vs. no CPAP:* 20.5 vs. 19.1% [p=0.75] Severe hypoglycemia requiring assistance from another person: 1/151 vs. 2/147; RD -0.7% (95% CI -3 to 1.6)
• Reduction of antidiabetic medication	Not assessed
• Change of body weight	BMI: • *CPAP vs. no CPAP* (SD): change from 33.4 (5.9) to 33.1 (5.7) vs. change from 32.6 (4.9) to 31.4 (4.8) kg/m^2 • Mean difference (in changes from baseline, unadjusted): 0.5 kg/m^2 (95% CI 0.2 to 0.9)*
• Glycaemic control	Fasting glucose: • *CPAP vs. no CPAP* (SD): change from 139 (31) to 133 (32) vs. change from 141 (32) to 137 (29) mg/dl • Mean difference (in changes from baseline, unadjusted): 2 mg/dl (95% CI -5 to 9)*
• HbA1c	• *CPAP vs. no CPAP* (SD): change from 7.3 (0.5) to 7.2 (0.8) vs. change from 7.3 (0.5) to 7.1 (0.8) % • Mean difference (in changes from baseline, unadjusted): -0 % (95% CI -0.1 to 0.2)*
• Overall mortality	Not assessed
• MACE	TIA / Blockage of Artery (cardiac disorders; events were collected by systematic assessment; from NCT record): • *CPAP vs. no CPAP* (%): 2/151 (1.32) vs. 0/147 (0); RR = 4.87 (95% CI 0.24 to 100.55) **; RD = 0.013 (95% CI -0.005 to 0.031)
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Among 113 participants in the CPAP group with available data, mean residual AHI at 6 months was 6.2 events per hour.
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed

• CPAP use	15 CPAP participants withdrew early from the trial due to intolerance to the treatment. Among CPAP group, 45.8% and 61.3% were adherent to CPAP therapy at 3 and 6 months, respectively; 93.9% of the usual care group were adherent to the study protocol. Mean CPAP therapy use was 4.3 h/night at 3-month visit and 4.9 h/night after 6 months.
• Adverse effects	*CPAP vs. no CPAP, number of participants (%):* Total Serious adverse events (SAE; no. participants with ≥1 SAE): 10/151 (6.6%) vs. 5/147 (3.4%); difference 3.2% (95% CI -1.7 to 8.2); as follows: • TIA / Blockage of Artery events: 2 (1.32) vs. 0 (0) • Vertigo: 1 (0.66) vs. 0 (0) • Brachial plexopathy: 1 (0.66) vs. 0 (0) • Ovarian cancer: 0 (0) vs. 1 (0.68) • GI distress: 1 (0.7) vs. 0 (0) [p=1.00] • Headache: 0 (0) vs. 1 (0.7) [p=0.49] • Epistaxis: 1 (0.7) vs. 0 (0) [p=1.00] • Pain–musculoskeletal: 1 (0.7) vs. 1 (0.7) [p=1.00] • Pneumonia: 1 (0.7) vs. 0 (0) [p=1.00] • Unrelated surgery: 2 (1.3) vs. 2 (1.4) [p=1.00] • Hypoglycemia: 1 vs. 2 Total Nonserious adverse events (NSAE; no. participants with ≥1 NSAE): 78/151 (51.7%) vs. 66/147 (44.9%); difference = 6.8% (95% CI -4.6 to 18.1). Nonserious adverse events reporting ≥5% frequency were as follows: • General infections (blood & lymphatic system disorders): 6 (3.97) vs. 8 (5.44) • GI distress: 9 (5.96) vs. 5 (3.40) • Pain-musculoskeletal: 11 (7.28) vs. 17 (11.56) • Nasal dryness/irritation: 10 (6.62) vs. 3 (2.04) • Upper respiratory infection: 39 (25.83) vs. 34 (23.13) • Skin irritation: 19 (12.58) vs. 11 (7.48) • Hypoglycemia (total including 3 SAEs): 20.5% vs. 19.1% [p=0.75]
Limitations and other comments	
• Limitations	• High risk of bias for Blinding of participants and personnel, Blinding of subjective outcome assessment, and Other bias; low risk of bias for all other items. • The AHI was determined at study sites using ApneaLink. However, because of variability in the definitions of

	AHI across the clinical sites, all records were subsequently reviewed by a single central scorer. The study entry was then based on an ODI of more than 15 events per hour (based on an oxygen desaturation of 3% or more). As a result, data from 118 participants were withdrawn (PAP group = 56; usual care group = 62), and 298 participants were analyzed (in the ITT analysis; randomization was conducted with the initial 416 participants).

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure;

* In Table 2 of the publication, the differences between the groups were calculated for no CPAP vs. CPAP. We reversed the results by changing the sign, so that the results are presented for CPAP vs. no CPAP (negative values are in favour of CPAP).

** Results obtained by adding 0.5 to each cell of the two-by-two table.

West 2007 - Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes **Prudon 2013 - Serum urate levels are unchanged with continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial**	
Methods	
• Design	Double-blind, randomized, clinical trial of parallel groups
• Source of funding and competing interests	*Funding*: funded by Diabetes UK and the Grand Charity *Competing interests*: None
• Setting	Subjects were recruited via the Oxford Sleep Clinic, UK
• Sample size	42
• Recruitment period	June 2004 to August 2005
• Follow-up	3 months
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	Men aged 18–75 years, with established type 2 diabetes (on diet, oral hypoglycaemic agents or insulin therapy), excessive daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Score (ESS) ≥ 9) and were due to start CPAP for OSA ≥10 oxygen saturation (SaO_2) dips of greater than 4% per hour on a one-night hospital respiratory polysomnography sleep study (VisiLab, Stowood Scientific Instruments, Oxford, UK) or an unsupervised one-night home sleep study (Embletta PDS 3.0, Flaga Medical, Iceland)
• Exclusion criteria	Required urgent CPAP, unstable diabetes.
• Absence of sleepiness	No, one inclusion criterion was excessive daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Score (ESS) ≥ 9)

• OSA definitions	ODI ≥10 dips of 4% per hour on an overnight sleep study (VisiLab, Stowood Scientific Instruments, Oxford, UK). The results of the sleep study were scored automatically, with manual review to ensure accuracy of the data. AHI-criteria were not reported.
• Patient & disease characteristics	*CPAP (n= 21 randomized, 20 allocated) vs. placebo CPAP (n= 21 randomized, 22 allocated)* *(One patient randomised to therapeutic CPAP had a defective machine which delivered 7 minimal pressure, so his baseline and endpoint data were therefore analysed with the placebo group)* Age (SD): 57.8 (10.4) vs. 54.5 (9.4) yr % Male: 100% BMI (SD): 36.6 (4.9) vs. 36.8 (4.6) kg/m2 Fat mass index (SD): not assessed Neck circumference (SD): 46.2 (2.6) vs. 47.0 (2.6) cm Waist to hip ratio (SD): 1.0 (0.06) vs. 1.1 (0.06) ESS score (SD): 14.7 (3.5) vs. 13.6 (3.5) AHI (SD): not assessed Desaturation index (SD): not assessed Mean number of years since diabetes diagnosis: 7.3 vs. 6.5 years HbA1c (SD): 8.5 (1.8) vs. 8.4 (1.9) % Hypoglycemic medications: • Oral agents only: n=23 • Insulin only: n=4 • Combination of drugs: n=23 • Diet only: n=5 % Hypertension: not assessed % Coronary artery disease: not assessed Systolic blood pressure (SD): not assessed Diastolic blood pressure (SD): not assessed

	Total cholesterol (SD): 'There were no significant changes in any of the measures of fasting lipids or highly sensitive CRP over the three month period in either of the two groups' HDL cholesterol (SD): 'There were no significant changes in any of the measures of fasting lipids or highly sensitive CRP over the three month period in either of the two groups' LDL cholesterol (SD): 'There were no significant changes in any of the measures of fasting lipids or highly sensitive CRP over the three month period in either of the two groups' Triglycerides (SD): 'There were no significant changes in any of the measures of fasting lipids or highly sensitive CRP over the three month period in either of the two groups' >4% SaO2 dips/hr (SD): 33.1 (21.6) vs. 39.1 (24.8) Maintenance of Wakefulness Test (MWT) (Osler) (SD): 21.9 (12.8) vs. 32.0 (10.8) minutes Sleep Apnea Quality of Life Index (SAQLI) (SD): 4.3 (1.1) vs. 4.4 (0.9) Bioimpedance (SD): 426.4 (91.3) vs. 404.9 (39.5) Fasting glucose (mmol/l) (SD): 10.1 (3.6) vs. 10.0 (4.5) Fasting plasma insulin (pmol/l) (SD): 93.3 (52.2) vs. 100.0 (71.5) Homeostatic model assessment (HOMA)-%S (SD): 47.9 (1.6) vs. 44.7 (1.7) M/I: euglycaemic clamp (l/kg/min1000) (SD): 26.5 (14.4) vs. 27.8 (17.9) Adiponectin ug/ml (SD): 3.7 (2.2) vs. 2.8 (1.5)
Interventions	
• Intervention group	CPAP: autotitrating CPAP (Autoset Spirit, ResMed UK). The data from the CPAP machines were downloaded at the second study visit.
• Control group	Placebo CPAP: same machines, set to their lowest pressure, with a flow-restricting connector inserted at the machine outlet and six extra 4mm holes inserted in the collar of the main tubing to allow air escape and to prevent rebreathing of carbon dioxide. A pressure of <1cm and >0cm H_20 was delivered, insufficient to hold open the pharynx
Results	
• Hypoglycemic episodes	Not assessed
• Reduction of antidiabetic medication	"There were no significant changes in medication use during the trial (no changes in 76% of patients, small insulin dose changes in 16%, metformin or gliclazide started or stopped in 5%, b blocker reduced in 3%)." (Prudon 2013)
• Change of body weight	BMI, change from baseline after 3 months CPAP use: -0.2 (1.0) vs. -0.2 (1.1) kg/m^2

	Prudon 2013 reports: -0.2 (1.0) vs. -0.3 (1.1) kg/m^2; MD= 0.10 kg/m^2 (95% CI -0.55 to 0.75)
• Glycaemic control	Fasting glucose change from baseline after 3 months CPAP use: +0.3 (2.1) vs. -0.2 (2.1) mmol/l; MD= 0.5 mmol/l (95% CI -0.8 to 1.8)
• HbA1c	Change from baseline after 3 months CPAP use: -0.02 (1.5) vs. +0.1 (0.7) % Prudon 2013 reports: -0.02 (1.5) vs. +0.05 (0.7) %; MD= -0.07% (95% CI -0.81 to 0.67)
• Overall mortality	Not assessed
• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Not assessed
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed (only at baseline)
• CPAP use	On average <1 hour per night of CPAP use: 5/19 (26%) vs. 3/21 (14%); RR= 1.84 (95% CI 0.51 to 6.69); RD= 0.12 (95% CI -0.13 to 0.37)
• Adverse effects	"There were no adverse events in either of the groups."
Limitations and other comments	
• Limitations	Unclear risk of bias for Allocation concealment, Blinding of subjective outcome assessment, Incomplete outcome data, and Selective reporting. Low risk of bias for all other items. Other comments: • At the end of the study, all subjects receiving placebo CPAP were changed to therapeutic CPAP • Patients who attended and had poor or negligible CPAP usage were included and analysed on an intention to treat basis.

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; HOMA = Homeostatic model assessment;

West 2018 - Continuous positive airway pressure effect on visual acuity in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea: a multicentre randomised controlled trial	
Methods	
• Design	Open-label, randomized, clinical trial of parallel groups (ISRCTN number 95411896)
• Source of funding and competing	*Grant Support*: The ResMed Foundation *Financial support*: ResMed UK

interests	*Disclosures*: 'S.D. West has nothing to disclose. B. Prudon reports grants (paid to institution) and supply of equipment for the project from ResMed UK, during the conduct of the study. J. Hughes has nothing to disclose. R. Gupta reports travel support from Bayer and Novartis, and personal fees from Bayer, outside the submitted work. S.B. Mohammed has nothing to disclose. S. Gerry has nothing to disclose. J.R. Stradling reports grants from ResMed Foundation, during the conduct of the study; personal fees for consultancy work from ResMed UK and Bayer Germany, outside the submitted work.'
• Setting	23 UK recruiting ophthalmology centres; the Newcastle Regional Sleep Service was the coordinating centre
• Sample size	131
• Recruitment period	The study was conducted between August 2012 and January 2017, with recruitment from October 2012 to January 2016.
• Follow-up	12 months
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	Patients aged 30-85 years with severe OSA (4% oxygen desaturation index ⩾20 events/hour or AHI ⩾30 events/hour); diabetes mellitus type 2 (diagnosed on standard criteria), on diet, exercise and/or drug/insulin treatment; best corrected visual acuity (BCVA)⩾39 and ⩽78 letters in at least one eye (using the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) protocol at a testing distance of 4 m), central macular oedema in the visually impaired eye(s) and willing to have CPAP. AHI ⩾30 or ODI ⩾20
• Exclusion criteria	Previous CPAP for OSA, significant cataract affecting vision, disability precluding informed consent or protocol adherence, excessive sleepiness in any driver (based on raised Epworth Sleepiness Scale (ESS) score) and respiratory failure
• Absence of sleepiness	Not mentioned as inclusion criterion
• OSA definitions	Severe OSA, AHI ⩾30 or ODI ⩾20, assessed using domiciliary cardiopulmonary sleep study equipment (ApneaLink, ResMed)
• Patient & disease characteristics	*CPAP (n= 64) vs. no CPAP (n= 67)* Age (SD): 64.88 (10.44) vs. 64.19 (9.13) yr % Female: 32.8 vs. 20.0 BMI (SD): 34.78 (8.74) vs. 35.23 (6.32) kg/m2 Fat mass index (SD): not reported Neck circumference (SD): 43.16 (4.09) vs. 44.81 (4.07) cm Waist to hip ratio (SD): not reported

	ESS score (SD): 9.1 (5.9) vs. 9.0 (5.8) AHI (SD): 32.9 (16.9) vs. 33.7 (18.67) per hour Desaturation index (SD): 36.5 (17.9) vs. 36.3 (15.6) per hour Mean (SD) number of years since diabetes diagnosis: 15.91 (8.73) vs. 15.63 (9.74) years HbA1c, mean (SD): 66.9 (17.6) vs. 66.0 (23.3) mmol mol-1 Hypoglycemic medications: not reported % Hypertension: not assessed % Coronary artery disease: not assessed Systolic blood pressure (SD): not assessed Diastolic blood pressure (SD): not assessed Total cholesterol (SD): 4.27 (1.09) vs. 4.09 (1.08) mmol L-1 HDL cholesterol (SD): 1.18 (0.36) vs 1.20 (0.36) mmol L-1 LDL cholesterol (SD): not assessedTriglycerides (SD): 2.08 (1.08) vs. 2.08 (1.41) mmol L-1 Waist circumference (SD): 115.15 (11.99) vs. 118.59 (17.21) cm Daytime oxygen saturation on air at rest % (SD): 96.4 (1.9) vs. 96.5 (1.6) Short SAQLI score (SD): 3.0 (1.4) vs. 3.1 (1.4) SF-12 Physical health composite score (SD): 38.6 (6.5) vs. 38.7 (6.4) SF-12 Mental health composite score (SD): 50.2 (8.2) vs. 50.4 (7.6) VFQ-25 score (SD): 70.0 (19.9) vs. 75.3 (19.4) thyroid stimulating hormone (TSH) (SD): 2.5 (1.5) vs. 2.0 (1.2) mU L-1 Thyroxine (SD): 14.8 (2.3) vs. 14.7 (2.2) pmol L-1 Baseline LogMAR; Central macular thickness (CMT); Retinopathy grade (1, 2, 3), Maculopathy grade (0, 1), and Photocoagulation grade (0, 1) were also reported
Interventions	
• Intervention group	CPAP (S9 Autoset; ResMed, Didcot, UK). Patients were given written and audiovisual information on CPAP plus

	telephone support: the coordinating centre contacted all patients after 2, 7 and 30 days to help manage any CPAP difficulties. Patients could telephone for help and additional visits at the local recruiting centre were arranged as required. Standard ophthalmology care: All patients had usual best-practice clinical care for diabetic macular oedema during the trial, with ocular interventions as clinically indicated, determined by their ophthalmologist. They were all provided with written information on optimising sleep hygiene and benefits of weight loss to OSA by the research team.
• Control group	No active intervention for OSA. Standard ophthalmology care: All patients had usual best-practice clinical care for diabetic macular oedema during the trial, with ocular interventions as clinically indicated, determined by their ophthalmologist. They were all provided with written information on optimising sleep hygiene and benefits of weight loss to OSA by the research team.
Results	
• Hypoglycemic episodes	Not assessed
• Reduction of antidiabetic medication	Not assessed
• Change of body weight	Not assessed
• Glycaemic control	Not assessed
• HbA1c	There were no statistically significant changes in HbA1c between the treatment groups at any of the time-points (data not shown).
• Overall mortality	1/64 vs. 1/67; RR = 1.05 (95% CI 0.07 to 16.38); RD = 0.001 (95% CI -0.041 to 0.043)
• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Among CPAP group, mean (SD) AHI was as follows: • at 3 months [*n=57*]: 1.9 (2.7) per hour • at 6 months [*n=48*]: 1.9 (2.5) per hour • at 12 months [*n=42*]: 1.7 (2.3) per hour
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed
• CPAP use	The proportion of nights with ⩾4 h using CPAP data shows 19% of people used CPAP for 60–100% of nights at 3 months, 27% at 6 months and 22% at 12 months. Mean (SD) CPAP usage at 12 months was 1.78 (2.18) h/night.
• Adverse effects	There was no significant difference between the proportion of patients experiencing an adverse event or serious

	adverse event between treatment groups (data not shown).
Limitations and other comments	
• Limitations	• High risk of bias for Blinding of participants and personnel and Blinding of subjective outcome assessment; low risk of bias for all other items. • All data from participants from one site were excluded (n=2, both control) as it became clear at the end of the trial that the site had not completed the trial protocol specifications. Another site failed to provide photographs for grading. Some photographs from other sites had not been completed to the protocol specifications and were ungradable.

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure; SF-12 = Short Form-12; VFQ = Visual Function Questionnaire; ODI = oxygen desaturation index; SAQLI = Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index

Appendix 1.5. GRADE Summary of Findings Tables

CPAP compared to no CPAP for improvement of diabetes outcomes in people with type 2 DM and OSA

References: Lam 2017; Martínez-Cerón 2016; Shaw 2016; West 2018a

Certainty assessment							Summary of findings				
							Study event rates (%)			Anticipated absolute effects	
№ of participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	With no CPAP	With CPAP	Relative effect (95% CI)	Risk with no CPAP	Risk difference with CPAP
Hypoglycemic episodes (follow up: 6 months)											
298 (1 RCT)	serious [a]	not serious	not serious	serious [b]	none	⨁⨁◯◯ LOW	20.5 vs. 19.1% [p=0.75]				
Reduction of antidiabetic medication - not measured											
-	-	-	-	-	-	-					
Change in BMI (follow up: 3 months)											
114 (2 RCTs)	not serious [c]	not serious	not serious	serious [d,e]	none	⨁⨁⨁◯ MODERATE	56	58	-		MD **0.21 kg/m2 lower** (0.63 lower to 0.21 higher)
Change in BMI (follow up: 6 months)											
348 (2 RCTs)	serious [f]	very serious [g,h]	not serious	serious [d,e]	none	⨁◯◯◯ VERY LOW	Conflicting results - Martinez-Ceron 2016: MD = -0.70 kg/m2 (95% CI -1.60 to 0.20) in favour of CPAP; Shaw 2016: MD= 0.55 kg/m2 (95% CI 0.20 to 0.90) in favour of no CPAP				

Certainty assessment							Summary of findings				
№ of participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With no CPAP	With CPAP		Risk with no CPAP	Risk difference with CPAP
Change in fasting glucose (follow up: 3 months)											
114 (2 RCTs)	not serious [c]	not serious	not serious	serious [d,e]	none	⨁⨁⨁◯ MODERATE	MD= -0.3 mmol/L (95% CI -1.3 to 0.6) and 3 mg/dl (95% CI -37 tot 31)				
Change in fasting glucose (follow up: 6 months)											
348 (2 RCTs)	serious [f]	not serious	not serious	serious [d,e]	none	⨁⨁◯◯ LOW	171	177	-		MD **1.69 mg/dl higher** (5.13 lower to 8.51 higher)
Change in HbA1c (follow up: 3 months)											
114 (2 RCTs)	not serious [c]	not serious	not serious	serious [d,e]	none	⨁⨁⨁◯ MODERATE	56	58	-		MD **0.03 % lower** (0.39 lower to 0.33 higher)
Change in HbA1c (follow up: 6 months)											
348 (2 RCTs)	serious [f]	very serious [g,h]	not serious	very serious [d,e,g,h]	none	⨁◯◯◯ VERY LOW	Conflicting results - Martinez-Ceron 2016: MD = -0.4% (95% CI -0.70 to -0.10) in favour of CPAP; Shaw 2016: MD= 0.05% (95% CI -0.10 to 0.20) in favour of no CPAP				
Overall mortality											

Certainty assessment							Summary of findings				
№ of participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With no CPAP	With CPAP		Risk with no CPAP	Risk difference with CPAP
131 (1 RCT)	not serious [c]	not serious	not serious	very serious [b,e]	none	⨁⨁◯◯ LOW	1/67 (1.5%)	1/64 (1.6%)		15 per 1.000	**1 more per 1.000** (41 fewer to 43 more)
MACE (TIA / Blockage of Artery) (follow up: 6 months)											
298 (1 RCT)	serious [a]	not serious	not serious	very serious [b,e]	none	⨁◯◯◯ VERY LOW	0/147 (0.0%)	2/151 (1.3%)		0 per 1.000	**13 more per 1.000** (5 fewer to 31 more)
AHI - not measured											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ODI - not measured											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Adverse events - At least 1 serious adverse event											
298 (1 RCT)	serious [a]	not serious	not serious	very serious [b,e]	none	⨁◯◯◯ VERY LOW	5/147 (3.4%)	10/151 (6.6%)	not estimable	34 per 1.000	**32 more per 1.000** (17 fewer to 82 more)
Adverse events - At least 1 nonserious adverse event											

Certainty assessment							Summary of findings				
№ of participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With no CPAP	With CPAP		Risk with no CPAP	Risk difference with CPAP
298 (1 RCT)	serious [a]	not serious	not serious	very serious [b,e]	none	⨁◯◯◯ VERY LOW	66/147 (44.9%)	78/151 (51.7%)	not estimable	449 per 1.000	**68 more per 1.000** (46 fewer to 181 more)

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference

Explanations

a. High risk of performance, detection and other bias
b. OIS not reached
c. High risk of performance and detection bias. No downgrading
d. Sample size <400 (OIS not reached)
e. CI includes appreciable benefit and harm
f. High risk of other bias in the largest study
g. Non-overlapping CIs
h. Conflicting results in opposite directions

CPAP compared to sham CPAP for improvement of diabetes outcomes in people with type 2 DM and OSA

References: Chasens 2014; Mokhlesi 2016; West 2007

Certainty assessment							Summary of findings				
№ of participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With sham CPAP	With CPAP		Risk with sham CPAP	Risk difference with CPAP
Hypoglycemic episodes - not measured											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reduction of antidiabetic medication (follow up: 3 months)											
42 (1 RCT)	serious [c]	not serious	not serious	very serious [b,d]	none	⨁◯◯◯ VERY LOW	No between-group comparison. "There were no significant changes in medication use during the trial (no changes in 76% of patients, small insulin dose changes in 16%, metformin or gliclazide started or stopped in 5%, b blocker reduced in 3%)." (Prudon 2013)				
Change in BMI (follow up: 3 months)											
42 (1 RCT)	serious [c]	not serious	not serious	serious [e,f]	none	⨁⨁◯◯ LOW	22	20	-		MD **0.1 kg/m2 higher** (0.55 lower to 0.75 higher)
Glycaemic comtrol											
65 (2 RCTs)	serious [a,c]	not serious	not serious	serious [e,f]	none	⨁⨁◯◯ LOW	Mean blood glucose after 1 month: MD= -0,10 mmol/L (95% CI -1.36 to 1.16) / fasting blood glucose after 3 months: MD= 0.5 mmol/l (95% CI -0.8 to 1.8)				
Various other glucose parameters (follow up: 1 weeks)											

Certainty assessment							Summary of findings				
№ of participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With sham CPAP	With CPAP		Risk with sham CPAP	Risk difference with CPAP
19 (1 RCT)	very serious [g]	not serious	very serious [h]	very serious [e,i]	none	⨁◯◯◯ VERY LOW	Change from baseline in mean 24hr plasma glucose (SEM): -13.7 (3.6) vs. -2.9 (1.4) mg/dl. Excluding the two participants that received CPAP by mistake; CPAP n=11, sham CPAP n=6: -12.8 (3.5) vs. -2.9 (4.7) mg/dL Change from baseline in mean overnight glucose (SEM): -12.6 (4.2) vs. -1.5 (2.5) mg/dL Change from baseline in mean daytime glucose (SEM): -13.6 (4.1) vs. -4.9 (2.5) mg/dL Change from baseline in mean 24hr insulin levels (SEM): -25.8 (16.5) vs. 28.4 (21.6) pmol/L Change from baseline in mean glucose from continuous interstitial glucose monitoring over 36-40 hours (from Clintrials.gov): CPAP n=10, Sham CPAP n=4; -12.4 (3.9) vs. 1.5 (2.2) mg/dL				

Change in HbA1c (follow up: 3 months)

42 (1 RCT)	serious [c]	not serious	not serious	serious [e,f]	none	⨁⨁◯◯ LOW	22	20	-		MD **0.07 % lower** (0.81 lower to 0.67 higher)

Overall mortality - not measured

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

MACE - not measured

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

AHI (events/hr)

42 (2 RCTs)	very serious [a,g]	not serious	serious [h]	serious [e]	none	⨁◯◯◯ VERY LOW	Mean change (improvement) after 1 month -49.1 vs. -4.3; MD=-44.8 (95% CI -62.4 to 27.2) / after 1 week -35.9 vs. 0.2; MD= -36.10 (95% CI -53.18 to -19.02)				

Certainty assessment							Summary of findings				
№ of participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With sham CPAP	With CPAP		Risk with sham CPAP	Risk difference with CPAP
ODI											
19 (1 RCT)	very serious [a,g]	not serious	serious [h]	serious [e]	none	⨁◯◯◯ VERY LOW	Mean change (improvement) after 1 month from 41.9 to 5 vs change from 19.2 to 15 per hour [p-value<0.05] / after 1 week -21.7 vs. 1.0 per hour; MD= -22.70 (95% CI -41.05 to -4.35)				
CPAP use											
42 (2 RCTs)	very serious [a,g]	not serious	serious [h]	serious [e,f]	none	⨁◯◯◯ VERY LOW	Mean adherence over 1 month 4.1 vs 4.5 h; MD= -0.40 h (95% CI -2.69 to 1.89); overall, 6 participants were non-adherent (<4 h per night) to CPAP/sham-CPAP / Mean CPAP use over 1 week 7.92 h/night vs. 7.87 h/night; MD= 0.05 h (95 CI -0.22 to 0.32) (p= 0.32)				
<1h CPAP use (follow up: 3 months)											
40 (1 RCT)	serious [c]	not serious	not serious	serious [b,f]	none	⨁⨁◯◯ LOW	3/21 (14.3%)	5/19 (26.3%)	not estimable	143 per 1.000	**120 more per 1.000** (130 fewer to 370 more)
Adverse events											
80 (3 RCTs)	very serious [a,c]	not serious	serious [h]	serious [b]	none	⨁◯◯◯ VERY LOW	No adverse events occured (2 studies) or were not reported				

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference

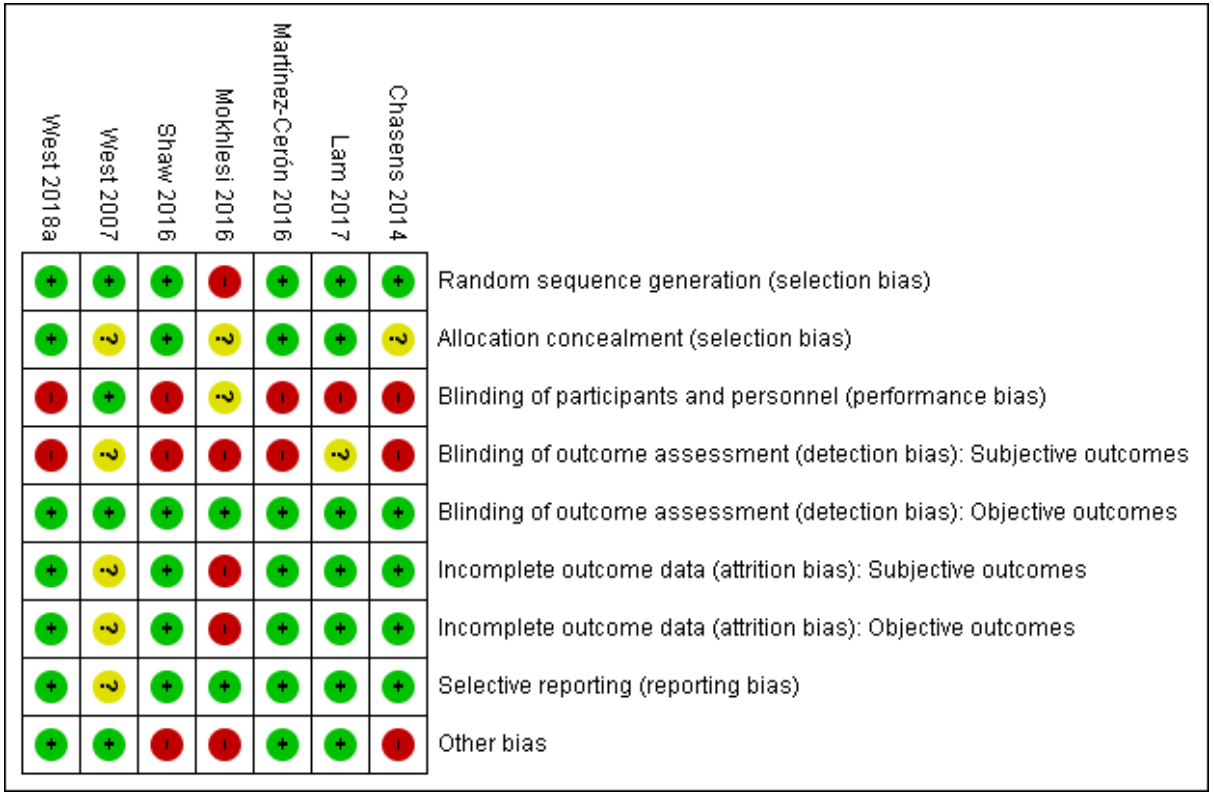
Explanations

a. High risk of performance, detection and other bias
b. OIS not reached
c. Unclear risk of bias for 5 of 9 items in one study
d. No between-group comparison

e. Sample size <400 (OIS not reached)
f. CI includes appreciable benefit and harm
g. High risk of selection, detection, attrition and other bias in one study
h. One study in a laboratory environment of 1 week duration
i. CI includes irrelevant benefit
j. High risk of performance and detection bias. No downgrading

Appendix 1.6. Overview of the risk of bias in included studies

Results of the risk of bias assessments for included RCTs regarding the effect of treatment with CPAP on diabetes-specific outcomes in patients with OSA and diabetes mellitus type 2



Chasens 2014

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	'randomly assigned by a computer program'
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	'treatment group assignment was generated and stored in a closed envelope' but it is not reported if these had appropriate safeguards.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Participants but only some staff were blinded. 'The participant and all other research staff were blinded as to which group the subjects were assigned except for the night PSG technician who performed the overnight titration CPAP/ sham-CPAP study and the study's sleep physician co-investigator'
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High risk	AHI was assessed with polysomnography; PSG staff that scored AHI were not blinded, sleep physician who interpreted PSG results was not blinded. Consequently, we assumed a high risk of bias for AHI measures. We assumed a low risk of bias for any outcomes based on questionnaires scored by participants because participants were blinded.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	Participants and most research staff blinded. Physical activity, glucose and CPAP adherence assessed using Armband, CGMS and smart card.
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Low risk	One patient from sham-CPAP group dropped out (& none from CPAP group).
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Low risk	One patient from sham-CPAP group dropped out (& none from CPAP group).
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Additional outcomes reported in paper were not included in the clinicaltrials.gov record (e.g. Functional outcomes of sleep questionnaire). However, secondary outcomes were not omitted and there was no evidence of selectively presenting significant findings.
Other bias	High risk	There were significant ($p < 0.05$) baseline differences for AHI, duration of sleep, and oxygen desaturation index

Lam 2017

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	"Randomization schedule was generated at www.randomization.com with a block size of 6 by a research assistant who was independent of patient enrolment."
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Central allocation using a website (www.randomization.com).
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Control group was only usual care. Blinding of participants not possible.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Unclear risk	Insufficient information to judge how/who measured subjective outcomes and whether they were blinded (e.g., Epworth Sleepiness Scale).
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	Laboratory technicians who were conducting tests on blood/urine samples and those conducting blood pressure measurements and peripheral arterial tonometry (PAT) for endothelial function were blinded.
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Low risk	Two of 32 patients in the CPAP-group and one of 32 in control group were lost to follow-up. All patients were included in the intention-to-treat-analysis / imputation was applied.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Low risk	Two of 32 patients in the CPAP-group and one of 32 in control group were lost to follow-up. All patients were included in the intention-to-treat-analysis / imputation was applied.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	No indications of selective reporting. All outcomes recorded in www.clinicaltrials.gov were reported (NCT00876980).
Other bias	Low risk	No indications of other bias.

Martinez-Cerón 2016

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	'A randomized block design was used with randomly selected block sizes of 4 and 6 without stratification, and an online statistical computing web program (www.randomization.com) was applied to generate the randomization schedule.'
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	'An online statistical computing web program (www.randomization.com) was applied to generate the randomization schedule.'
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open label study. Blinding not possible.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High risk	Open label study. Blinding not possible.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	Open label study. Blinding not possible, but we assume a low risk of bias for laboratory assessments (HbA1c).
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Low risk	Two of 26 patients in the CPAP-group were lost to follow-up. All patients were included in the intention-to-treat-analysis / imputation was applied.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Low risk	Two of 26 patients in the CPAP-group were lost to follow-up. All patients were included in the intention-to-treat-analysis / imputation was applied.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	No indications of selective reporting. All outcomes recorded in www.clinicaltrials.gov were reported (NCT01801150).
Other bias	Low risk	No indications of other bias.

Mokhlesi 2016

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	High risk	Not reported. “randomized in a 2:1 ratio” (Conference abstract, Clinical trials registry). Data analysed by treated/ untreated not by randomised group due to two participants randomised to sham CPAP were actually treated with active CPAP. Statistically significant difference in baseline characteristics for diabetes diagnosis (year)
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	Clinicaltrials.gov reports single blind (participant) but no other details were reported. Masking for participants was attempted with sham treatment.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High risk	We assume that staff that scored AHI were not blinded since “polysomnography data were analysed for every night in the laboratory, there was no ambiguity whatsoever regarding participants receiving active versus inactive treatment”. Consequently, we assumed a high risk of bias for polysomnography measures (e.g. AHI).
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	Not reported, but we assume a low risk of bias for laboratory assessments (e.g. HbA1c).
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	High risk	3 non-completers due to protocol violations (CPAP n=2, sham CPAP n=1). Per protocol analyses because 2 participants assigned to sham CPAP received therapeutic treatment and were analysed/reported in the CPAP group.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	High risk	3 non-completers due to protocol violations (CPAP n=2, sham CPAP n=1). Per protocol analyses because 2 participants assigned to sham CPAP received therapeutic treatment and were analysed/reported in the CPAP group.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Outcomes from clinicaltrials.gov reported in at least one of the 2 published papers with results.
Other bias	High risk	Discrepancies across publications for the number of randomized patients. No definition of OSA.

Shaw 2016

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	'A computer-generated randomization schedule was produced separately for each study site'
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	'sealed, sequentially numbered envelopes were generated, allocating eligible subjects to one of the two treatment groups'
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open label study. Participants and clinical staff were not masked to the allocation
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High risk	Clinical staff were not masked; and quality of life assessments might be influenced. 'laboratory personnel and the sleep study scorer were masked.' We assume a low risk of bias for sleep scores.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	'laboratory personnel and the sleep study scorer were masked.' We assume a low risk of bias for laboratory assessments (HbA1c).
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Low risk	32 of 151 patients in the CPAP-group and 10 of 147 patients in the usual care-group were lost to follow-up. All patients were included in the intention-to-treat-analysis / imputation was applied (last observation carried forward).
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Low risk	32 of 151 patients in the CPAP-group and 10 of 147 patients in the usual care-group were lost to follow-up. All patients were included in the intention-to-treat-analysis / imputation was applied (last observation carried forward).
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Additional outcomes reported in paper not included in the clinicaltrials.gov record (e.g. glycaemic control, quality of life) However, outcomes were not omitted and there was no evidence of selectively presenting significant findings.
Other bias	High risk	28% of the 416 randomised participants were excluded from the ITT analysis after a central review of participants' revised eligibility criteria ("AHI was determined at study sites using ApneaLink. However, because of variability in the definitions of AHI across the clinical sites, all records were subsequently reviewed by a single central scorer. The study entry was then based on an ODI of more than 15 events per hour. As a result, data from 118 participants were withdrawn (PAP group = 56; usual care group = 62), and 298 participants were analyzed"). Furthermore, this resulted in fewer participants than were required by the sample size calculation (i.e., 197 per group).

West 2007

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	'Randomisation was by means of a balanced computer programme (MINIM version 1.5, Evans S).'
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Method of concealing allocation was not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Double-blind study. 'The nurses involved in the randomisation, CPAP initiation and ongoing CPAP care were separate to the study investigators.'
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Unclear risk	Insufficient information to judge how/who measured subjective outcomes and whether they were blinded (e.g., Quality of Life Index).
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	Method of blinding outcome assessment was not reported, however, for laboratory assessments (HbA1c) we assume risk of detection bias to be low.
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Unclear risk	Completion data on 40/42 participants were available, reasons for withdrawal were reported. In addition, 'One patient randomised to therapeutic CPAP had a defective machine which delivered 7 minimal pressure, so his data were therefore analysed with the placebo group.'
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Unclear risk	Completion data on 40/42 participants were available, reasons for withdrawal were reported. In addition, 'One patient randomised to therapeutic CPAP had a defective machine which delivered 7 minimal pressure, so his data were therefore analysed with the placebo group.'
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	No trial protocol or online trial record was available to verify that pre-planned outcomes were all reported.
Other bias	Low risk	No indications of other bias.

West 2018a

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	'computer-derived treatment allocation (Sealed Envelope; www.sealedenvelope.com) with minimisation for office blood pressure, OSA severity, glycated haemoglobin (HbA1c) and visual acuity severity'
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Central telephone service
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open label study. Blinding not possible.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High risk	Open label study. Blinding not possible.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	Open label study. Ophthalmological measurements were completed by trained individuals blind to the patient's study group. We assume a low risk of bias for laboratory assessments (HbA1c).
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Low risk	Seven of 64 patients in the CPAP-group and seven of 67 in the control group were lost to follow-up. All patients were included in the intention-to-treat-analysis
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Low risk	Seven of 64 patients in the CPAP-group and seven of 67 in the control group were lost to follow-up. All patients were included in the intention-to-treat-analysis
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Additional outcomes reported in paper not included in the ISRCTN record (e.g. AHI, quality of life) However, outcomes were not omitted and there was no evidence of selectively presenting significant findings.
Other bias	Low risk	No indications of other bias.

Bijlagen / Appendices for comorbidity 2: atrial fibrillation

Appendix 2.1 Search strategies
Appendix 2.2 Study flow
Appendix 2.3 Excluded studies
Appendix 2.4 Evidence Tables
Appendix 2.5 GRADE Summary of Findings Tables
Appendix 2.6 Risk of bias assessments of included studies

Appendix 2.1. Search strategies

Atrial fibrillation

Search date: 14 December 2018

MEDLINE (via Ovid)

#	Searches	Results
1	exp Sleep Apnea Syndromes/ or Snoring/	33145
2	((sleep adj3 (apnea or apnoea or hypopnea or hypopnoea)) or (upper adj airway adj resistance) or (sleep adj disordered adj breathing) or snore or snoring).ti,ab,kf,ot.	38314
3	1 or 2	44395
4	exp "Diabetes Mellitus"/ or exp "Insulin Resistance"/ or exp "Glucose Intolerance"/ or exp "Diabetic Ketoacidosis"/ or exp "Diabetes Complications"/	446838
5	((impaired adj glucos$ adj toleranc$) or (glucos$ adj intoleranc$) or (insulin adj resistan$) or MODY or NIDDM or T2DM or IDDM or T1DM or T1D or (non-insulin$ adj depend$) or (noninsulin$ adj depend$) or noninsulin?depend$ or non-insulin?depend$ or diabet$ or (insulin* defic* adj2 absolut*) or (metabolic adj syndrome)).ti,ab,kf,ot.	636793
6	4 or 5	696484
7	3 and 6	4006
8	exp "Mandibular Advancement"/ or exp "Continuous Positive Airway Pressure"/	7754
9	((oral adj appliance*) or (Mandibular adj (Advancement or repositioning or positioning) adj (Device* or splint* or appliance*)) or dental device* or cpap or "Continuous positive airway pressure").ti,ab,kf,ot.	12022
10	8 or 9	14953
11	7 and 10	556
12	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or drug therapy.fs. or (randomized or randomised or placebo or randomly or trial or groups).ab.) not (exp animals/ not humans/)	3762870
13	11 and 12	174
14	exp hypertension/ or exp blood pressure/ or (hypertens$ or (blood adj pressure) or bloodpressure).tw.	731686
15	exp Cardiovascular Diseases/ or (cardiovascular or cvd or myocardial infarct* or "angina pectoris" or "angor pectoris" or (coronary adj2 disease*) or "acute coronary syndrom*").tw.	2463931
16	Atrial Fibrillation/ or (((atrial or auricular* or atrium) adj3 fibrillat*) or ((cardiac or atrial) adj (arrhythmi* or dysrhythmia*))).tw.	86724
17	3 and 10 and 12 and 16	55

Embase.com: line 15 = atrial fibrillation

No.	Query	Results
#15	#14 AND [embase]/lim	90
#14	#6 AND #13	93
#13	'atrial fibrillation'/exp OR 'atrial fibrillation' OR (((atrial OR auricular* OR atrium) NEAR/3 fibrillat*):ti,ab,kw) OR (((cardiac OR atrial) NEAR/1 (arrhythmi* OR dysrhythmia*)):ti,ab,kw)	170371
#12	#11 AND [embase]/lim	912
#11	#6 AND #10	942
#10	'cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular disease' OR (((cardiovascular:ti,ab,kw OR cvd:ti,ab,kw OR myocardial:ti,ab,kw) AND infarct*:ti,ab,kw OR 'angina pectoris':ti,ab,kw OR 'angor pectoris':ti,ab,kw OR ((coronary NEAR/2 disease*):ti,ab,kw) OR 'acute coronary':ti,ab,kw) AND syndrom*:ti,ab,kw)	4079031
#9	#8 AND [embase]/lim	642
#8	#6 AND #7	660
#7	'hypertension'/exp OR 'hypertension' OR 'blood pressure'/exp OR 'blood pressure' OR hypertens*:ti,ab,kw OR ((blood NEAR/1 pressure):ti,ab,kw) OR bloodpressure:ti,ab,kw	1353051
#6	#1 AND #2 AND #5	3119
#5	#3 NOT #4	3418448
#4	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab OR 'randomly assigned':ti,ab) OR ('cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab OR 'control group':ti,ab OR 'control groups':ti,ab)) OR ('case control*':ti,ab AND random*:ti,ab NOT ('randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab)) OR ('systematic review':ti NOT (trial:ti OR study:ti)) OR (nonrandom*:ti,ab NOT random*:ti,ab) OR 'random field*':ti,ab OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti) OR ('we searched':ab AND (review:ti OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti OR rats:ti OR mouse:ti OR mice:ti OR swine:ti OR porcine:ti OR murine:ti OR sheep:ti OR lambs:ti OR pigs:ti OR piglets:ti OR rabbit:ti OR rabbits:ti OR cat:ti OR cats:ti OR dog:ti OR dogs:ti OR cattle:ti OR bovine:ti OR monkey:ti OR monkeys:ti OR trout:ti OR marmoset*:ti) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))	3104777
#3	(random*:ti,ab OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab OR compare:ti OR compared:ti OR comparison:ti OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab) OR crossover:ti,ab OR 'cross over':ti,ab OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab) OR assigned:ti,ab OR allocated:ti,ab OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab) OR volunteer:ti,ab OR volunteers:ti,ab OR 'human experiment'/de OR trial:ti) NOT 'randomized controlled trial'/de	3868712

#2	'orthodontic device'/exp OR 'dental device'/exp OR 'sleep apnea device'/exp OR 'cpap device'/exp OR 'positive end expiratory pressure'/exp OR ((oral NEAR/1 appliance*):ti,ab,kw) OR ((mandibular NEXT/3 (device* OR splint* OR appliance*)):ti,ab,kw) OR 'dental device*':ti,ab,kw OR klearway:ti,ab,kw OR (('sleep apn?ea' NEAR/2 (appliance OR 'mouth guard')):ti,ab,kw) OR 'oral airway dilator':ti,ab,kw OR silensor:ti,ab,kw OR 'snoring mouthpiece':ti,ab,kw OR somnodent:ti,ab,kw OR somnoguard:ti,ab,kw OR 'thornton adjustable positioner':ti,ab,kw OR (('positive pressure' NEAR/1 (breathing OR ventilation OR respiration)):ti,ab,kw) OR 'continuous positive airway pressure':ti,ab,kw OR cpap:ti,ab,kw OR cppv:ti,ab,kw OR ((hyperbaric NEAR/1 (respiration OR ventilation)):ti,ab,kw) OR peep:ti,ab,kw OR 'positive endexpiratory pressure breathing':ti,ab,kw	189288
#1	'snoring'/exp OR 'snoring' OR 'sleep disordered breathing'/exp OR 'sleep disordered breathing' OR ((sleep NEAR/3 (apnea OR apnoea OR hypopnea OR hypopnoea)):ti,ab,kw) OR (('upper airway' NEAR/1 resistance):ti,ab,kw) OR (('sleep disordered' NEAR/1 breathing):ti,ab,kw) OR snore:ti,ab,kw OR snoring:ti,ab,kw	78387

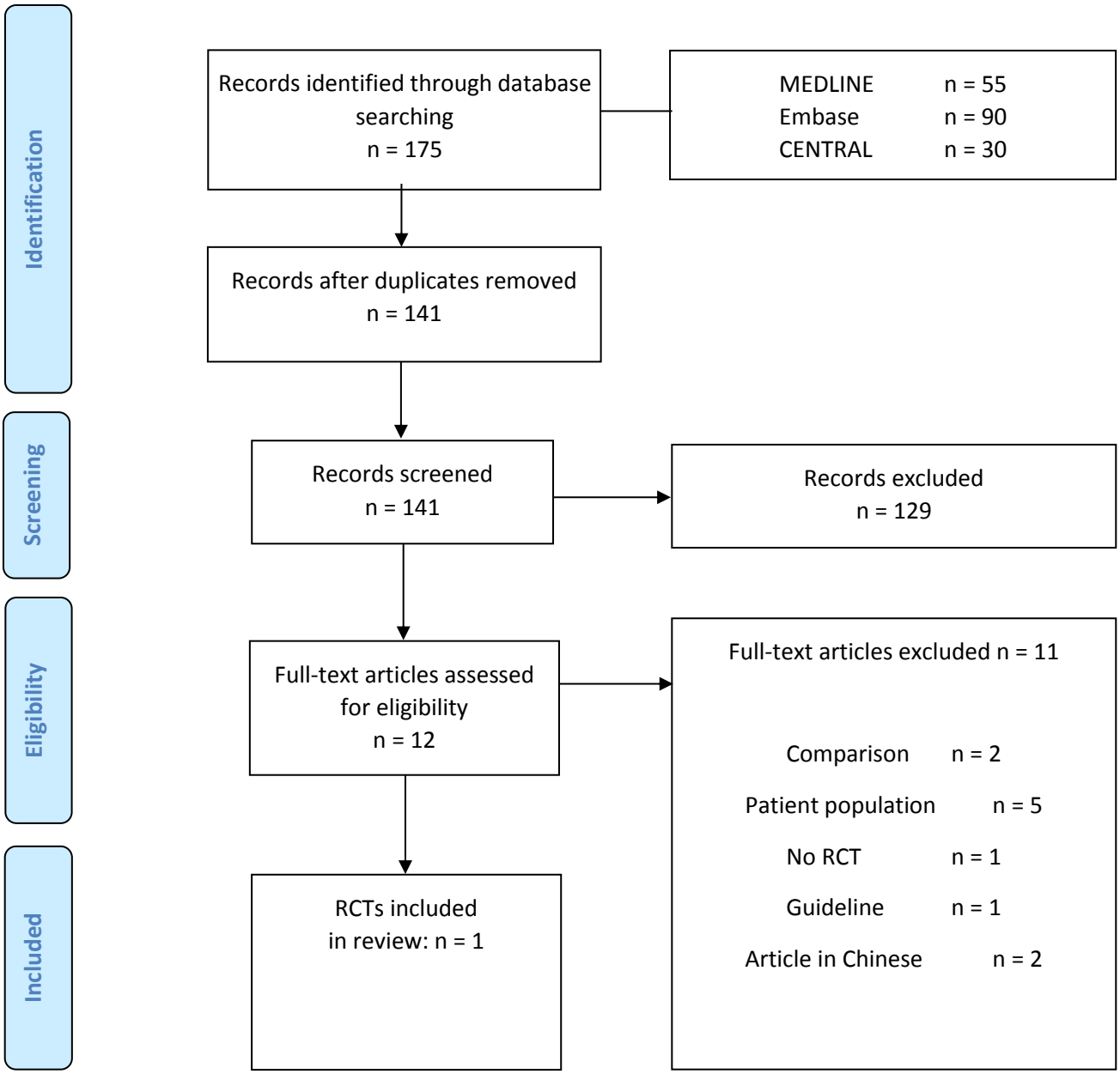
The Cochrane Library: line 22 = atrial fibrillation

#1	MESH DESCRIPTOR Mandibular Advancement EXPLODE ALL TREES	158
#2	MESH DESCRIPTOR Continuous Positive Airway Pressure EXPLODE ALL TREES	920
#3	((oral adj appliance*) or (Mandibular adj (Advancement or repositioning or positioning) adj (Device* or splint* or appliance*)) or dental device* or Klearway OR (sleep-apn?ea adj2 (applianceor mouth-guard)) OR "oral airway dilator" OR Silensor OR "snoring mouthpiece" OR SomnoDent OR SomnoGuard OR "Thornton Adjustable Positioner" or (positive-pressure adj (breathing or ventilation or respiration)) or "continuous positive airway pressure" or CPAP or cppv or (hyperbaric adj (respiration or ventilation)) or PEEP or "positive endexpiratory pressure breathing"):ti,ab,ky	7106
#4	#1 OR #2 OR #3	7154
#5	MESH DESCRIPTOR Sleep Apnea Syndromes EXPLODE ALL TREES	2121
#6	MESH DESCRIPTOR Snoring EXPLODE ALL TREES	186
#7	((sleep adj3 (apnea or apnoea or hypopnea or hypopnoea)) or (upper adj airway adj resistance) or (sleep adj disordered adj breathing) or snore or snoring):ti,ab,ky	5653
#8	#5 OR #6 OR #7	5678
#9	#4 AND #8	2471
#10	MESH DESCRIPTOR Hypertension EXPLODE ALL TREES	16371
#11	MESH DESCRIPTOR Blood Pressure EXPLODE ALL TREES	26294
#12	((hypertens* or (blood NEAR/1 pressure) or bloodpressure)):TI,AB,KY	49119
#13	#10 OR #11 OR #12	65660
#14	#9 AND #13	315
#15	MESH DESCRIPTOR Atrial Fibrillation EXPLODE ALL TREES	3789
#16	((((atrial or auricular* or atrium) adj3 fibrillat*) or ((cardiac or atrial) adj (arrhythmi* or dysrhythmia*)))):TI,AB,KY	10441
#17	#15 OR #16	10441
#18	#9 AND #17	30
#19	MESH DESCRIPTOR Cardiovascular Diseases EXPLODE ALL TREES	93351

#20	((cardiovascular or cvd or myocardial infarct* or "angina pectoris" or "angor pectoris" or (coronary adj2 disease*) or "acute coronary syndrom*")):TI,AB,KY	83102
#21	#19 OR #20	139173
#22	#9 AND #17	30

Appendix 2.2. Study flow

Study flow of the selection of RCTs regarding the effect of treatment with CPAP or MRA on AF-specific outcomes in patients with OSA and atrial fibrillation (AF)



Appendix 2.3. Excluded studies

Excluded studies regarding the effect of treatment with CPAP or MRA on AF-specific outcomes in patients with OSA and atrial fibrillation (AF) (n=11)

Reference	Reason for exclusion
Chang 2015	Not an RCT: retrospective cohort of participants with AF examining predictors of ischemic stroke, including OSA
Craig 2009	RCT of OSA without any specific co-morbidity; only 2% of participants had AF
Dediu 2018	Non-randomised controlled trial including participants with OSA and cardiac arrhythmia receiving CPAP with pharmacological therapy versus pharmacological therapy
Dediu 2015	Non-randomised controlled trial including participants with OSA and cardiac arrhythmia receiving CPAP with pharmacological therapy versus pharmacological therapy (this is likely to be a report of the first 36 patients of Dediu 2018)
Epstein 2008	Not an RCT: Guideline
Liu 2015	Article in Chinese
Rossi 2012a	RCT of OSA without any specific co-morbidity; only one participant had AF (ISRCTN 93153804)
Rossi 2012b	RCT of OSA without any specific co-morbidity; only one participant had AF (same study as Rossi 2012a) (ISRCTN 93153804)
Schlatzer 2016	RCT of OSA without any specific co-morbidity; 13 participants (4%) had AF (ISRCTN04353156)
Schroll 2014	RCT of OSA with chronic heart failure, 27% had AF (ISRCTN04353156)
Zhang 2013	Article in Chinese

Appendix 2.4. Evidence Tables

RCTs regarding the effect of treatment with CPAP on AF-specific outcomes in patients with OSA who have undergone ablation therapy for atrial fibrillation (AF) (n=1)

Caples 2018 - The impact of continuous positive airway pressure treatment on the recurrence of atrial fibrillation post cardioversion: a randomized controlled trial	
Methods	
Design	Randomized controlled trial, single centre, open label, parallel assignment (NCT00263757)
Source of funding and competing interests	*Grant Support*: NIH grant RC1-HL099534 *Disclosures*: Dr. Mansukhani is the principal investigator on a research grant funded by ResMed™ Foundation evaluating the effects of adaptive servoventilation treatment of central apnea syndromes on healthcare utilization that is not relevant to the current work. Dr. Mansukhani is the recipient of a benefactor-sponsored career development award at Mayo Clinic. Dr. Somers is supported by research grants from the National Institutes of Health (HL65176) and Philips Respironics Foundation (gift to Mayo Foundation). Dr. Somers is a Consultant for Respicardia, ResMed, U-Health, GlaxoSmithKline, Itamar and Bayer. He is an investigator on the SERVE-HF Steering Committee and is working with Mayo Health Solutions and their industry partners on intellectual property related to sleep and cardiovascular disease. Dr. Caples and Dr. Friedman have no conflicts of interest to disclose.
Setting	Sleep center, Mayo Clinic, USA. Clinic setting for follow up, otherwise home use of the CPAP
Sample size	25
Recruitment period	Not reported. Trial registration states official start date being October 2009 with primary completion/study completion May 2012.
Follow-up	≤1 year or until AF recurrence
Patient characteristics	
Inclusion criteria	≥18 years of age with AF who recently underwent DCCV (electrical or chemical) to sinus rhythm within the last 30 days (note trial registry states within the last 2 weeks), documented by 12-lead electrocardiogram, >2 episodes symptomatic AF in previous 6 months.
Exclusion criteria	Moderate to severe pulmonary disease (e.g. asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis), moderate to severe cardiac valvular disease, congestive heart failure (LVEF<40%), previous diagnosis of sleep apnea or PAP treatment, neuromuscular disease or residual neurologic impairment following stroke (CVA or TIA) or diaphragmatic paralysis, previous pulmonary vein ablation procedure, pacemaker in situ, uncontrolled hypertension (despite use of ≥3 antihypertensive medications), sleepiness defined as an ESS score >10.

	Additional exclusion criteria on the trial registry: Post cardiac surgery AF, congenital heart disease, renal disease (Scr>2.5), excessive ethanol use (>2 drinks/day), anatomically fixed nasal obstruction (severe septal deviation, uncontrolled rhinitis), history of motor vehicle or occupational accident related to sleepiness. ESS score >18 (out of maximum 24).
Absence of sleepiness	Excludes those with an ESS score >10
OSA definitions	Laboratory split night polysomnography. At least 2hrs of diagnostic study. AHI≥5/hr Apnea: a decrease in oronasal thermistor or alternate sensor amplitude by ≥90% from baseline for ≥10 seconds Hypopneas: decrease in nasal pressure transducer or alternate sensor signal by ≥30% from baseline for ≥10 seconds with a ≥4% oxygen desaturation from pre-event baseline Second half of the night: therapeutic titration. See intervention below.
Patient & disease characteristics	CPAP n=12, No CPAP n=13. Mean (SD) unless otherwise stated. Age, years: 63.5 (7.9) vs. 64.6 (10.1) Male No. (%): 7 (58) vs. 7 (54) BMI, kg/m^2: 36.0 (8.4) vs. 35.8 (7.0) LVEF, %: 58.1 (7.5) vs. 57.3 (7.1) Left atrial volume index, ml/m^2: 40.6 (6.8) vs. 35.6 (6.5) AHI, events per hour: 30.3 (19.5) vs. 29.8 (21) AHI range, events per hour: 10.0-60.8 vs. 13.1-71.7 Obstructive apnea index, events per hour: 13.7 (16.1) vs. 13.8 (16.0) Central apnea index, events per hour: 0.8 (2.3) vs. 0.6 (2.3) Minimum SpO_2, %: 80.2 (8.1) vs. 80.1 (8.2) Time with SpO_2 >90%, %: 90.1 (14.2) vs. 90.2 (14.1) Baseline ESS score: 4.8 (2.1) vs. 7.3 (3.3), p=0.04 Baseline FOSQ score: 19.1 (0.7) vs. 17.6 (1.6), p=0.01 All patients had predominant OSA: 31% mild, 31% moderate and 38% severe vs. 25% mild, 42% moderate, 33% severe All patients in the PAP arm received CPAP. Mean pressure 8.0cm water pressure (range 6.0-10.0). 3 months follow up mean CPAP use was 6hrs 16 mins (60.1% of nights >4hrs), 12 months follow up 6 hours 11 mins (71.8% of nights>4hrs)
Interventions	
Intervention group	PAP therapy. A single device (Resmed™ VPAP Adapt SV), which could be programmed in either mode (CPAP mainly for obstructive events, adaptive servoventilation for primarily central and/or CPAP emergent central events), was provided to patients randomized to PAP therapy at the settings determined during the in-laboratory titration. A

	trained polysomnogram technologist fitted the patients with a preferred interface and provided instructions on the device, the heated humidifier and to use the device every night, all night.
Control group	Usual cardiovascular care including structured risk factor modification
Results	
Recurrence of AF	Number of recurrences whilst on treatment: 3/12 vs. 3/13; RR 1.08 (95% CI 0.27 to 4.37); RD= 0.02 (95% CI -0.32 to 0.35) Mean (SD) number of days to recurrence whilst on treatment in patients with AF recurrence: 129 (166.5) vs.109.3 (73.2)
AF burden	Not assessed
Occurrence of ischaemic stroke	Not assessed
Overall Mortality	Not assessed
MACE	Not assessed
Reduction or change in AF medication	Not assessed
EHRA symptom classification for AF	Not assessed
Left ventricular function / heart failure	Not assessed. LVEF % only reported at baseline.
Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Not assessed
Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed
CPAP-use	Mean PAP use • 6 h and 16 min (60.1% of nights >4 h) at 3 month follow-up • 6 h and 11 min (71.8% of nights >4 h) at 12 month follow-up
Adverse effects	'No serious adverse events necessitating withdrawal of any patients from the trial'. Although 1 in CPAP and 2 in Non-CPAP had interim hospitalization. Adverse events: 1/12 (chest pain at night/ awakens from sleep) vs. 3/13 (worsening breathlessness during the day n=2, worsening breathlessness/gasping awaken from sleep n=1, chest pain at night/ awakens from sleep n=1)
Limitations and other comments	
Limitations	Small sample size, unbalance baseline characteristics (ESS and FOSQ scores), high number lost-to-follow up, High risk of bias for blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessor, incomplete outcome data; Unclear risk of bias for allocation concealment, high risk of other bias (missing asymptomatic AF, no measurement of baseline medication/ medication changes during the trial, different exclusion criteria).

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure; FOSQ= Functional Outcome of Sleep Questionnaire; LVEF=left ventricular ejection fraction; CVA=cerebrovascular accident; TIA=transient ischemic attack

Appendix 2.5. GRADE Summary of Findings Tables

CPAP compared to no CPAP for preventing recurrences in people with OSA who have undergone cardioversion

Reference: Caples 2018

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CPAP	no CPAP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Recurrence of fibrillation (follow up: 1 year)												
1	randomised trials	very serious [a]	not serious	not serious	very serious [b]	none	3/12 vs. 3/13; RR 1.08 (95% CI 0.27 to 4.37); RD= 0.02 (95% CI -0.32 to 0.35)				⨁◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
Adverse effects (follow up: 1 year)												
1	randomised trials	very serious [a]	not serious	not serious	very serious [b]	none	No serious adverse events reported. 1 in CPAP and 2 in Non-CPAP had interim hospitalisation. 1/12 (chest pain at night/ awakens from sleep) vs. 3/13 (worsening breathlessness during the day n=2, worsening breathlessness/gasping awaken from sleep n=1, chest pain at night/ awakens from sleep n=1)				⨁◯◯◯ VERY LOW	IMPORTANT
AF burden, Occurrence of ischaemic stroke, Overall mortality, MACE, Reduction or change in AF medication, EHRA symptom classification for AF, Left ventricular function / heart failure - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

CI: Confidence interval

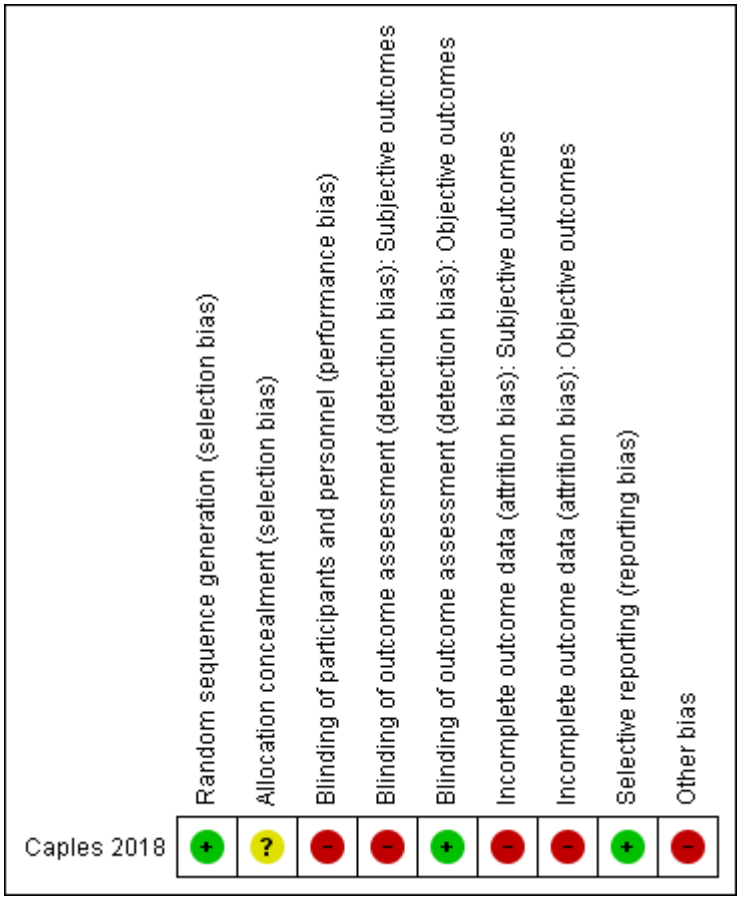
Explanations

a. High risk of bias for blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessor, incomplete outcome data and for other bias; unclear risk of bias for allocation concealment

b. Very small sample size. OIS not reached. Confidence interval includes appreciable benefit, no effect and appreciable harm

Appendix 2.6. Overview of the risk of bias in included studies

Results of the risk of bias assessments for the included RCT regarding the effect of treatment with CPAP on recurrence of atrial fibrillation in OSA patients who had undergone ablation therapy



Caples 2018

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low	Patients were randomized with the use of a computer program that stratified by gender and age.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High	Open label study. Blinding not possible.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High	Open label study. Blinding not possible.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low	Open label study. Blinding not possible but we consider objective outcomes to be at low risk of bias.
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	High	PAP group –5 lost to follow up or withdrew (5/13 total) and in control group –2 withdrew to receive PAP, 2 lost to follow up, 1 developed ESS>11 and was excluded from further observation and offered PAP (5/12 total). Sample size power calculation not met on recruitment (90 per arm)
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	High	PAP group –5 lost to follow up or withdrew and in control group –2 withdrew to receive PAP, 2 lost to follow up, 1 developed ESS>11 and was excluded from further observation and offered PAP. Sample size power calculation not met on recruitment (90 per arm)
Selective reporting (reporting bias)	Low	All outcomes described in trial registration are reported.
Other bias	High	AF was only picked up on ECG in clinic so asymptomatic AF may have been missed. No measurement/ account for medication and medication changes during the trial. ESS exclusion criteria different from trial registry and paper publication (ESS score >18 vs ESS score >10). Baseline ESS and FOSQ scores were statistically different between the two groups (higher in control group and higher in CPAP group respectively).

Bijlagen / Appendices for comorbidity 3: hypertension

Appendix 3.1 Search strategies
Appendix 3.2 Study flow
Appendix 3.3 Excluded studies
Appendix 3.4 Evidence Tables
Appendix 3.5 GRADE Summary of Findings Tables
Appendix 3.6 Risk of bias assessments of included studies

Appendix 3.1. Search strategies

Hypertension

Search date: 14 December 2018

MEDLINE (via Ovid)

#	Searches	Results
1	exp Sleep Apnea Syndromes/ or Snoring/	33145
2	((sleep adj3 (apnea or apnoea or hypopnea or hypopnoea)) or (upper adj airway adj resistance) or (sleep adj disordered adj breathing) or snore or snoring).ti,ab,kf,ot.	38314
3	1 or 2	44395
4	exp "Diabetes Mellitus"/ or exp "Insulin Resistance"/ or exp "Glucose Intolerance"/ or exp "Diabetic Ketoacidosis"/ or exp "Diabetes Complications"/	446838
5	((impaired adj glucos$ adj toleranc$) or (glucos$ adj intoleranc$) or (insulin adj resistan$) or MODY or NIDDM or T2DM or IDDM or T1DM or T1D or (non-insulin$ adj depend$) or (noninsulin$ adj depend$) or noninsulin?depend$ or non-insulin?depend$ or diabet$ or (insulin* defic* adj2 absolut*) or (metabolic adj syndrome)).ti,ab,kf,ot.	636793
6	4 or 5	696484
7	3 and 6	4006
8	exp "Mandibular Advancement"/ or exp "Continuous Positive Airway Pressure"/	7754
9	((oral adj appliance*) or (Mandibular adj (Advancement or repositioning or positioning) adj (Device* or splint* or appliance*)) or dental device* or cpap or "Continuous positive airway pressure").ti,ab,kf,ot.	12022
10	8 or 9	14953
11	7 and 10	556
12	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or drug therapy.fs. or (randomized or randomised or placebo or randomly or trial or groups).ab.) not (exp animals/ not humans/)	3762870
13	11 and 12	174
14	exp hypertension/ or exp blood pressure/ or (hypertens$ or (blood adj pressure) or bloodpressure).tw.	731686
15	exp Cardiovascular Diseases/ or (cardiovascular or cvd or myocardial infarct* or "angina pectoris" or "angor pectoris" or (coronary adj2 disease*) or "acute coronary syndrom*").tw.	2463931
16	Atrial Fibrillation/ or (((atrial or auricular* or atrium) adj3 fibrillat*) or ((cardiac or atrial) adj (arrhythmi* or dysrhythmia*))).tw.	86724
17	3 and 10 and 12 and 14	468

Embase.com: line 9 = hypertension

No.	Query	Results
#15	#14 AND [embase]/lim	90
#14	#6 AND #13	93
#13	'atrial fibrillation'/exp OR 'atrial fibrillation' OR (((atrial OR auricular* OR atrium) NEAR/3 fibrillat*):ti,ab,kw) OR (((cardiac OR atrial) NEAR/1 (arrhythmi* OR dysrhythmia*)):ti,ab,kw)	170371
#12	#11 AND [embase]/lim	912
#11	#6 AND #10	942
#10	'cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular disease' OR (((cardiovascular:ti,ab,kw OR cvd:ti,ab,kw OR myocardial:ti,ab,kw) AND infarct*:ti,ab,kw OR 'angina pectoris':ti,ab,kw OR 'angor pectoris':ti,ab,kw OR ((coronary NEAR/2 disease*):ti,ab,kw) OR 'acute coronary':ti,ab,kw) AND syndrom*:ti,ab,kw)	4079031
#9	#8 AND [embase]/lim	642
#8	#6 AND #7	660
#7	'hypertension'/exp OR 'hypertension' OR 'blood pressure'/exp OR 'blood pressure' OR hypertens*:ti,ab,kw OR ((blood NEAR/1 pressure):ti,ab,kw) OR bloodpressure:ti,ab,kw	1353051
#6	#1 AND #2 AND #5	3119
#5	#3 NOT #4	3418448
#4	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab OR 'randomly assigned':ti,ab) OR ('cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab OR 'control group':ti,ab OR 'control groups':ti,ab)) OR ('case control*':ti,ab AND random*:ti,ab NOT ('randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab)) OR ('systematic review':ti NOT (trial:ti OR study:ti)) OR (nonrandom*:ti,ab NOT random*:ti,ab) OR 'random field*':ti,ab OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti) OR ('we searched':ab AND (review:ti OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti OR rats:ti OR mouse:ti OR mice:ti OR swine:ti OR porcine:ti OR murine:ti OR sheep:ti OR lambs:ti OR pigs:ti OR piglets:ti OR rabbit:ti OR rabbits:ti OR cat:ti OR cats:ti OR dog:ti OR dogs:ti OR cattle:ti OR bovine:ti OR monkey:ti OR monkeys:ti OR trout:ti OR marmoset*:ti) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))	3104777
#3	(random*:ti,ab OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab OR compare:ti OR compared:ti OR comparison:ti OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab) OR crossover:ti,ab OR 'cross over':ti,ab OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab) OR assigned:ti,ab OR allocated:ti,ab OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab) OR volunteer:ti,ab OR volunteers:ti,ab OR 'human experiment'/de OR trial:ti) NOT 'randomized controlled trial'/de	3868712

#2	'orthodontic device'/exp OR 'dental device'/exp OR 'sleep apnea device'/exp OR 'cpap device'/exp OR 'positive end expiratory pressure'/exp OR ((oral NEAR/1 appliance*):ti,ab,kw) OR ((mandibular NEXT/3 (device* OR splint* OR appliance*)):ti,ab,kw) OR 'dental device*':ti,ab,kw OR klearway:ti,ab,kw OR (('sleep apn?ea' NEAR/2 (appliance OR 'mouth guard')):ti,ab,kw) OR 'oral airway dilator':ti,ab,kw OR silensor:ti,ab,kw OR 'snoring mouthpiece':ti,ab,kw OR somnodent:ti,ab,kw OR somnoguard:ti,ab,kw OR 'thornton adjustable positioner':ti,ab,kw OR (('positive pressure' NEAR/1 (breathing OR ventilation OR respiration)):ti,ab,kw) OR 'continuous positive airway pressure':ti,ab,kw OR cpap:ti,ab,kw OR cppv:ti,ab,kw OR ((hyperbaric NEAR/1 (respiration OR ventilation)):ti,ab,kw) OR peep:ti,ab,kw OR 'positive endexpiratory pressure breathing':ti,ab,kw	189288
#1	'snoring'/exp OR 'snoring' OR 'sleep disordered breathing'/exp OR 'sleep disordered breathing' OR ((sleep NEAR/3 (apnea OR apnoea OR hypopnea OR hypopnoea)):ti,ab,kw) OR (('upper airway' NEAR/1 resistance):ti,ab,kw) OR (('sleep disordered' NEAR/1 breathing):ti,ab,kw) OR snore:ti,ab,kw OR snoring:ti,ab,kw	78387

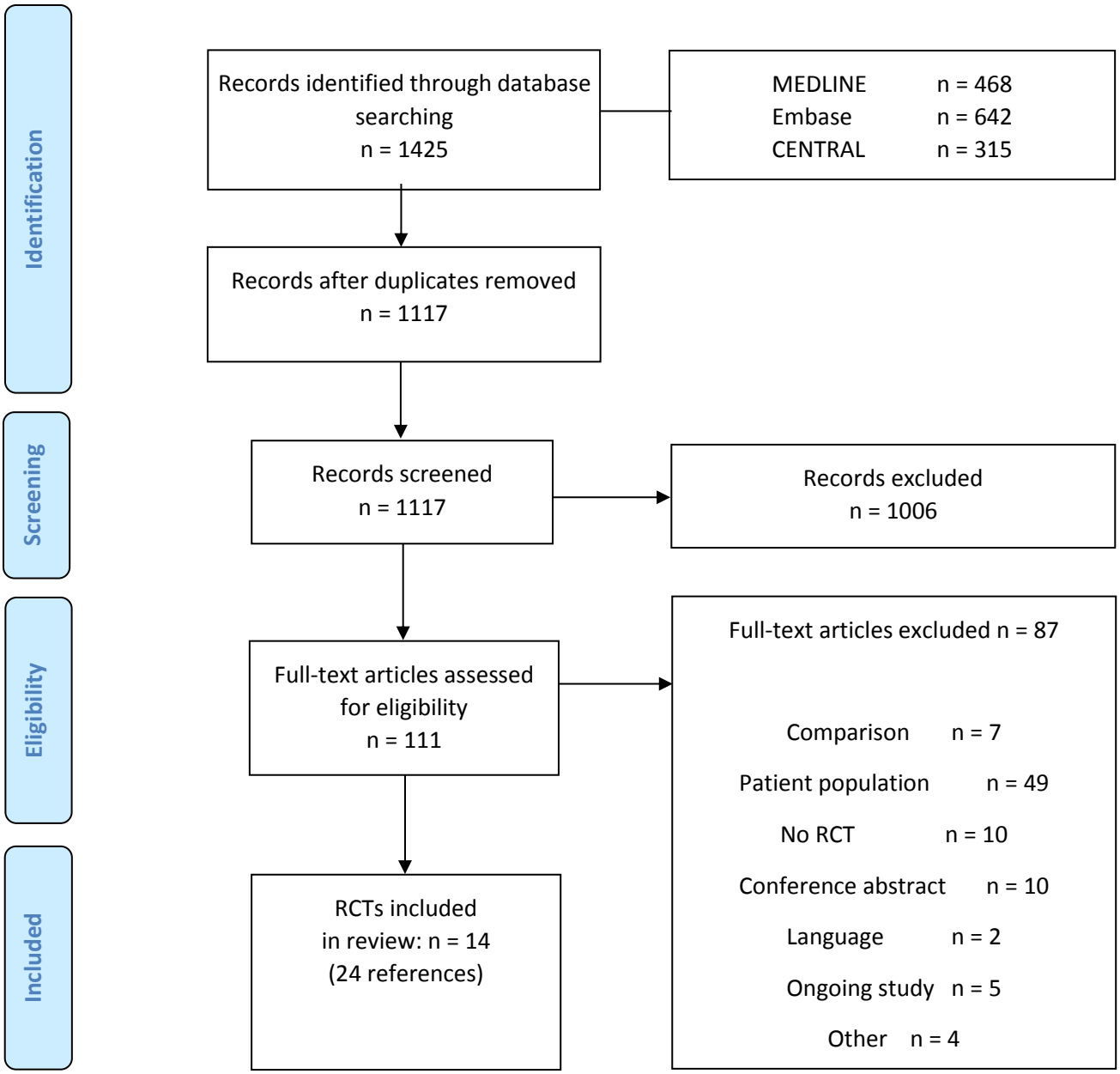
The Cochrane Library: line 14 = hypertension

#1	MESH DESCRIPTOR Mandibular Advancement EXPLODE ALL TREES	158
#2	MESH DESCRIPTOR Continuous Positive Airway Pressure EXPLODE ALL TREES	920
#3	((oral adj appliance*) or (Mandibular adj (Advancement or repositioning or positioning) adj (Device* or splint* or appliance*)) or dental device* or Klearway OR (sleep-apn?ea adj2 (applianceor mouth-guard)) OR "oral airway dilator" OR Silensor OR "snoring mouthpiece" OR SomnoDent OR SomnoGuard OR "Thornton Adjustable Positioner" or (positive-pressure adj (breathing or ventilation or respiration)) or "continuous positive airway pressure" or CPAP or cppv or (hyperbaric adj (respiration or ventilation)) or PEEP or "positive endexpiratory pressure breathing"):ti,ab,ky	7106
#4	#1 OR #2 OR #3	7154
#5	MESH DESCRIPTOR Sleep Apnea Syndromes EXPLODE ALL TREES	2121
#6	MESH DESCRIPTOR Snoring EXPLODE ALL TREES	186
#7	((sleep adj3 (apnea or apnoea or hypopnea or hypopnoea)) or (upper adj airway adj resistance) or (sleep adj disordered adj breathing) or snore or snoring):ti,ab,ky	5653
#8	#5 OR #6 OR #7	5678
#9	#4 AND #8	2471
#10	MESH DESCRIPTOR Hypertension EXPLODE ALL TREES	16371
#11	MESH DESCRIPTOR Blood Pressure EXPLODE ALL TREES	26294
#12	((hypertens* or (blood NEAR/1 pressure) or bloodpressure)):TI,AB,KY	49119
#13	#10 OR #11 OR #12	65660
#14	#9 AND #13	315
#15	MESH DESCRIPTOR Atrial Fibrillation EXPLODE ALL TREES	3789
#16	((((atrial or auricular* or atrium) adj3 fibrillat*) or ((cardiac or atrial) adj (arrhythmi* or dysrhythmia*)))):TI,AB,KY	10441
#17	#15 OR #16	10441
#18	#9 AND #17	30
#19	MESH DESCRIPTOR Cardiovascular Diseases EXPLODE ALL TREES	93351

#20	((cardiovascular or cvd or myocardial infarct* or "angina pectoris" or "angor pectoris" or (coronary adj2 disease*) or "acute coronary syndrom*")):TI,AB,KY	83102
#21	#19 OR #20	139173
#22	#9 AND #17	30

Appendix 3.2. Study flow

Study flow of the selection of RCTs regarding the effect of treatment with CPAP or MRA on hypertension-related outcomes in patients with OSA and hypertension



Appendix 3.3. Excluded studies

Excluded studies regarding the effect of treatment with CPAP or MRA on hypertension-related outcomes in patients with OSA and hypertension (n=87)

Reference	Reason for exclusion
Alonso-Fernandez 2009	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Arias 2008	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Bao 2002	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Barbe 2010b	Conference abstract
Barbe 2001	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Barnes 2002	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Barnes 2004	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Becker 2003	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity, 66% were hypertensive at baseline
Campos-Rodriguez 2017	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity (NCT02047071)
Casitas 2017	Excluded on population: OSA with isolated nocturnal hypertension or day-night sustained hypertension
Chirinos 2014	Excluded on participants: OSA with obesity (NCT0371293)
Cohen 2013	Not an RCT, narrative review
Comondore 2009	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Cooper 2004	Conference abstract
Corral 2018	Excluded on participants: OSA with obesity, 64% with hypertension (NCT01405976)
Coughlin 2007	Excluded on participants: OSA with obesity, 79% with hypertension at baseline
Covassin 2016	Not an RCT, case report with literature review on OSA + stroke
Cross 2008	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Dal-Fabbro 2014	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Dimsdale 2000	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Djavadkhani 2015	Conference abstract
Drager 2011	Excluded on population: OSA with prehypertension and/or masked hypertension
Duchna 2006	Not an RCT, case-control study
Duran-Cantolla 2008	Conference abstract
Duran-Cantolla 2007	Conference abstract
Engelman 1996	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Eskandari 2018	Excluded on comparison: CPAP with new diuretic (acetazolamide) versus new diuretic (acetazolamide), all participants stopped usual antihypertensive treatment before trial
Feres 2015	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity (NCT00768625)
Frent 2014	Not an RCT; case control study
Gagnadoux 2017	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity (NCT01426607)
Gotsopoulos 2004	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Gottlieb 2014	Excluded on population: OSA + 88.5% had hypertension at baseline, inclusion among patients with “established coronary heart disease or multiple

	cardiovascular risk factors”
Hermida 2004	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity, 77% with hypertension at baseline
Hla 2002	Not an RCT; non-randomised controlled trial
Horwood 2006	Not an RCT; case control study of obese people with or without OSA
Hoyos 2013	Excluded on participants: OSA with metabolic syndrome
Hoyos 2015	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity (ANZCTRN 12605000066684)
Huang 2015	Conference abstract
Hui 2006	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Jain 2017	Excluded on participants: OSA + obesity + serum C-reactive protein level ≥1 mg/dL
Jones 2013	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity (ISRCTN48783995)
Joyeux-Faure 2015	Excluded on comparison: CPAP versus antihypertensive drug (NCT00777985)
Kaneko 2003	Excluded on participants: OSA with heart failure
Kasiakogias 2015	Not an RCT; non-randomised crossover trial
Kasiakogias 2013	Not an RCT; prospective cohort
Kohler 2008	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Konstantinopoulou 2016	Excluded on participants: children with Down's syndrome
Kritikou 2016	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Lam 2007	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Lin 2012	In Chinese, PDF not retrieved, limited details in abstract
Mansfield 2004	Excluded on participants: OSA with congestive heart failure
Martínez-García 2012	Conference abstract (NCT00616265)
Mokhlesi 2016	Not an RCT, narrative review
NCT00404807	Excluded on participants: OSA with heart failure
NCT00409487	Excluded on comparison: CPAP versus drug (valsartan)
NCT00863135	No results available
NCT01044355	Excluded on comparison: fixed versus auto-titrating CPAP
NCT00881985	No results available
NCT01102920	Excluded on participants: OSA + obese; excluded on comparison: CPAP versus CPAP and tailored behavioural treatment
NCT01461473	Excluded on participants: OSA + obese or overweight; excluded on comparison: CPAP versus oral appliance
NCT01699126	No results available
NCT02057783	Excluded on comparison: CPAP versus CPAP + physical activity
NCT02278094	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
NCT02270658	Ongoing study, CPAP versus nasal strips
NCT02325089	Excluded on participants: OSA in elderly people without any specific co-morbidity
NCT02398032	Trial record of excluded study Casitas 2017
NCT02493673	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
NCT02583906	Ongoing study, CPAP versus usual care in people with OSA + pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Nerbass 2016	Excluded on participants: OSA with hypertrophic cardiomyopathy (NCT01631006)
Noda 2007	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Norman 2006	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Pepperell 2001	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Randerath 2012	Excluded on comparison: CPAP versus auto-servo ventilation (ISRCTN70594408)
Rietz 2018	Excluded on participants: AHI <30 per hour, some participants had AHI <5 per hour, hypertension was not inclusion criterion (NCT00477009)
Ruzicka 2017	Conference abstract
Scherz 2014	Commentary in German on excluded study Gottlieb 2014
Seif 2013	Companion paper to excluded study Gottlieb 2014
Serinel 2017	Excluded on comparison: morning versus evening antihypertensive (perindopril) followed by open label CPAP for all (ACTRN12611000216910)
Sharma 2011	Retracted article, participants with OSA but no specific co-morbidity (NCT00694616)
Shim 2018	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity (NCT01854398)
Sokolow 2017	Conference abstract
Thunstrom 2014	Conference abstract
Usui 2005	Excluded on participants: OSA with heart failure
NCT00089752	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity
Vostrukhova 2013	In Russian, PDF not retrieved, limited details in abstract
Zhang 2009	Excluded on participants: OSA without any specific co-morbidity, 61% with hypertension at baseline
Zhao 2012	Not an RCT, case control study

Appendix 3.4. Evidence Tables

RCTs regarding the effect of treatment with CPAP OR an MRA on hypertension-related outcomes in patients with OSA and hypertension (n=14)

Andren 2013 - Effects of treatment with oral appliance on 24-h blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a randomized clinical trial	
Methods	
• Design	Randomized controlled trial of parallel groups (trial registration not reported)
• Source of funding and competing interests	*Grant Support*: County of Västmanland, Sweden, the Swedish Heart and Lung Foundation, and the Swedish Dental Association *Disclosures*: no information
• Setting	Department of Clinical Physiology at Västmanland County Hospital (Västerås)
• Sample size	72
• Recruitment period	No information
• Follow-up	3 months
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	Verified OSA (AHI ≥10), systemic hypertension (office systolic BP >140 mmHg or diastolic BP >90 mmHg at two separate occasions), not currently being treated with an oral appliance or CPAP. Patients also had to possess a sufficient number of teeth for the retention of an oral appliance.
• Exclusion criteria	Office systolic BP >180 mmHg or diastolic BP >110 mmHg, BMI >35, atrial fibrillation, chronic obstructive lung disease, epilepsy, severe psychiatric disease, maximal protrusion of the mandible <6 mm, and an inability to speak or understand the Swedish language.
• Absence of sleepiness	Not mentioned as inclusion criterion
• OSA definitions	AHI ≥10, assessed by ambulatory nocturnal somnographic recording made with a validated portable digital recording unit with sensors for the registration of airflow, saturation, respiratory movements of the chest, body position, and snoring sounds (Embletta PDS device; Medcare Flaga, Iceland). The recordings were undertaken in the patient's home, transmitted to a computer, and analyzed manually by one experienced technician blinded to the intervention type. Mild OSA defined as AHI 10–15, moderate OSA as AHI 16–30, and severe OSA as AHI >30.
• Patient & disease characteristics	*Mandibular advancement oral appliance (OA) (n= 36) vs. sham-OA (n= 36)* Age (SD): 57 (8) vs. 59 (9) years Male, n (%): 30 (83) vs. 27 (75) BMI (SD): 30 (4) vs. 29 (4) kg/m2 Current smoking, n (%): 7 (19(vs. 6 (17) Diabetes mellitus, n (%): 1 (3) vs. 0 Hypnotic medication, n (%): 3 (8) vs. 2 (6) Antihypertensive medication, n (%): 9 (25) vs. 17 (47) ESS score (SD): 11 (5.4) vs. 11 (4.5)

	AHI (SD): 23 (16) vs. 24 (17) per hour AHI 10–15, n (%): 14 (39) vs. 11 (31) AHI 16–30, n (%): 17 (47) vs. 16 (44) AHI >30, n (%): 5 (14) vs. 9 (25) Office systolic BP (SD): 149 (18) vs. 154 (16) mmHg Office diastolic BP (SD): 90 (7) vs. 90 (9) mmHg 24-h mean systolic BP (SD): 136.9 (10.8) vs. 139.3 (9.8) mmHg 24-h mean diastolic BP (SD): 83.8 (8.7) vs. 83.4 (8.6) mmHg 24-h (mean arterial pressure) MAP (SD): 102.0 (9.0) vs. 102.0 (7.9) mmHg Daytime mean systolic BP (SD): 143.6 (10.5) vs. 145.4 (9.4) mmHg Daytime mean diastolic BP (SD): 89.6 (8.8) vs. 88.4 (9.2) mmHg Daytime MAP (SD): 107.6 (8.5) vs. 107.5 (8.2) mmHg Night time mean systolic BP (SD): 123.9 (13.9) vs. 127.4 (12.7) mmHg Night time mean diastolic BP (SD): 73.1 (10.7) vs. 72.9 (8.3) mmHg Night time MAP (SD): 89.9 (11.4) vs. 91.0 (8.7) mmHg
Interventions	
• Intervention group	The active OA with mandibular advancement was custom-made and of a monobloc design, as previously described by Tegelberg et al.*. The OA protruded the mandible to 70–75 % of the patient's maximum mandibular protrusive capacity (>4 mm). All the treatment and oral measurements were performed by the same dentist, and this person was not involved in the outcome assessments and blinded to all baseline ambulatory BP measures. * Tegelberg A, Wilhelmsson B, Walker-Engstrom ML, Ringqvist M, Andersson L, Krekmanov L, Ringqvist I (1999) Effects and adverse events of a dental appliance for treatment of obstructive sleep apnoea. Swed Dent J 23(4):117–126.
• Control group	The control OA possessed the same feature as the active device except for the lack of any mandibular advancement (<0.5 mm). All the treatment and oral measurements were performed by the same dentist, and this person was not involved in the outcome assessments and blinded to all baseline ambulatory BP measures.
Results	
• Blood pressure	Total n= 36 vs 36 24-h mean systolic BP: • Mean, (SD) at 3 month follow-up: 134.6 (10.4) vs. 138.8 (11.0) mmHg • Net difference (95% CI)*: -1.8 (-5.7 to 2.1) 24-h mean diastolic BP: • Mean, (SD) at 3 month follow-up: 81.6 (8.7) vs. 82.2 (9.1) mmHg • Net difference (95% CI)*: -1.0 (-3.9 to 1.9) 24-h MAP: • Mean, (SD) at 3 month follow-up: 99.2 (8.8) vs. 99.9 (10.2) mmHg • Net difference (95% CI)*: -0.7 (-4.1 to 2.6) Night time mean systolic BP: • Mean, (SD) at 3 month follow-up: 121.4 (13.3) vs. 126.4 (11.3)

	mmHg • Net difference (95% CI)*: -1.4 (-5.3 to 2.5) Night time mean diastolic BP: • Mean, (SD) at 3 month follow-up: 71.0 (11.1) vs. 72.1 (7.9) mmHg • Net difference (95% CI)*: -1.3 (-4.1 to 1.5) Night time MAP: • Mean, (SD) at 3 month follow-up: 87.8 (11.5) vs. 89.9 (8.5) mmHg • Net difference (95% CI)*: -0.8 (-4.0 to 2.5) * Difference in blood pressure change from baseline to follow-up between MRA and sham MRA; negative values are in favour of MRA. NB: in the rapport these results were presented in the opposite direction. We reversed the plus and minus signs to retain consistency throughout the report.
• Reduction in antihypertensive medication	Not assessed
• Overall Mortality	Not assessed
• Cardiovascular mortality	Not assessed
• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	• Change from baseline: −15.4 vs. −3.8 per hour (p-value<0.001). • Normalization of AHI (i.e., reaching an AHI <10): 28/36 (78%) vs. 9/36 (25%): RD= 0.53 (95% CI 0.33 to 0.72)
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed
• MRA use	Two patients in the active group did not use their OA. One patient from the control group withdrew from the study. The mean mandibular advancement in the active and control groups was 6.4 mm (SD 1.2) and 0.0 mm (SD 0.2), respectively.
• Adverse effects	Not assessed
Limitations and other comments	
• Limitations	Pilot study, small sample size Unclear risk of bias for allocation concealment and selective reporting; low risk of bias for all other domains

AHI= Apnea-Hypopnea Index; SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure; OA = oral appliance; BP= blood pressure; MAP = mean arterial pressure

Barbe 2010 - Long-term Effect of Continuous Positive Airway Pressure in Hypertensive Patients with Sleep Apnea	
Methods	
• Design	Parallel assignment, open label, randomized controlled trial, (trial registration: NCT00127348)
• Source of funding and competing interests	*Grant Support*: Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigaciones Sanitarias, Ministerio de Sanidad y Consumo) in Spain, the Spanish Respiratory Society, Resmed (Australia), Air Products-Carburos Metalicos (Spain), Respironics (USA), and Breas Medical (Spain) *Disclosures*: none declared

• Setting	Teaching hospitals with expertise in treating patients with sleep breathing disorders and members of the Spanish Sleep and Breathing Group
• Sample size	374 randomized, 359 analyzed
• Recruitment period	May 2004-May 2006
• Follow-up	12 months
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	18-70 years old, proven OSA, >19 apneas plus hypopneas/hr (AHI) in an overnight sleep study, no daytime hypersomnolence, ESS <11, hypertension at enrollment (taking antihypertensive medication or BP> 140/90 mmHg)
• Exclusion criteria	Psychophysical incapacity, any previous cardiovascular event, chronic disease such as cancer, chronic pain, renal failure, chronic obstructive pulmonary disease, liver dysfunction, neurological disease, drug or alcohol addiction, chronic intake of hypnotics, or refusal to participate in the study.
• Absence of sleepiness	No daytime hypersomnolence, ESS <11
• OSA definitions	AHI >19 per hour assessed by conventional polysomnography or a cardiorespiratory sleep study manually analyzed using standard criteria. An apnea was defined as an absence of airflow for at least 10 seconds and a hypopnea as a clear (.50%) airflow reduction for at least 10 seconds with a drop in oxygen saturation of at least 4% or an arousal. Obstructive sleep apneas were defined as the absence of airflow in the presence of chest or abdominal wall motion. The AHI was calculated according to the average number of episodes of apnea plus hypopnea per hour of sleep or recording time.
• Patient & disease characteristics	*CPAP (n=191) vs. No CPAP (n=183)* Mean (SD), unless otherwise stated Age, years: 56 (10), n=176 vs. 55 (10), n=176 Male, %: 85, n=178 vs. 82, n=181 BMI, kg/m^2: 33 (5), n=178 vs. 32 (5), n=181 Smoker, %: 27, n=178 vs. 22, n=181 Any antihypertensive drugs, %: 49, n=178 vs. 44, n=181 • ACE inhibitors, %: 25, n=178 vs. 25, n=181 • Angiotensin receptor blockers II, %: 6, n=178 vs. 4, n=181 • Calcium channel blockers, %: 11, n=178 vs. 6, n=181 • Beta Blockers, %: 10, n=178 vs. 10, n=181 • Diuretics, %: 15, n=178 vs. 15, n=181 >1 antihypertensive drug treatment, %: 15, n=178 vs. 14, n=181 ESS: 6.4 (2.3), n=177 vs. 6.4 (2.4), n=181 AHI, per hour: 49 (21), n=178 vs. 43 (19), n=180 Time with SaO_2 below 90% (%): 20 (25), n=171 vs. 14 (20), n=180 Diagnosis by polysomnography, %: 57.3%, n=178 vs. 47.5%, n=179 Systolic blood pressure, mmHg: 141 (15), n=178 vs. 141 (15), n=181 Diastolic blood pressure, mmHg: 85 (11), n=178 vs. 86 (10), n=181
Interventions	
• Intervention group	CPAP titration was performed by conventional polysomnography or with an autoCPAP device in accordance with a validated protocol (33). Briefly, patients slept with the autoCPAP device at home or in the hospital (unattended) for one night. Optimal pressure was determined visually from the raw data of the autoCPAP device by analyzing the pressure curve that included the periods with a leak lower than 0.4 L per second (90^{th} percentile).

	A titration failure was defined when none of the three recordings obtained were acceptable. These patients were titrated by in-hospital polysomnography. Once the optimal pressure was achieved, treatment was initiated with a fixed level of CPAP at home. CPAP compliance was measured from the machines' internal clocks. Plus dietary counseling and sleep hygiene advice.
• Control group	Conservative treatment included dietary counseling and sleep hygiene advice. This treatment was offered to all participants and did not include restricted sodium intake.
Results	
• Blood pressure	N analysed: 178 vs. 181 (office measurements) Change in systolic blood pressure, mmHg, mean (SD): • at 3 months; -6.87 (13.76) vs. -5.69 (14.82) • at 6 months; -6.56 (15.83) vs. -6.29 (16.71) • at 12 months; -6.34 (15.31) vs. -4.20 (16.93) Change in diastolic blood pressure, mmHg, mean (SD): • at 3 months; -3.76 (10.31) vs. -3.06 (9.72) • at 6 months; -4.32 (11.46) vs. -2.68 (11.86) • at 12 months; -4.12 (11.28) vs. -2.22 (11.64) Adjusted* mean difference at 3 months SBP, CPAP vs No CPAP: -1.39 mmHg (95%CI -3.91 to 1.14) Adjusted* mean difference at 3 months DBP, CPAP vs No CPAP: -1.01 mmHg (95%CI -2.64 to 0.61) Adjusted* mean difference at 12 months SBP, CPAP vs No CPAP: -2.21 mmHg (95% CI -5.04 to 0.61) Adjusted* mean difference at 12 months DBP, CPAP vs No CPAP: -2.89 mmHg (95% CI -4.70 to -1.07) * adjusted by baseline AHI and time with Sa_{O2} >90%) On antihypertensive treatment, %: • at 3 months: 52.9 vs. 46.9 • at 6 months: 52.6 vs. 45.8 • at 12 months: 55.1 vs. 48.0
• Reduction in antihypertensive medication	• N analysed: 178 vs. 181 • Reducing antihypertensive treatment to one or no medications: ○ at 3 months; n=3 (1.7%) vs. n=3 (1.7%), ○ at 6 months; n=4 (2.3%) vs. n=4 (2.4%), ○ at 12 months; n=5 (3.1%) vs. n=4 (2.7%) • Stopping antihypertensive drug treatment at follow up: ○ at 3 months; n=0 (0%) vs. n=2 (1.1%), ○ at 6 months; n=1 (0.6%) vs. n=4 (2.4%), ○ at 12 months; n=2 (1.2%) vs. n=5 (3.3%)
• Mortality	Not assessed
• Cardiovascular mortality	Not assessed

• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Not assessed
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed
• CPAP use	Mean (SD) compliance with CPAP treatment: 4.7 (6 2) hours per night
• Adverse effects	One vascular event leading to an exclusion in the CPAP group (n=1). No further adverse events described.
Limitations and other comments	
• Limitations	High risk of bias for blinding of participants, personnel, and outcome assessor; selective reporting; and incomplete outcome data. All other domains at low risk of bias. Not all patients assessed by polysomnography for OSA status

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure;

Campos-Rodriguez 2006 – Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Ambulatory BP in Patients with Sleep Apnea and Hypertension * A Placebo-Controlled Trial	
Methods	
• Design	Parallel, randomized, double blind, placebo-controlled trial
• Source of funding and competing interests	Not described.
• Setting	Respiratory Department, Valme University Hospital, Seville, Spain. Outpatients at the Sleep Disorders Unit.
• Sample size	72 randomised, 68 completers
• Recruitment period	Not reported.
• Follow-up	4 weeks
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	Patients aged between 30 and 70 years with AHI ≥ 10 events/h in conventional polysomnography, and a previous diagnosis of systemic arterial hypertension following the Joint National Committee criteria, with treatment of hypertension with at least one drug for at least 3 months previous to the inclusion in the study.
• Exclusion criteria	Patients were excluded if they had >30% of central apnea, respiratory failure, heart failure (New York Heart Association class III-IV), ischemic heart disease, cardiac arrhythmia, neoplastic or systemic diseases, or if they were professional drivers. Patients with secondary hypertension were also excluded.
• Absence of sleepiness	Not mentioned as inclusion criteria. Daytime sleepiness was assessed with the Epworth sleepiness scale (ESS).
• OSA definitions	Diagnosis based on standard polysomnography (Ultrasom; Nicolette Biomedical; Madison, WI) during a full night in the sleep laboratory. This included EEG, Electro-oculogram, electromyogram, oronasal flow, thoracoabdominal movements, ECG, and arterial oxygen saturation. The results were analysed manually by skilled staff according to standard criteria. Apnoea: complete cessation of airflow for >10s. Obstructive or central based on presence/absence respiratory efforts.

	Hypopnea: reduction of ≥50% in ornonasal flow for > 10s followed by a ≥4% decrease in SaO_2 or an arousal AHI ≥ 10 events/h
• Patient & disease characteristics	*Therapeutic CPAP (n=34) vs. Subtherapeutic CPAP (n=34)*, completers baseline characteristics (n=36 initially randomized to each treatment arm) Age (SD):55.3 (9.6) vs.58.0 (7.0) years % Male: 55.8 vs. 64.7 BMI (SD): 35.7 (5.6) vs. 33.8 (6.3) Diabetes mellitus, n %: 44.1 vs 38.2 Hypercholesterolemia, n %: 64.7 vs. 55.8 ESS score (SD): 15.0 (3.9) vs. 13.6 (3.6) Sleep efficiency % (SD): 73.6 (14.6) vs. 71.1 (14.6) Slow wave sleep % (SD): 7.7 (7.9) vs. 8.0 (7.0) Rapid eye movement % (SD): 10.5 (6.0) vs. 10.8 (5.7) AHI (SD): 58.3 (24.6) vs. 59.5 (21.7) per hour Time with SaO_2 <90%, % (SD): 19.7 (23.5) vs. 16.4 (19.6) Desaturation Index > 4%/hour (SD): 33.8 (28.1) vs. 28.2 (21.5) CPAP, cm H_2O (SD): 9.5 (1.9) vs. 2 Antihypertensive drugs (SD): 2.0 (0.9) vs. 2.1 (0.9) ACE inhibitors, n (%): 12 (35.2) vs. 15 (44.1) Diuretics, n (%): 20 (58.8) vs. 18 (52.9) 24 hr mean BP (SD): 97.7 (10.7) vs. 96.2 (10.1) mmHg 24 hr systolic BP (SD): 131.9 (13.5) vs. 130.4 (15.9) mmHg 24 hr diastolic BP (SD): 78.4 (10.3) vs. 77.6 (8.7) mmHg Daytime BP (SD): 100.8 (10.7) vs. 98.9 (10.0) mmHg Night time BP (SD): 94.6 (11.1) vs. 93.5 (11.4) mmHg Pulse pressure (SD): 54.0 (9.8) vs. 53.7 (13.7) mmHg Heart rate (SD): 75.5 (9.8) vs. 72.4 (10.5) beats/min Nondipper pattern, n (%): 32 (94) vs. 25 (74), p=0.04 Noncontrolled hypertension, n (%): 5 (14.7) vs. 7 (20.5)
Interventions	
• Intervention group	Therapeutic CPAP group underwent a full-night polysomnographic titration at the sleep laboratory (Arial; Respironics; Murrysville, PA). The level of CPAP was increased until respiratory events, snores and oxygen desaturation were eliminated during all sleep stages in the supine position so that residual AHI was always <10 hr. Post titration, patients were prescribed effective CPAP for ambulatory use.
• Control group	Subtherapeutic CPAP underwent a mock titration night. A constant pressure of <2cm H_2O was applied by setting the CPAP device to the lowest pressure, inserting a flow restricting connector at the machine outlet, and making an extra 1cm hole in the nasal mask. In each case a manometer was used to confirm that pressure delivered was always <2cm H_2O. Post titration, patients were prescribed subtherapeutic CPAP for ambulatory use.
Results	

• Blood pressure	Change between groups (subtherapeutic vs. therapeutic) Change in 24 hr SBP: • Mean (SD): -1.5 (10.1) vs. -0.5 (9.7) mmHg • Difference (95% CI*): -0.9 (-5.9 to 3.9) mmHg Change in 24 hr DBP: • Mean (SD): -1.5 (6.7) vs. -0.7 (4.5) mmHg • Difference (95% CI*): -0.7 (-3.6 to 2.1) mmHg Change in 24 hr MBP: • Mean (SD): -1.1 (7.9) vs. -0.3 (6.3) mmHg • Difference (95% CI*): -0.8 (-4.3 to 2.7) mmHg Change in Nighttime BP (MAP): • Mean (SD): -1.4 (7.9) vs. -0.3 (6.4) mmHg • Difference (95% CI*): -1.0 (-4.6 to 2.5) mmHg * We corrected the apparently incorrectly reported 95% CIs (e.g. with an MD of -0.8, the CI must be -4.3 to +2.7 instead of the reported -2.7 to + 4.3)
• Reduction in antihypertensive medication	Not assessed. This was not permitted within the study design
• Overall mortality	Not assessed
• Cardiovascular mortality	Not assessed
• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Not assessed (only correlation with changes in 24hr MBP was assessed)
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed (only correlation with changes in 24hr MBP was assessed)
• CPAP use	Not assessed
• Adverse effects	Not assessed
Limitations and other comments	
• Limitations	High risk of bias for incomplete outcome data; unclear risk of bias for method of random sequence generation, allocation concealment and selective reporting; low risk of bias for the other domains

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure; BP= Blood Pressure; BMI= Body Mass Index; AHI= Apnea-Hypopnea Index; EEG= electroencephalogram;

de Oliveira 2014- The Antihypertensive Effect of Positive Airway Pressure on Resistant Hypertension of Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Randomized, Double-Blind, Clinical Trial	
Methods	
• Design	Double blinded (trial registration says triple blinded), parallel assignment randomized controlled trial (clinicaltrials.gov: NCT00929175)
• Source of funding and competing interests	*Grant Support*: National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment–Conselho Nacional de Pesquisas, and Fundo de Incentivo a Pesquisa, Hospital de Clinicas de Porto Alegre *Disclosures*: none declared

• Setting	Screening: Hypertension Outpatient Clinic (Porto Alegre, Brazil). Sleep monitoring/CPAP carried out at home.
• Sample size	47
• Recruitment period	Feb 2008 – April 2013
• Follow-up	8 weeks
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	Between 30-70 years, resistant hypertension – office BP 140/90 mmHg or higher in 2 visits despite treatment with 3 or more drugs at adequate doses, including a diuretic, AHI > 15
• Exclusion criteria	Cardiac surgery in last 3 months, serious arrhythmias, insulin dependent diabetes, debilitating neurological disease, severe COPD
• Absence of sleepiness	No information
• OSA definitions	Apnea/hypopnea index > 15
• Patient & disease characteristics	*CPAP (n=24) vs. sham CPAP (n=23)* Age (SD): 59.5 (7.3) vs. 59.2 (8.3) years % Female: 10 (42) vs. 10 (43) BMI (SD): 30.2 (4.3) vs. 29.4 (4.6) kg/m^2 Neck circumference (SD): 40 (3.4) vs. 40 (3.6) cm Waist circumference: 104 (10.7) vs. 102 (10.4) cm ESS score, median (IQR): 10 (6-17) vs. 10 (6-15) AHI, median (IQR): 20.5 (18-26) vs. 20 (17-37) per hour Active smokers, n (%): 7 (29) vs. 6 (26) Office blood pressure SBP, mean (SD): 165 (23) vs. 165 (17) mmHg Office blood pressure DBP, mean (SD): 96 (17) vs. 96 (15) mmHg Heart rate, mean (SD): 69 (9) vs. 69 (9) SBP 24 hr, mean (SD): 150 (18) vs. 146 (16) DBP 24 hr, mean (SD): 88 (12) vs. 88 (13) mmHg SBP daytime, mean (SD): 153 (20) vs. 148 (18) mmHg DBP daytime, mean (SD): 91 (14) vs. 90 (14) mmHg SBP Nighttime, mean (SD): 140 (15) vs. 139 (12) mmHg DBP nighttime, mean (SD): 81 (10) vs. 81(10) mmHg Diabetes type 2, n (%): 6 (25) vs. 7 (30.4) Hypothyroidism, n (%): 0 v s. 3 (13) Atrial fibrillation, n (%): 2 (8) vs. 1 (4) Heart failure, n (%): 0 vs. 1 (4.3) Ischemic cardiopathy, n (%): 3 (12.5) vs. 4 (17.3) Stroke, n (%): 1 (4) vs. 2 (8.6) Drugs at baseline: 4 (1) vs. 4 (1)
Interventions	
• Intervention group	CPAP - The active PAP (Remstar-Auto; Respironics, Murraysville, PA) was set to operate with pressures from 6 to 12 cm H_2O for 8 weeks
• Control group	Sham CPAP - The sham PAP used the same equipment fixed at the lowest pressure (4 cm H_2O) and modified, as recommended by Farre et al*, to cause a leak that reduced the mask pressure to 1 cm H_2O as certified by

	manometer gauging for 8 weeks * Farre´ R, Hernandez L, Montserrat JM, Rotger M, Ballester E, Navajas D. Sham continuous positive airway pressure for placebo-controlled studies in sleep apnoea. Lancet 1999;353:1154
Results	
• Blood pressure	Follow-up at 8 weeks: Change in 24 hr systolic ABP (95% CI): 10 (3.8 to 16.2) vs. 0.7 (-5.3 to 6.7) mmHg 24 hrs systolic BP, between groups delta (95% CI): -9.3 (-17.9 to -0.4) mmHg Change in 24 hr diastolic ABP: "The reduction of diastolic BP did not reach formal statistical significance" 24 hrs diastolic BP, between groups delta (95% CI): -4.4 (-9.4 to 0.4) mmHg Night time systolic BP, between groups delta (95% CI): -10 (-20.1 to 0.1) mmHg Night time diastolic BP, between groups delta (95% CI): -5.1 (-12.1 to 1.8) mmHg Office systolic BP reduction, between group delta (95% CI) : -5.0 (-17 to 7) mmHg Office diastolic BP reduction, between group delta (95% CI*): -7.1 (-13 to -0.5) mmHg * We corrected the apparently incorrectly reported 95% CI. With an MD of -7.1, the CI must be -13 to -0.5 instead of the reported 0.5 to 13)
• Reduction in antihypertensive medication	"There were no changes in the prescribed medications during the trial"
• Overall mortality	Not assessed
• Cardiovascular mortality	Not assessed
• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Not assessed
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed
• CPAP use	CPAP use: median (IQR): Nights using CPAP: 50 (18-61) vs. 47 (10-58) Hours per night use: 5.3 (4.1-7.1) vs. 4.2 (2.3-5.4) Nights using CPAP ≥4 hours: 22 (35%) vs. 34 (52.2%)
• Adverse effects	Not assessed
Limitations and other comments	
• Limitations	538 patients assessed for eligibility and 43 randomized, 151 excluded after dose adjustment in the run-in phase Unclear risk of bias for random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants, personnel, and outcome assessors, incomplete outcome data, and selective outcome reporting (secondary outcomes (aldosterone, renin, activated protein C) were not reported)

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure; BP= blood pressure; SBP= systolic blood pressure; DBP= diastolic blood pressure; ABP= ambulatory blood pressure

Duran-Cantolla 2010 - Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial	
Methods	
• Design	Double blinded, multicentre, parallel assignment randomized controlled trial (clinicaltrials.gov: NCT00202527)
• Source of funding and competing interests	*Grant Support*: The study was sponsored by the Spanish Ministry of Health (PI041110), the Basque Government's Department of Health (20031103), and the Spanish Respiratory Society (SEPAR 2005) *Disclosures*: none declared
• Setting	11 hospitals in Spain
• Sample size	340
• Recruitment period	December 2004 – June 2007
• Follow-up	12 weeks
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	Men and women between 18 and 75 just diagnosed with systemic hypertension (systolic BP ≥140 mmHg, diastolic BP ≥90 mmHg, or both) but not yet treated and who were habitual snorers, clinical suspected of OSA (AHI >15)
• Exclusion criteria	Secondary systemic hypertension, blood pressure over 180/110 mmHg, cognitive deterioration, were professional drivers or handled dangerous machinery, worked shifts, were pregnant, or had life threatening OSA or a severe chronic disease or malignant illness, previously treated for OSA and patients with any contraindications for prescribing CPAP, as well as patients using antihypertensive drugs, psychotropic drugs, stimulants, antidepressants, illicit drugs or drank alcohol (>100gr. ethanol/ day), severe excessive daytime sleepiness, sedative medication, psychiatric illness, malignant or complicated hypertension, renal insufficiency, severe craniomandibular disease
• Absence of sleepiness	Severe excessive daytime sleepiness was an exclusion criterion
• OSA definitions	AHI ≥15 per hour Full overnight polysomnography was done in the sleep laboratories according to international recommendations. Sleep stages, arousal, oxygen saturation, apnoeas and hypopnoeas were scored by conventional criteria. Apnoea: complete (>90%) cessation of airflow ≥10 seconds Hypopnoea: any discernible reduction in airflow (around 50%) for ≥10 seconds, with a drop in oxygen saturation >3%, an EEG arousal, or both
• Patient & disease characteristics	*CPAP (n=169) vs. sham CPAP (n=171)* Age (SD): 53.2 (10.2) vs. 51.7 (10.8) years Female, n (%): 36 (21.3) vs. 27 (15.8) BMI, mean (SD): 31.9 (5.7) vs. 31.9 (5.8) kg/m^2 ESS score (SD): 10.3 (4.2) vs. 9.8 (4.4) AHI (SD): 44.5 (24.6) vs. 42.5 (24.5) per hour Active smokers, n (%): 49 (29) vs. 39 (23) Mean Sa_{O2} during sleep (%), mean (SD): 89.5 (5.5) vs.90.1 (4.5) Lowest Sa_{O2} during sleep (%), mean (SD): 79.9 (9.3) vs. 80.1 (10.6) Sleep time with Sa_{O2}<90% (%), mean (SD): 13.2 (20.3) vs. 10.6 (16.1)

	Total sleep (minutes), mean (SD): 448.2 (42.9) vs. 447.6 (45.8) Sleep N1 (minutes), mean (SD): 47.1 (54.0) vs. 42.2 (42.1) Sleep N2 (minutes), mean (SD): 207.9 (67.4) vs. 206.4 (70.8) Sleep N3 (minutes), mean (SD): 39.7 (37.9) vs. 41.9 (40.8) REM sleep (minutes), mean (SD): 51.0 (29) vs. 52.8 (30) Arousal from sleep (No/hour of sleep), mean (SD): 39.8 (22.7) vs. 37.2 (24) Office blood pressure SBP, mean (SD): 131.1 (11.6) vs. 128.8 (11.4) mmHg Office blood pressure DBP, mean (SD): 82.5 (8.0) vs. 81.8 (8.6) mmHg 24 hour ambulatory blood pressure monitoring, mean (SD): Diurnal systolic blood pressure, mmHg 135.1 (12.1) vs. 132.5 (11.3) Nocturnal systolic blood pressure, mmHg: 123.3 (13.3) vs. 121.4 (14.1) Diurnal diastolic blood pressure, mmHg: 85.7 (8.5) vs. 84.7 (9.2) Nocturnal diastolic blood pressure, mmHg: 76.1 (9.1) vs. 76.0 (10.1) Mean 24 hour blood pressure, mmHg: 98.7 (8.4) vs. 97.5 (8.9) No (%) hypertensive: 108 (64) vs. 96 (56) Previous antihypertensive treatment: no, patients had just been diagnosed and had not been treated EuroQol (visual analogue scale), mean (SD): 69 (15) vs. 72 (17)
Interventions	
• Intervention group	CPAP - titrated optimal CPAP by using auto-CPAP (Autoset-T; ResMed, Sydney, Australia), according to a previous validation by the Spanish Sleep and Breathing Group. The optimal pressure was determined visually from the raw data, and patients were sent home with this pressure for 12 weeks.
• Control group	Sham CPAP - Patients assigned to sham CPAP received this treatment at home for 12 weeks
Results	
• Blood pressure	CPAP, n=169; Sham CPAP, n=171, 12 weeks follow-up: No (%) hypertensive: 94 (56) vs. 89 (52) Mean 24h systolic blood pressure difference between CPAP and Sham CPAP (95% CI): -2.1 (-3.7 to -0.4) Endpoint mean (SD); 128 (13) vs. 128 (13) mmHg Mean 24h diastolic blood pressure difference between CPAP and Sham CPAP (95% CI): -1.3 (-2.3 to -0.2)Endpoint mean (SD); 81 (9) vs. 82 (9) mmHg Mean 24h blood pressure difference between CPAP and Sham CPAP (95% CI): -1.5 (-2.7 to -0.4) Endpoint mean (SD); 97 (9) vs. 97 (9) mmHg Nocturnal systolic blood pressure difference between CPAP and Sham CPAP (95% CI): -3.1 (-5.2 to -0.9) Endpoint mean (SD); 119 (14) vs. 121 (15) mmHg Nocturnal diastolic blood pressure difference between CPAP and Sham CPAP (95% CI): -1.5 (-3.0 to -0.1)

	Endpoint mean (SD); 74 (10) vs. 75 (10) mmHg Nocturnal mean blood pressure difference between CPAP and Sham CPAP (95% CI): -2.1 (-3.6 to -0.5) Endpoint mean (SD); 89 (10) vs. 90 (10) mmHg NB: in the rapport these results were presented in the opposite direction. We reversed the plus and minus signs to retain consistency throughout our report.
• Reduction in antihypertensive medication	Not assessed
• Overall mortality	Not assessed
• Cardiovascular mortality	Not assessed
• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Only assessed at baseline
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed
• CPAP use	Discontinuation of treatment due to poor tolerance: 12/169 (7.1%) vs. 10/171 (5.8%)
• Adverse effects	Secondary effects of treatment: 124 (73%) vs. 135 (79%). 'Most of these effects were mild, short term, and self-limiting'
Limitations and other comments	
• Limitations	94 patients refused to participate (17.8%) Unclear risk of bias for selective outcome reporting (no information on the outcome of biologic mediators) and incomplete outcome data (large number of eligible people refused to participate before randomisation)

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure;

Huang 2015 - Long-Term Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure and Prognosis in Hypertensive Patients with Coronary Heart Disease and Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial	
Methods	
• Design	Prospective, single centre, parallel RCT (NCT02059993)
• Source of funding and competing interests	*Grant Support*: This work was supported by the Research Fund of Capital Medical Development of Beijing Municipal Health Bureau (No. 2009-2012) *Disclosures*: The authors declared no conflict of interest
• Setting	Fuwai Hospital, Beijing, China
• Sample size	83 randomised, 73 completers
• Recruitment period	January 2009 to June 2012
• Follow-up	Ended on 31 December 2013, median follow up 36 months (inter-quartile range 24-54 months)
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	Participants aged 45–75 years, men and women, both outpatients and

	inpatients, with verified diagnosis of hypertension by medical history (defined as systolic pressure ≥140 mm Hg and/or diastolic pressure ≥90 mm Hg at rest or treatment with antihypertensive medications); and with established diagnosis of coronary heart disease; and at least 3-month optimal treatment for hypertension but BP still >140/90 mm Hg or >130/80 mm Hg in patients with diabetes; and with moderate to severe OSA (AHI ≥15).
• Exclusion criteria	Secondary hypertension (including renal artery stenosis, chronic renal disease, and primary aldosteronism), central sleep apnea (defined as at least 50% of respiratory events having a pattern of apnea or hypopnea without thoracic and abdominal movement), an ESS score ≥15, a history of significant hepatic failure or severe pulmonary disease, malignant cancer with a life expectancy of <2 years, severe psychiatric disease, sustained excessive alcohol use, or New York Heart Association class III–IV heart failure; regularly used medications that can affect BP (including corticosteroids or sedative drugs); currently used CPAP treatment for OSA or pharyngeal surgery for OSA; declined to participate; or were unable to give informed consent.
• Absence of sleepiness	ESS score ≥15 was an exclusion criterion
• OSA definitions	Moderate OSA defined AHI of 15–29 episodes/hour; severe OSA defined as AHI ≥30. Overnight polysomnography was performed on all of the included patients in the Sleep Center of Fuwai Hospital by using the Embletta (Medcare Flaga, Reykjavik, Iceland) to record nasal airflow, finger pulse oximetry, thoracic and abdominal movement, body position, and snoring. The sleep was monitored automatically for 7 hours, starting from 30 minutes after the subjects went to bed. Polygraphy data were scored manually by trained personnel. Apnea: airflow reduction to ≤10% of baseline value for ≥10 seconds Hypopnea: 30-90% reduction in oronasal airflow for >10 seconds, associated with an oxygen desaturation of ≥4%.
• Patient & disease characteristics	*CPAP (n= 36) vs. no CPAP (n= 37)* Age (SD): 62.0 (6.8) vs. 62.7 (6.7) years Male, n (%): 28 (77.8) vs. 32 (86.5) BMI (SD): 27.9 (3.6) vs. 27.5 (2.6) kg/m2 Neck circumference (SD): 41.2 (4.0) vs. 40.9 (2.0) cm AHI (SD): 28.3 (13.0) vs. 28.7 (12.4) per hour ESS score (SD): 9.3 (3.1) vs. 8.3 (3.4) Minimum SaO2 (SD): 78.9 (4.1) vs. 79.0 (4.7) % Systolic BP (SD): 148 (11) vs. 146 (8) mmHg Diastolic BP (SD): 83 (8) vs. 83 (7) mmHg Smokers, n (%): 19 (52.8) vs. 23 (62.2) Diabetes mellitus, n (%): 12 (33.3) vs. 14 (37.8) Myocardial infarction (%): 11 (30.6) vs. 14 (37.8) Heart rate (SD): 67.1 (9.7) vs. 64.0 (5.7) bpm Number of antihypertensive drugs (SD): 3.3 (0.6) vs. 3.2 (0.4) Medications (%): • Beta-blocker: 75.0 vs. 78.4

	• calcium channel blocker: 47.2 vs. 51.4 • angiotensin-converting enzyme inhibitor: 36.1 vs. 40.5 • angiotensin receptor blocker: 30.6 vs. 35.1 • Diuretics: 58.3 vs. 51.4
Interventions	
• Intervention group	Fixed level CPAP titration using an automated pressure setting device for 1 night. The optimal CPAP pressure for each patient in the CPAP group was set at the minimum pressure required to abolish snoring, obstructive respiratory events, and airflow limitation for 95% of the night, according to a previous validation. Fixed pressure maintained. AHI measured by objective built in compliance software. Standardized instructions by an investigator and home healthcare provider. Adequate adherence: CPAP used for ≥4 hours per night. Note: there was no restriction to prevent medication changes during the trial. Participants were assigned antihypertensive and CHD drugs (based on current guidelines) in a 3-month run-in period that allowed for modifications in therapeutic schedule. Patients enrolled in the study were advised not to change their therapeutic regimen without permission from their physicians. All participants were given lifestyle advice (including smoking cessation and heavy drinking discontinuation).
• Control group	No active intervention for OSA. Note: there was no restriction to prevent medication changes during the trial. Participants were assigned antihypertensive and CHD drugs (based on current guidelines) in a 3-month run-in period that allowed for modifications in therapeutic schedule. Patients enrolled in the study were advised not to change their therapeutic regimen without permission from their physicians. All participants were given lifestyle advice (including smoking cessation and heavy drinking discontinuation).
Results	
• Blood pressure	CPAP n=36, No CPAP n=37 Systolic BP • change from baseline (SD): -8 (11) vs. -3 (6) mmHg (p-value=0.01) • mean (SD): 139 (7) vs. 143 (7) mmHg Diastolic BP • change from baseline (SD): -4 (11) vs. -3 (11) mmHg (p-value=0.75) • mean (SD): 79 (8) vs. 81 (10) mmHg Hypertension control (defined as resting BP <140/90 mm Hg or <130/80 mm Hg in patients with diabetes), n (%): 25 (69.4) vs. 16 (43.2), p-value=0.024
• Reduction in antihypertensive medication	Number of antihypertensive drugs, mean (SD): Change from 3.3 (0.6) to 3.3 (0.4) vs. Change from 3.2 (0.4) to 3.6 (0.5) Drug change (defined as any adjustment of antihypertensive treatment): 15 (41.7%) vs. 19 (48.6 %); RR= 0.81 (95% CI 0.49 to 1.33); RD= -0.10 (95% CI -0.32 to 0.13); p-value= 0.55
• Overall mortality	Overall deaths: 0/42 (0%) vs. 1/39 (2.6%) (acute MI); RR= 0.31 (95% CI 0.01 to 7.39); RD= -0.03 (95% CI -0.09 to 0.04)
• Cardiovascular mortality	Cardiovascular deaths: 0/42 (0%) vs. 1/39 (2.6%) (acute MI); RR= 0.31 (95% CI 0.01 to 7.39); RD= -0.03 (95% CI -0.09 to 0.04)
• MACE	Severe cardiovascular and cerebrovascular events (SCCEs; included new-onset AMI, hospitalization for heart failure, need for repeated coronary revascularization, stroke, and death associated with cardiovascular and cerebrovascular disease):

	1/36 (2.8%) vs. 5/37 (13.5%); RR= 0.21 (95% CI 0.03 to 1.67); RD= -0.11 (95% CI -0.23 to 0.02) [CPAP group had 1 hospitalization for heart failure; control group had 2 AMI, which included 1 death, and 3 stroke]
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	• CPAP group: AHI decreased from 28.3 (SD 13.0) to 2.8 (SD 1.4) events/hour. • No CPAP group: 'The AHI in the control group did not change significantly' (data not reported).
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed
• CPAP use	Mean time of CPAP use was 4.5 (SD 1.1) hours/night. Four randomised patients with very poor CPAP compliance were excluded, plus two patients in the CPAP group withdrew before the 1-month visit because of intolerance of CPAP treatment. Two patients in the usual care group withdrew before the 6-month visit (owing to living far from Beijing, complained of inconvenience), plus two additional control patients were lost to follow-up.
• Adverse effects	Not assessed
Limitations and other comments	
• Limitations	High risk of bias for Blinding of participants and personnel, Blinding of subjective outcome assessment, Incomplete objective outcome data, and Incomplete subjective outcome data; unclear risk of bias for Selective reporting; low risk of bias for all other items.

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure; CHD= coronary heart disease; bpm = beats per minute; AMI = acute myocardial infarction

Joyeux-Faure 2018 - Continuous Positive airway Pressure reduces night-Time Blood Pressure and Heart rate in Patients With Obstructive Sleep apnea and resistant Hypertension: The RHOOSAS randomized Controlled Trial	
Methods	
• Design	Single blinded, parallel assignment randomized controlled trial (clinicaltrials.gov: NCT00746902)
• Source of funding and competing interests	*Grant Support*: Grenoble Alpes University Hospital, the "Fondation de Recherche sur l'Hypertension Arterielle", "AGIR pour les maladies chroniques", French National Research Agency in the framework of the "Investissements d'avenir" program (ANR-15-IDEX-02). The sponsors had no role in the realization of the study (beyond financial support) *Disclosures*: none declared
• Setting	Cardiology departments of 3 University Hospitals (Grenoble, Poitiers, Lille, France)
• Sample size	37
• Recruitment period	May 2010 to November 2013
• Follow-up	6 months active CPAP (or 3 months sham CPAP plus 6 months active)
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	18 to 70 years, resistant hypertension (RH) and naive of CPAP treatment. RH was defined as the failure to achieve the target BP (office SBP/diastolic BP (DBP) ≥140/90 or ≥130/80 mmHg for diabetic patients) with three classes of

	antihypertensive drugs (including diuretics), and 24-h daytime SBP/DBP >135/85 mmHg and/or night-time SBP/DBP >120/70 mmHg.
• Exclusion criteria	Patients unable to give written consent or presenting any of the following criteria were excluded: known reason for antihypertensive treatment resistance (such as iatrogenic RH, high alcohol consumption, etc.), history of severe renal or cardiac failure or transplantation, Parkinson's disease, dysautonomia, atrial fibrillation and frequent extrasystoles, severe hypertension (office SBP/ DBP ≥180/110 mmHg), daytime alveolar hypoventilation, severe sleepiness defined as the risk of a traffic accident estimated at discretion of investigators, pregnancy, or lactation. Patients with secondary RH were excluded before inclusion. Night or shift work, patients under legal guardianship, incarcerated patients or adults protected by law, hospitalised patients, ongoing participation in another clinical research study.
• Absence of sleepiness	Severe sleepiness (risk of traffic accident) was exclusion criterion
• OSA definitions	AHI > 15 per hour assessed by polysomnography, continuous recordings were taken with electrode positions C3/A2-C4/A1-Cz/01 of the international 10–20 Electrode Placement System, eye movements, chin electromyogram and ECG with modified V2 lead. Sleep was scored manually according to standard criteria. An apnea was defined as a complete cessation of airflow for at least 10 seconds and a hypopnea as a reduction of at least 50% in the nasal pressure signal or a decrease between 30 and 50% associated with either oxygen desaturation of at least 3% or an EEG arousal (defined according to the Chicago report), both lasting for at least 10 seconds. Apneas were classified as obstructive, central or mixed according to the presence or absence of respiratory efforts.
• Patient & disease characteristics	*CPAP (n= 19) vs. sham CPAP (n= 18)* Age (SD): 60 (9) years, all OSA patients (n=37) % Female: 13.5%, all OSA patients (n=37) BMI median (25th, 75th percentiles): 28.6 (27.1, 31.0) kg/m^2, all OSA patients (n=37) Waist circumference median (25th, 75th percentiles): 105 (99, 113) cm, all OSA patients (n=37) ESS score (SD): 8.2 (4.2) all OSA patients (n=37) AHI, median (25th, 75th percentiles): 37.6 (25.4, 51.8) per hour all OSA patients (n=37) Desaturation index (SD): no information Mean SaO2 (%); 92.7 (2.0), all OSA patients (n=37) Smokers: 57% (n=21), all OSA patients (n=37) % dyslipidemia: 38 (n=14), all OSA patients (n=37) % metabolic syndrome: 84 (n=31), all OSA patients (n=37) % Coronary artery disease: no information 24 hr BP SBP median (25th, 75th percentiles): 142 (137, 152) vs. 137 (130, 148) mm Hg DPB median (25th, 75th percentiles): 84 (78, 90) vs. 81 (75, 91) mm Hg MABP median (25th, 75th percentiles): 102 (97, 111) vs. 98 (94, 109) mm Hg

HR median (25th, 75th percentiles): 73 (64, 76) vs. 66 (61, 73) bpm

Office BP

SBP median (25th, 75th percentiles): 149 (144, 159) vs. 158 (151, 164) mmHg

DBP median (25th, 75th percentiles): 90 (78, 98) vs. 94 (83, 102) mmHg

MABP median (25th, 75th percentiles): 109 (102, 118) vs. 116 (108, 120) mmHg

HR median (25th, 75th percentiles): 66 (60, 71) vs. 73 (61, 87) bpm

Daytime BP

SBP median (25th, 75th percentiles): 145 (139, 155) vs. 139 (132, 151) mmHg

DBP median (25th, 75th percentiles): 87 (82, 94) vs. 84 (77, 95) mmHg

MABP median (25th, 75th percentiles): 107 (99, 114) vs. 103 (95, 111) mmHg

HR median (25th, 75th percentiles): 73 (65, 82) vs. 69 (63, 82) bpm

Night-time BP

SBP median (25th, 75th percentiles): 132 (128, 145) vs. 131 (124, 139) mmHg

DBP median (25th, 75th percentiles): 75 (72, 83) vs. 77 (68, 85) mmHg

MABP median (25th, 75th percentiles): 95 (91, 102) vs. 96 (85, 103) mmHg

HR median (25th, 75th percentiles): 65 (59, 70) vs. 59.5 (57, 66) bpm

Dipper profile

For SBP: 36.8% (n=7) vs. 27.8% (n=5)

For DBP: 52.6% (n=10) vs. 50.0% (n=9)

Total cholesterol median (25th, 75th percentiles): 5.17 (4.40, 5.95) vs. 5.95 (4.11, 6.05) mmol/L

HDL cholesterol median (25th, 75th percentiles): 1.03 (1.03, 1.29) vs. 1.19 (0.88, 1.34) mmol/L

LDL cholesterol median (25th, 75th percentiles): 3.28 (2.59, 4.09) vs. 3.36 (2.59, 3.62) mmol/L

Triglycerides median (25th, 75th percentiles): 1.69 (1.13, 2.37) vs. 1.99 (1.29, 2.57) mmol/L

Insulinemia median (25th, 75th percentiles): 18.8 (8.5, 31.0) vs. 11.4 (8.8, 30.1) µlU/mL

HbA1c median (25th, 75th percentiles): 5.9 (5.7, 7.2) vs. 6.0 (5.8, 7.6)

Creatinemia median (25th, 75th percentiles): 95.0 (86, 103) vs. 87 (76, 109) µmol/L

MDRD Index median (25th, 75th percentiles): 73 (69, 86) vs. 77 (62, 93) mL/min/1.73m2

Leptin median (25th, 75th percentiles): 7.0 (4.0, 18.0) vs. 10.0 (8.0, 15.0) ng/mL

Leptin/weight median (25th, 75th percentiles): 0.09 (0.05, 0.17) vs. 0.10 (0.08, 0.19) ng/mL/kg

Adiponectin median (25th, 75th percentiles): 7004 (5162, 10181) vs. 5134 (3846, 9276) ng/mL

Normetepinephrine median (25th, 75th percentiles): 10.0 (8.3, 16.6) vs. 10.0 (8.8, 19.1) nmol/L

	Metepinephrine median (25th, 75th percentiles): 4.7 (3.2, 5.5) vs. 4.4 (3.8, 5.1) nmol/L Aldosterone median (25th, 75th percentiles): 78 (41, 220) vs. 103 (72, 154) ng/L Renin median (25th, 75th percentiles): 11.1 (7.2, 37.9) vs. 16.3 (6.6, 58.9) ng/L Number of centrally acting hypertension drugs n (%): 1 (5) vs. 2 (11)
Interventions	
• Intervention group	CPAP Active CPAP was provided with an auto-titrating device (Autoset Spirit®, ResMed®, UK or Remstar Auto®, Philips Respironics®, Murrysville, PA, USA). CPAP follow-up was done by experienced homecare providers with nurses making home visits at CPAP initiation and on demand in case of CPAP side effects.
• Control group	Sham CPAP Patients receiving sham CPAP had a similar machine delivering a pressure that was too low to maintain the pharynx open
Results	
• Blood pressure	24 hr blood pressure: Mean difference in change from baseline at 3 months (*negative values = higher CPAP effect*): • SBP mean difference (95% CI), adjusted for baseline values: -1.88 (-7.91, 4.16) , p=0.53 • DBP mean difference (95% CI) adjusted for baseline values: -1.69 (-6.16, 2.78) , p=0.45 • MABP mean difference (95% CI) adjusted for baseline values: -1.55 (-6.45, 3.35) , p=0.52 Median (25th, 75th percentiles) at 3 months: • SBP: 138 [135; 141] vs. 137 [131; 143] mmHg • DBP: 80 [74; 86] vs. 78 [71; 88] mmHg • MABP: 97 [94; 105] vs. 98 [91; 103] mmHg
	Nighttime blood pressure Mean difference in change from baseline at 3 months (*negative values = higher CPAP effect*): • SBP mean difference (95% CI), adjusted for baseline values: -6.37 (-12.18, -0.55) , p=0.033 • DBP mean difference (95% CI) adjusted for baseline values: -2.50 (-6.91, 1.90) , p=0.26 • MABP mean difference (95% CI) adjusted for baseline values: -3.14 (-7.83, 1.56) , p=0.18 Median (25th, 75th percentiles) at 3 months: • SBP: 127 [122; 134] vs. 127 [125; 137] mmHg • DBP: 70 [66; 76] vs. 73 [65; 80] mmHg • MABP: 92 [86; 94] vs. 91 [85; 98] mmHg
	Office blood pressure Mean difference in change from baseline at 3 months (*negative values = higher CPAP effect*): • SBP mean difference (95% CI), adjusted for baseline values: -1.18 (-

	11.37, 9.01), p=0.82 • DBP mean difference (95% CI) adjusted for baseline values: -3.08 (-10.41, 4.26), p=0.40 • MABP mean difference (95% CI) adjusted for baseline values: -2.15 (-9.45, 5.14), p=0.55 Median [25th; 75th percentiles] at 3 months: • SBP: 143 [133; 155] vs. 152 [139; 169] mmHg • DBP: 89 [83; 93] vs. 91 [78; 104] mmHg • MABP: 109 [100; 110] vs. 108 [102; 124] mmHg
• Reduction in antihypertensive medication	Not assessed
• Overall mortality	Not assessed
• Cardiovascular mortality	Not assessed
• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Not assessed
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed
• CPAP use	Poor CPAP compliance <4 hours/night: 7/17 (41.2%) vs. 7/16 (43.8%)
• Adverse effects	Not assessed
Limitations and other comments	
• Limitations	Low CPAP adherence for both groups (8 poor CPAP compliance vs. 10 poor Sham CPAP compliance at 3 months) High risk of bias for blinding of participants, personnel, and outcome assessment; unclear risk of bias for selective reporting (does not report metabolic and SNS markers at month 6 and 9 as per trial registry protocol). Other: No sample size calculation

AHI= apnea–hypopnea index; BMI= Body Mass Index; HbA1c= glycosylated haemoglobin; SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure; BP= blood pressure; SBP= systolic blood pressure ; DBP= diastolic blood pressure; MDRD= modification of diet in renal disease; MABP= mean arterial blood pressure; HR= heart rate; bpm= beats per minute; LDL= low-density lipoprotein ; HDL= high-density lipoprotein; SNS= sympathetic nervous system; SRA= Serum Renin Activity

Litvin 2013 - Effects of CPAP on "vascular" risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension	
Methods	
• Design	Single blinded (although NCT record says double), crossover assignment randomized controlled trial (clinicaltrials.gov: NCT00801671)
• Source of funding and competing interests	*Grant Support*: Publication processing charges were funded by Novartis Pharma LLC, Moscow, Russia *Disclosures*: none declared
• Setting	Russian Scientific Cardiology Research and Production Center
• Sample size	44

• Recruitment period	May 2007 to August 2009
• Follow-up	9-15 weeks: 3-9 weeks of medication therapy then 3 weeks for CPAP or sham CPAP, plus 3 weeks for crossover
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	Adults older than 18 years (up to 80 years) with OSA (AHI 15 or higher) and weak or moderate hypertension (SBP of 140-180mmHg, DBP of 90 to 110mmHg). Note: the paper only includes those with severe OSA (>30 events per hour) which differs from the trial registry
• Exclusion criteria	Comorbidities, including diabetes, persistent atrial fibrillation, severe ventricular rhythm disorders, an implanted pacemaker, chronic use of hypnotics, fluctuations in body mass, or intolerant to CPAP, pregnant or nursing women, women who will not use contraceptive methods, acute hepatic failure, biliary cirrhosis, cholestasis, clearance of Cockcroft < 30 ml/min/1.73m2, kaliemia ≥5.5mmol/l or higher, acute hypertension (SBP≥ 180mmHg and/or DBP≥110mmHg), acute daytime sleepiness (ESS> 15), profession that is inconsistent with CPAP treatment, contraindication to CPAP, known cardiovascular pathologies, allergy to valsartan and/or amlodipine, treatment with lithium, tutelle, curatelle, patient kept in detention, major protected by the law, hospitalized patient currently participating in another trial
• Absence of sleepiness	Acute daytime sleepiness (Epworth rating scale >15 is an exclusion criterion)
• OSA definitions	AHI >30 per hour
• Patient & disease characteristics	*CPAP first (n=22) vs. sham CPAP first (n=22)* Age, mean (SD): 55.5 (9.6) (total population) % Female: 23% (total population) BMI, mean (SD): 37.7 (7.8) (total population). 89% had a BMI>30. ESS score (SD): no information AHI, mean (SD): 63.4 (26.3) per hour Current or former smokers: 3 (10%) Previous antihypertensive treatment (n): 27 (total population) Mean blood pressure (mmHg) mean (SD): 119.9 (11.3) (total population) Glucose abnormalities n (%): 29 (66) (total population) Very high and high risk according to ESH guideline: 31 (73%) (total population) Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE, %) mean (SD): 9.4 (5.1) (total population) office systolic BP, mean (SD): 166 (11) mmHg office diastolic BP, mean (SD): 96 (11) mmHg central systolic BP, mean (SD): 155 (11) mmHg central diastolic BP, mean (SD): 97 (13) mmHg
Interventions	
• Intervention group	CPAP and antihypertension drugs Washout period: previous antihypertensive treatment was discontinued for 6–10 days and during this washout period, the patients were treated with a short-acting antihypertensive treatment (captopril 25 mg as needed). Then, patients received stepped dose titration of antihypertensive treatment every 3 weeks (if BP uncontrolled (<140/90mmHg) – first valsartan 160 mg + amlodipine 5 mg, the second step was valsartan 160 mg + amlodipine 10 mg, and the third step was valsartan 160 mg + amlodipine 10 mg +

	hydrochlorothiazide 25 mg). CPAP was added after 3 weeks of anti-hypertensive treatment with BP <140/90. CPAP in automatic mode (pressure 4–15 mm H2O) for 3 weeks then crossed over to sham CPAP
• Control group	Washout period as above. Sham CPAP was added after 3 weeks of anti-hypertensive treatment with BP <140/90 – pressure 4mm H20 for 3 weeks then crossed over to active CPAP
Results	
• Blood pressure	CPAP vs sham CPAP after 3 weeks of CPAP treatment Office systolic BP (mmHg): 135 (10) vs. 140 (9), difference -4.6 (0.6) Office diastolic BP (mmHg): 80 (8) vs. 86 (9), difference -3.4 (1.0)
• Reduction in antihypertensive medication	Not assessed
• Overall mortality	Not assessed
• Cardiovascular mortality	Not assessed
• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Not assessed
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed
• CPAP use	Not assessed
• Adverse effects	Two patients refused placebo CPAP because of complaints of “shortness of breath” and fail to fall asleep.
Limitations and other comments	
• Limitations	High risk of other bias (Discrepancies between trial registry and the published paper: AHI cut off (>15 vs. >30), blinding (double vs. single)); Unclear risk of selection, detection, and attrition bias

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure;

Lozano 2010 – continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized controlled trial (primary paper) **Additional publication: Lloberes 2014 - A randomized controlled study of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea**	
Methods	
• Design	Open label randomized controlled trial (clinicaltrials.gov: NCT00459914)
• Source of funding and competing interests	*Grant Support*: Fundacio´ Catalana de Pneumologia (FUCAP) and CibeRes *Disclosures*: none declared
• Setting	Hypertension Unit of Hospital General Universitari Vall d’Hebron, Barcelona, Spain
• Sample size	Lozano 2010: 75 randomized and 64 completers. Second paper Lloberes 2014 uses 75 from Lozano 2010 paper and an additional 27 patients, 78 of which completed follow up
• Recruitment period	Lozano 2010: May 2005-April 2008. Lloberes 2014 included those from May

	2005- April 2008 in addition to patients recruited between 2008 to 2010
• Follow-up	3 months
Patient characteristics	Data from Lozano 2010
• Inclusion criteria	Patients between 18-80, referred from a tertiary hospital hypertension clinic (Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain) with a diagnosis of resistant hypertension (BP measured in the consulting room as equal to or higher than 140/90 mmHg on at least three different occasions, despite treatment with three or more drugs at adequate doses, including a diuretic. Patients following a low salt diet and had not changed their treatment during the previous month.
• Exclusion criteria	Causes of secondary hypertension, history of alcohol abuse, renal insufficiency (creatinine >1.5mg/dl), severe chronic illness, upper airway malformations, history of poor treatment compliance, shift workers. Eligible patients were excluded for: recent ischemic heart disease, AHI<15, changes in hypertension treatment, refusal to participate.
• Absence of sleepiness	No information except that the presence of excessive daytime sleepiness was assessed with ESS
• OSA definitions	Apnea/hypopnea index > 15 Compliance: Reading the built in counter on the CPAP device (medication was assessed with the Haynes-Sackett test) Full overnight polysomnography; EEG, ECG, bilateral EOG, submental electromyography, thoracoabdominal motion (strain gauges), oronasal flow using a thermistor and nasal canulae, oxyhemoglobin saturation using finger oximetry, body position and leg movements. Apnea: total absence of oronasal flow for at least 10s Hypopneas: clear decrease in the amplitude of oronasal flow for at least 10s followed by a 3% desaturation and/or arousal. Differentiation between obstructive/ central apneas: respiratory effort channels OSA: AHI of at least 5 24hr ABPM criteria for resistant hypertension: at least 125/80
• Patient & disease characteristics	*Lozano 2010: CPAP (n=29) vs. usual pharmacological treatment (n=35), Mean unless stated otherwise* Age (SD): 59.2 (8.7) vs. 59.2 (10.9) Female n, (%): 7 (24.1) vs. 13 (37.1) BMI (SD): 30 (4.3) vs. 31.5 (5.6) ESS score (SD): 6.39 (3.45) vs. 5.94 (3.22) AHI (SD): 59.79 (19.71) vs. 46.78 (21.43) Active smokers (%): 7 (24.1) vs. 9 (25.7) SBP 24 hr (SD): 130.5 (14.9) vs. 129.4 (12.9) mmHg DBP 24 hr (SD): 76.7 (9.6) vs. 75.4 (10.5) mmHg Consulting room SBP (SD): 157.6 (16.7) vs. 151.3 (12.9) mmHg Consulting room DBP (SD): 90.2 (1) vs. 87.9 (9.1) mmHg ABPM confirmed resistant hypertension (%): 20 (69) vs. 21 (60) Diabetes n, (%): 9 (31) vs. 10 (28.6) Diuretics: All patients used diuretics Calcium channel blockers: 65.8% (total study population) Beta-blockers: 47.4% (total study population) Angiotensin-converting enzyme inhibitor: 92.2% (total study population)

	Alpha-1 blockers: 28.9% (total study population) Treatment with 3 anti-hypertensives: 58% (total study population) Treatment with 4 anti-hypertensives: 36.8% (total study population) Treatment with 5 anti-hypertensives: 5.3% (total study population)
Interventions	
• Intervention group	CPAP plus hypertension treatment - Patients in the CPAP group underwent a CPAP titration study using an automated pressure-setting device (AutoSet Spirit; ResMed, Sydney, Australia). Optimal pressure was determined visually from the printed data report and patients were prescribed CPAP, provided free
• Control group	Usual care – conventional pharmacological treatment for hypertension
Results	Data from Lozano 2010
• Blood pressure	Completers analysis at 3 months: CPAP n=29, Conventional treatment n=35 24 hr Mean systolic blood pressure mean difference (SD): -1.3 (15.1) vs. 1.7 (12.8) 24 hr Mean diastolic blood pressure mean difference (SD): -2 (7.4) vs. 0.9 (6.8) Night time systolic blood pressure mean difference (SD): -1.9 (19.3) vs. 3.8 (17.3) Night time diastolic blood pressure mean difference (SD): -3.1 (8.4) vs. 1.5 (11.1)
• Reduction in antihypertensive medication	N/A, changes in hypertension treatment were not permitted in the study design.
• Overall mortality	Not assessed
• Cardiovascular mortality	Not assessed
• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Not assessed
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed
• CPAP use	CPAP was not tolerable in 9 patients
• Adverse effects	No other adverse events were reported in the paper.
Limitations and other comments	
• Limitations	High risk of bias for blinding of participants, personnel and outcome assessment, attrition bias, and other bias; Unclear risk of bias for allocation concealment and selective outcome reporting Discrepancies between NCT record and paper: • Age up to 80 years in the Lozano 2010 paper, age up to 75 years in the trial registry entry. Different resistant hypertension definitions • Lozano 2010: Measured in the consulting room; BP ≥140/90mmHg on at least 3 different occasions despite treatment with ≥3drugs at adequate doses including a diuretic • Lloberes 2014: Measured by office BP; BP >140/90mmHg, despite the use of a minimum of three drugs at adequate doses (as indicated by the Hypertension Clinic) including a diuretic

	• Trial registry: a diagnosis of refractory hypertension on the basis of office blood pressure higher then 160/90 mmHg despite the recommended doses of at least 3 drugs, including a diuretic. Lozano 2010 describes the patients following a low salt diet. No mention of this in Lloberes 2014 and in the trial registry entry

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure;

Martinez-Garcia 2013 – Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension. The HIPARCO Randomized Clinical Trial	
Methods	
• Design	Open-label, randomized, mulitcenter clinical trial of parallel groups with blinded end point design (clinicaltrials.gov identifier NCT00616265)
• Source of funding and competing interests	*Grant support:* The study received a grant from Philips-Respironics, Sociedad Espanola de Neumologia, Instituto de Salud Carlos III and Sociedad Valenciana de Neumologia. *Disclosures:* All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest and *n*one were reported.
• Setting	24 teaching hospitals in Spain, Sleep Laboratory
• Sample size	194 randomized
• Recruitment period	Data collection: June 2009 to October 2011
• Follow-up	3 months
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	Primary resistant hypertension, aged 18-75 years, signed informed consent. All major causes of resistant hypertension were ruled out in each Hypertension Clinical Unit (including primary aldosteronism, renal artery stenosis, renal insufficiency). AHI≥15 were then randomized. Resistant hypertension definition: 24hr ABPM blood pressure that remained above goal (i.e. average SBP≥130 mmHg, average DBP≥80 mm Hg, or both) in spite of concurrent use of at least 3 antihypertensive medication agents prescribed at doses that provide optimal benefit-1 of them being ideally, a diuretic, if no contraindication exists.
• Exclusion criteria	Pregnancy, disabling hypersomnia requiring urgent treatment (defined as ESS ≥18, current use of CPAP treatment, poor adherence with antihypertensive treatment, long-term treatment with oral corticosteroids or nonsteroidal anti-inflammatory drugs, renal insufficiency (creatinine concentration higher than 1.5mg/dL in peripheral blood sample), a cardiovascular event in the month prior to the inclusion in the study and the regular use of sedative drugs such as benzodiazepines, major opiates and antipsychotics, which could significantly modify the results of sleep studies and alcohol intake (>100g of alcohol/day). Additional exclusions from clinical trials record: Patients with risky profession or work involving dangerous goods. Patients who were unstable at the time of their inclusion in the study.
• Absence of sleepiness	ESS≥18 was an exclusion criterion.
• OSA definitions	AHI ≥15, Polygraphy in the sleep laboratory of each center. This included: continuous recording or oronasal flow and pressure, heart rate, thoracic and abdominal respiratory movements, and oxygen saturation (SaO_2). Polygraphy was scored manually by trained personnel.

	Apnea: Interruption of oronasal airflow for >10 seconds Hypopnea: 30-90% reduction in oronasal airflow for >10 seconds associated with an oxygen desaturation of ≥4%
• Patient & disease characteristics	*CPAP (n=98) vs. No CPAP (n=96)* Age (SD): 57.8 (9.5) vs. 58.2 (9.6) Male %: 72.4 vs. 64.6 BMI (SD): 34.3 (5.7) vs. 33.6 (6.9) BMI ≥30 (%):61 (82.4) vs. 52 (76.4) Epworth Sleepiness Scale (SD): 8.9 (4.0) vs. 9.3 (4.0) ESS ≥10 No. (%): 33 (38.9) vs. 43 (47.3) No. of systemic hypertension drugs (SD): 3.7 (0.9) vs. 3.9 (0.9) Past cardiovascular events No. (%): 18 (18) vs. 24 (25) AHI: 41.3 (18.7) vs. 39.5 (19.2) AHI ≥30 No. (%): 68 (69.4) vs. 56 (58.3) 24hr mean blood pressure (SD):103.9 (9.6) vs. 102.9 (9.6) mmHg 24hr SBP (SD): 144.9 (11.7) vs. 143.5 (13.2) mmHg 24hr DBP (SD): 83.4 (11.1) vs. 82.6 (10.0) mmHg Use of prescribed antihypertensive medication in randomized patients: Diuretic (%): 95 (96.9) vs. 89 (93.7) Calcium channel blockers (%): 73 (73) vs. 69 (71.9) Angiotensin II receptor blockers (%): 68 (68) vs. 64 (66.7) β- Blockers (%): 58 (58) vs. 54 (56.3) Angiotensin-converting enzyme inhibitor (%): 37 (37) vs. 38 (39.6) α_1 blockers (%): 33 (33) vs. 32 (33.3) Renin blockers (%): 13 (13) vs. 8 (8.3) Others (%): 4 (4) vs. 4 (4.2)
Interventions	
• Intervention group	Optimal CPAP pressure was titrated in the sleep laboratory on a second night by an auto CPAP device (REMstar Pro M Series with C-Flex, Philips Respironics) within a period of <15 days after the dignositc study to obtain a fixed CPAP pressure value, according to a previous validation by the Spanish Sleep Network. Optimal Pressure determined by 2 blinded expert researchers, based on the visual evaluation of the raw data recording from the night study, with no significant leaks (<0.40L/s). Fixed pressure maintained throughout the study. CPAP device recorded and stored data from the 3 months. Adequate adherence: mean CPAP use≥4hrs per night
• Control group	No therapy while maintaining usual blood pressure control medication
Results	
• Blood pressure	Blood pressure levels, ITT population: 24hr mean SBP (SD): 140.2 (13.1) vs. 142.3 (17.1); intergroup crude differences* -3.1 (-6.7 to 0.6); intergroup adjusted differences**-4.2 (-8.0 to -0.4) 24hr mean DBP (SD): 79.5 (11.5) vs. 82.1 (12.7); intergroup crude differences* -3.2 (-5.4 to -1.0); intergroup adjusted differences**-3.8 (-6.1 to -1.4) 24 hr mean BP (SD): 99.8 (14.6) vs. 102.1 (18.2); intergroup crude

	differences* -3.1 (-5.6 to -0.6); intergroup adjusted differences** -3.9 (-6.6 to -1.3) % reaching a normotensive range in the ABPM (<130/80mmHg): 18.4% CPAP vs 13.8% control * calculated as (change in CPAP group) − (change in control group), adjusted by baseline BP values ** Adjusted by baseline BP, AHI, ESS, dipper or riser status, and previous cardiovascular events NB: in the report these results were presented in the opposite direction. We reversed the plus and minus signs to retain consistency throughout the report.
• Reduction in antihypertensive medication	Not assessed
• Overall mortality	Not assessed
• Cardiovascular mortality	Not assessed
• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Not assessed
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed
• CPAP use	Not assessed. However, a per protocol analysis was performed with 'data only from patients with adequate adherence to CPAP who finished the study'
• Adverse effects	Not assessed
Limitations and other comments	
• Limitations	High risk of bias for blinding of participants and personnel; unclear risk of bias for blinding of outcome assessment; low risk of bias for the other domains

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure; SBP= Systolic Blood Pressure, DBP= Diastolic Blood Pressure; BP= Blood Pressure; BMI= Body Mass Index; AHI= Apnea-Hypopnea Index; ABPM= 24hr Ambulatory Blood Pressure Monitoring, OR= Odds Ratio

Muxfeldt 2015 – Effects of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Clinic and ambulatory Blood Pressures in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension. A Randomized Controlled Trial	
Methods	
• Design	Uni-centre open label randomized parallel group clinical trial with blinded outcomes assessment (NCT01508754)
• Source of funding and competing interests	*Grant support:* grant from the Brazilian Ministry of Health (DECIT, Distrito Federal, Brazil) and Ministry of Science and Technology (FINEP, Rio de Janeiro, Brazil); research grants from the Conselho Brasileiro de Desenvolvimento Cientifico e Tecnologico (CNPq, Distrito Federal, Brazil) and Fundacao Carlos Chagas Filho de Amparo a Pequisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ, Rio de Janeiro, Brazil). *Disclosures:* None to declare

• Setting	Hypertension Outpatient Clinic and Sleep Clinic, Tertiary care University Hospital
• Sample size	125 randomized, 117 included in analysis
• Recruitment period	Study began as an observational cohort to establish OSA prevalence from September 2010 to December 2011; and the RCT began in January 2012 and ended in July 2014.
• Follow-up	6 months
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	Patients with resistant hypertension (uncontrolled clinic BP ≥140 mmHg, using 3 antihypertensive drugs in full dosages or using ≥4 drugs regardless of clinic BP levels) ideally including a diuretic, and with moderate/severe OSA (AHI ≥15) on a complete polysomnography. Age up to 74 years
• Exclusion criteria	Pregnancy, concomitant life-threatening diseases, significant cognitive impairment, poor anti-hypertensive treatment adherence, other secondary causes of hypertension (including renal artery stenosis and surgical primary aldosteronism; patients with possible bilateral adrenal hyperplasia, based on adrenal CT scan results, were all treated with spironolactone, but were not excluded), advanced renal failure, major cardiovascular events occurrence on the previous 6 months, severe hypersomnia requiring treatment (ESS >18), and current or previous CPAP use. From clinicaltrials.gov: Patients older than 80 years, severe cognitive deficits
• Absence of sleepiness	ESS >18 was an exclusion criterion.
• OSA definitions	OSA: AHI ≥5 events/hour, mild (AHI 5-14.9/hr), moderate (AHI 15-29.9/ hr), severe (AHI≥30/ hr) Apnea and hypopnea episodes defined respectively as: ≥ 90% and ≥30% decrease of airflow for at least 10s associated with oxyhemoglobin desaturation ≥4% Obstructive/ central apnea: presence/ absence of accompanying respiratory effort Full night in-hospital polysomnography, recorded in BrainNet BNT 36 device and analysed by Poliwin XP software (EMSA, Brazil). The following were monitored: airflow, respiratory effort, oxyhemoglobin saturation, electrocardiogram, electroencephalogram, electrooculogram, and submental/anterior tibial electromyogram (according to the American Academy of Sleep Medicine standards)
• Patient & disease characteristics	*CPAP n=57, Non CPAP n=60* Age (SD): 60.8 (8.0) vs. 60.2 (8.4) years Age >65yrs %: 31.0 vs. 31.7 Male, %: 37.9 vs. 41.7 Weight (SD): 84.6 (15.1) vs. 87.6 (18.4) kg BMI (SD): 32.9 (4.8) vs. 33.8 (5.8) kg/m^2 Obesity (BMI>30kg/m^2), %: 72.4 vs. 65.0 Cardiovascular risk factors: Diabetes, %: 44.8 vs. 46.7 Physical inactivity, %: 75.9 vs. 66.7 Current smoking, %: 12.1 vs. 13.3 Dyslipidemia, %: 75.9 vs. 78.3 Target organ damage Previous cardiovascular disease, %: 44.8 vs. 48.3

	Coronary heart disease, %: 29.3 vs. 31.7 Heart failure, %: 1.7 vs. 8.3 Cerebrovascular disease, %: 20.7 vs. 15.0 Antihypertensive treatment No. of drugs, median (range): 5 (3-8) vs. 5 (3-8) No. of drugs at bedtime, median (range): 2 (1-3) vs. 2 (1-3) Diuretics, %: 100 vs. 100 ACE inhibitor, %: 60.3 vs. 66.7 AR blockers, %: 36.2 vs. 26.7 β-blockers, %: 81.0 vs. 78.3 Calcium channel blockers, %: 74.1 vs. 85.0 Direct vasodilators, %: 39.7 vs. 41.7 Central alpha agonists, %: 10.3 vs. 20.0 Spironolactone, %: 48.3 vs. 46.7 Blood pressures Clinic SBP (SD): 151 (26) vs. 150 (27) Clinic DBP (SD): 86 (16) vs. 83 (17) Ambulatory 24-h SBP (SD): 127 (16) vs. 130 (16) Ambulatory 24hr DBP (SD): 75 (11) vs. 76 (12) True (uncontrolled resistant hypertension), %: 59.6 vs. 58.3 Non-dipping pattern, %: 68.4 vs. 56.7 Riser pattern, %: 15.8 vs. 13.3 AHI (SD): 44 (24) vs. 39 (18) per hour Severe apnea (AHI>30), %: 58.6 vs. 58.3 ESS (SD): 10 (6) vs. 12 (6) points
Interventions	
• Intervention group	CPAP (Rem-Star Pro, Philips Respironics, Eindhoven, the Nederlands) withweekly CPAP visits for 1st month, then monthly thereafter. Adherence: ≥4 hours of CPAP user per night, without leaks and a residual AHI<5/hr. Assessed by its own digital storage device using EncorePro, Philips Respironics software. If AIH increased for ≥5, increased CPAP pressure by 1 mmHg weekly until AHI<5.
• Control group	No CPAP therapy (keeping antihypertensive treatment unchanged)
Results	
• Blood pressure	Systolic BPs mmHg at 6 months and adjusted difference (Mean and 95% CI) (ITT analysis) 24hr: 127.5 (15.9) vs. 130.1 (16.7); -0.5 (-5.1 to 4.1) Nighttime: 120.4 (17.9) vs. 123.4 (16.2); -1.7 (-7.0 to 3.6) Clinic: 146.3 (25.0) vs. 148.0 (25.1); -2.4 (-10.7 to 6.0) Diastolic BPs mmHg at 6 months and adjusted difference (Mean and 95% CI) (ITT analysis) 24hr: 74.5 (10.9) vs. 75.2 (11.8); -0.2 (-3.1 to 2.8) Nighttime: 69.8 (12.1) vs. 70.0 (11.7); -0.4 (-3.7 to 3.0) Clinic: 82.3 (15.4) vs. 80.7 (17.1); -0.2 (-5.2 to 4.9) A secondary analysis with further adjustments for age, sex, BMI, presence of

	CVD and antihypertensive treatment "did not change any of the results". Data not provided. Change in prevalence of *uncontrolled* ambulatory BP, OR (95% CI): 0.73 (0.31-1.74)
• Reduction in antihypertensive medication	Not assessed
• Overall mortality	Not assessed
• Cardiovascular mortality	Not assessed
• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Not assessed
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed
• CPAP use	5/57 (8.8%) in the CPAP group interrupted CPA use. Median use of CPAP was 4.8 hours per night and 15 patients (26%), including 5 who interrupted CPAP use during the first month of treatment because of poor adaptation, used CPAP for <4 hours per night.
• Adverse effects	Not assessed
Limitations and other comments	
• Limitations	High risk of bias for blinding of participants and personnel (open label study) and for selective outcome reporting (4 secondary outcomes not reported); unclear risk of bias for blinding of outcome assessment and incomplete outcome data; low risk of bias for the other domains

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure; BP= Blood Pressure; BMI= Body Mass Index; AHI= Apnea-Hypopnea Index; CVD= Cardiovascular Disease, OR= Odds Ratio;

Pedrosa 2013 - Effects of OSA Treatment on BP in Patients With Resistant Hypertension	
Methods	
• Design	Open label, parallel assignment randomized controlled trial (clinicaltrials.gov: NCT00812695)
• Source of funding and competing interests	*Grant Support*: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP - 2008/57332-7), Fundação Zerbini *Disclosures*: none declared
• Setting	Hypertension Unit of the Heart Institute, University of Sao Paulo Medical School
• Sample size	40
• Recruitment period	Not reported in publication. Clinicaltrials.gov online record reports study start-date of Oct 2008 and completion date of March 2011
• Follow-up	6 months
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	Patients with resistant hypertension from the Hypertension Unit of the Heart Institute, University of Sao Paulo Medical School with no previous diagnosis of OSA, moderate to severe OSA (AHI ≥15/ hr), adherent to medications

	(>80% of the time on all days),
• Exclusion criteria	Patients >65 or <30 years, those with secondary causes of hypertension (arrhythmias, heart failure, valvular heart disease, renal failure, smoking, regular alcohol intake, or taking medication that increases blood pressure (use of cocaine, amphetamines, other illicit drugs, sympathomimetics (decongestants, anorectics), oral contraceptive hormones, NSAIDs) were excluded. Exclude pseudo resistance in the run-in period (due to poor medication adherence and white coat hypertension). BMI>40kg/m^2, Diabetes Mellitus,
• Absence of sleepiness	Not an inclusion criterion but daytime sleepiness was assessed with ESS
• OSA definitions	AHI 15 events/h assessed with overnight polysomnography (Embla - Flaga hf. Medical Devices) Apnea: total absence of oronasal flow for ≥10 seconds Hypopneas: a clear decrease (>50%) in amplitude of oronasal flow for≥ 10 seconds followed by a 3% desaturation and/or arousal (trial registry states ≥4% desaturation) CPAP adherence: downloading a card that contained the time counter of the device
• Patient & disease characteristics	*20 randomized to each treatment group, Analyzed: CPAP (n= 19) vs. No CPAP (n= 16)* Age (SEM): 57 (2) vs. 55 (2) years % Female: 26 vs. 19 % White: 68 vs. 44 BMI, median (IQR): 36 (31-41) vs. 29 (27-33) kg/m2 Neck circumference (SEM): 43 (1) vs. 40 (1) cm Waist circumference (SEM): 113 (3) vs. 100 (3) cm ESS score (SEM): 12 (1) vs. 9 (1) AHI, median (IQR): 36 (24-51) vs. 28 (22-38) per hour Desaturation index, median (IQR): 22 (12-47) vs. 17 (15-34) per hour Mean SaO2 (%), median (IQR): 93 (89-94) vs. 93 (92-96) % dyslipidemia: 84 vs. 88 % metabolic syndrome: 90 vs. 75 % diabetes: 63 vs. 56 (Note: diabetes was an exclusion criterion on the trial registry) SBP, mean (SEM): 163 (4) vs. 161 (7) mmHg DBP, mean (SEM): 97 (3) vs. 96 (3) mmHg HR, mean (SEM): 66 (3) vs. 66 (4) bpm Total cholesterol, median (IQR): 193 (128-234) vs. 214 (171-229) mg/dL HDL cholesterol, median (IQR): 41 (28-52) vs. 39 (34-51) mg/dL LDL cholesterol, mean (SEM): 107 (9) vs. 110 (8) mg/dL Triglycerides, median (IQR): 151 (103-211) vs. 185 (130-234) mg/dL Aldosterone: 11.7 (1.6) vs. 9.4 (1.3) ng/dL Hemoglobin: 14.0 (0.3) vs. 14.9 (0.3) g/dL Creatinine, median (IQR): 1.2 (0.9-1.5) vs. 1.2 (0.9-1.3) mg/dL

	Fasting glucose, median (IQR): 123 (103-167) vs. 111 (104-137) mg/dL Antihypertension drugs, median (IQR): 4 (4-5) vs.4 (3-5)
Interventions	
• Intervention group	CPAP (ResMed) plus standard hypertension treatment Full night CPAP titration study, during which the pressure was adjusted to abolish apnea and hypopnea
• Control group	Standard hypertension treatment
Results	
• Blood pressure	
	Nocturnal systolic ABPM at study entry, mean (SEM): 136.2 (3.0) vs. 136.6 (4.4) mmHg Nocturnal systolic ABPM at 6 months (end of study), mean (SEM): 137.8 (3.5) vs. 139.3 (3.4) mmHg Nocturnal diastolic ABPM at study entry, mean (SEM): 75.4 (2.8) vs. 78.4 (3.4) mmHg Nocturnal diastolic ABPM at 6 months (end of study), mean (SEM): 76.2 (2.7) vs. 80.3 (2.7) mmHg Change in nocturnal systolic/diastolic ABPM, mean difference (SEM: 1.6 (3.5)/ 0.8 (2.9) vs. 2.8 (4.5)/1.8 (3.5) mmHg Change in nocturnal systolic ABPM, mean difference (SEM: 1.6 (3.5) vs. 2.8 (4.5) mmHg Change in nocturnal diastolic ABPM, mean difference (SEM: 0.8 (2.9) vs. 1.8 (3.5) mmHg
	Controlled Office BP (<140/90 mmHg): CPAP n=6 / 19, vs Control 2/16 Normalization of ABPM (<130/80 mmHg): n=3/19 vs 1/16
• Reduction in antihypertensive medication	No patients changed antihypertensive medication
• Overall mortality	Not assessed
• Cardiovascular mortality	Not assessed
• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	CPAP decreased the AHI to 5 events per hour (range 4-9 events per hour). No further information given.
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed. CPAP raised the minimum oxygen saturation to 88% (range 85%-91%). No further information given.
• CPAP use	CPAP was used for 6:01 (SEM 0:20) h/night (range 3:42-7:44 h/night); none of the patients discontinued CPAP during the study
• Adverse effects	Discontinued intervention due to poor drug compliance: 1 vs. 3 Acute myocarditis: 0 vs. 1. No patients presented any clinically relevant event related to hypertension during the study period
Limitations and other comments	
• Limitations	High risk of bias for blinding of participants, personnel, and outcome assessment (subjective), Incomplete outcome data (attrition); Unclear risks

	of bias for randomization sequence and allocation concealment, and selective outcome reporting. Note: Diabetes was described as an exclusion on the trial registry but patients with diabetes were included. The aim was for recruitment of 50 patients, only 40 were randomized. Additional outcomes reported: ESS, CPAP compliance, BMI, BP dipping, biochemical variables (aldosterone).

ABPM= ambulatory blood pressure monitoring; SEM= standard error of mean; SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure;

Robinson 2006 – Continous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients	
Methods	
• Design	Crossover assignment Sham placebo randomized controlled trial
• Source of funding and competing interests	*Grant Support*: The British Heart Foundation (study number PG/01/171/13395) provided funding *Disclosures*: no information
• Setting	Sleep and Respiratory Trials Unit, Oxford Centre for Respiratory Medicine, Oxford, UK
• Sample size	35
• Recruitment period	No information.
• Follow-up	1-month treatment, 2-week wash-out, 1-month alternative treatment
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	Age 18 or older, proved OSA (>10 dips in SaO2 of >4% per hour on overnight sleep study), no daytime hypersomnolence (with an ESS <10), hypertension defined as either taking antihypertensive drugs or BP>140/90mmHg on 24hr ambulatory BP monitoring
• Exclusion criteria	Respiratory failure, declined to participate, unable to consent
• Absence of sleepiness	Participants were only eligible if they did not have daytime hypersomnolence (ESS <10)
• OSA definitions	OSA diagnosed from one night respiratory polysomnographic study (Win-Visi monitoring system, Stowood Scientific Instruments, Oxford, UK). Results of the sleep study were scored automatically, with manual review to ensure data accuracy. OSA diagnosed from a review of all data including a video recording. OSA measurement: severity of sleep apnoea; number of dips in SaO2 of >4% per hour on overnight sleep study. Stated to correlate well with the AHI.
• Patient & disease characteristics	*CPAP first (n=18) vs. sham CPAP first (n=17)* Age (SD): 54 (8) years % Female: 11 BMI (SD): 33.2 (5.3) kg/m2 Neck circumference (SD): 43.9 (4.0) cm ESS score, median (IQR): 5.3 (3.0-7.0) AHI: no information Drugs/no drugs for hypertension (n): 27/8 Taking ≥2 classes of antihypertensives: n=7 Single antihypertensive: n=20

	Antihypertensives used: Beta Blocker n=7, diuretic n=6, angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II blocker n=8, calcium channel blocker n=5, alpha blocker n=1. Osler test min, median (IQR): 40 (40-40) Dips in SaO2 of >4% per hour of sleep (n) median, (IQR): 28.1 (18-38) BP measurements before treatment: Therapeutic CPAP vs Subtherapeutic (Sham) CPAP 24 hr BP mean (SD): 103.4 (11.6) vs. 105.1 (12.1) mmHg Wake period BP mean (SD): 106.1 (13.6) vs. 108.8 (13.0) mmHg Sleep period BP mean (SD): 96.0 (11.5) vs. 98.0 (14.8) mmHg 24hr systolic BP mean (SD): 140.3 (16.1) vs. 143.0 (17.3) mmHg 24hr diastolic BP mean (SD): 85.3 (11.2) vs. 86.7 (11.1) mmHg
Interventions	
• Intervention group	CPAP: generated using an automatic CPAP machine (Autoset Spirit, Resmed, Abingdon, UK). A specialist nurse team assisted patients with telephone advice for any CPAP difficulties during each treatment period and the masks were adjusted as necessary.
• Control group	Sham CPAP: fixed subtherapeutic pressure from the same machine (delivers <1cm H_2O pressure/ insufficient to hold open the pharynx). In all other respects, sham placebo CPAP was identical to therapeutic CPAP. A specialist nurse team assisted patients with telephone advice for any CPAP difficulties during each treatment period and the masks were adjusted as necessary.
Results	
• Blood pressure	24hr systolic BP, mmHg: Mean (SD): 137.0 (16.3) vs 139.3 (17.6) Difference in change from baseline, median (95% CI): -0.10 (-5.3 to 5.1) 24hr diastolic BP, mmHg: Mean (SD): 84.2 (11.7) vs 86.8 (11.6) Difference in change from baseline, median (95% CI): -1.47 (-6.7 to 3.8) 24 hr BP, mmHg: Mean (SD): 101.4 (12.5) vs 103.9 (12.7) Difference in change from baseline, median (95% CI): -0.74 (-4.4 to 2.9) Sleep period BP, mmHg: Mean (SD): 93.3 (12.3) vs 97.8 (13.6) Difference in change from baseline, median (95% CI): -2.81 (-7.8 to 2.2)
• Reduction in antihypertensive medication	Not assessed
• Overall mortality	Not assessed
• Cardiovascular mortality	Not assessed
• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Not assessed
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed
• CPAP use	Mean CPAP (SD) use: 5.2 (2.1) vs. 4.3 (2.4) h per night (p<0.001)
• Adverse effects	2 patients were intolerant of the BP cuff when having therapeutic CPAP (1 CPAP first, 1 CPAP 2nd)

	No Adverse events described relating to the CPAP
Limitations and other comments	
• Limitations	Unclear risk of selection, attrition, and selective reporting bias. No protocol or trial registration

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure;

Thunstrom 2016 - Blood pressure response to Losartan and Continuous Positive Airway Pressure in Hypertension and Obstructive Sleep Apnea	
Methods	
• Design	Two-part study (NCT00701428): 1) 6-week, two centre, open, prospective case control parallel design (2:1, OSA/ no-OSA hypertensive patients). Began treatment with an angiotensin II receptor antagonist; Losartan 50mg daily 2) Sex stratified, open, randomized, parallel design of the OSA group to CPAP or no CPAP
• Source of funding and competing interests	*Grant Support*: Supported by the "Agreement concerning research and education of doctors" of Vastra Gotalandsregionen grants (ALFGBG-11538 and ALFGBG-150801; the Research Fund at Skaraborg Hospital grants (VGSKAS-10375, VGSKAS-12916 and VGSKAS-40311, the Skaraborg Research and Development Council grant (VSFOUSKB-46381), the Heath and Medical Care Committee of the Regional Executive Borard, Region Vastra Gotaland grant VGFOUREG-159211, the Gothenburg Medical Society, the Swedish Sleep Research and Sleep Medicine Society, the Cardiovascular Research Foundation, Sahlgrenska Ostra Hospital and ResMed Sweden *Disclosures*: Dr. Peker reports grants and non-financial support from ResMed Sweden, during the conduct of the study.
• Setting	Two hospitals; Skaraborg County Hospital, Skovde and Ostra/Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, West Sweden. Sleep study carried out at home.
• Sample size	48
• Recruitment period	May 2008 to December 2013
• Follow-up	6 weeks
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	Newly diagnosed and never-treated hypertension (office-based SBP > 140 mm Hg, DBP > 90 mm Hg, or both) and OSA (AHI>15)
• Exclusion criteria	Normal blood pressure (BP) at study entry, uncontrolled malignant hypertension, borderline obstructive sleep apnea (OSA; Apnea Hypopnea Index [AHI 5-14.9]), morbid obesity (body mass index [BMI] ≥ 35 kg/m2), or other serious disease (e.g., cancer, cardiac disease, manifest diabetes, pulmonary embolism); if they were unable to give informed consent; or if they had received any medical treatment for hypertension for more than 6 months
• Absence of sleepiness	No information
• OSA definitions	Apnea was defined as an almost complete (≥ 90%) cessation of airflow, and hypopnea was defined as a reduction in thoracoabdominal movement of at least 50%, a reduction in nasal pressure amplitude of at least 50% for at least 10 seconds, or both. OSA was defined as an AHI of 15 or more events per hour of estimated sleep time. Home sleep study. Embletta Portable Digital

	System (Embla, Broomfield, CO) at baseline. Portable, limited channel sleep recording device consisted of a nasal pressure detector using a nasal cannula/pressure transducer system, thoracoabdominal movement detection through 2 respiratory inductance plethysmography belts, finger pulse oximeter detecting heart rate and oxyhaemoglobin saturation as well as body position and movement detection.
• Patient & disease characteristics	*CPAP n=24, Non-CPAP n=23*. Mean (SD) unless otherwise specified. Age, years: 58 (6.7) vs. 59 (3.7) Male sex (%): 62.5 vs. 73.9 Body mass index, kg/m^2: 27.7 (3.2) vs. 27.6 (4.1) Waist circumference, cm: 101.1 (13.2) vs. 97.6 (11.1) Abdominal obesity, %: 11.1 vs. 21.4 Current smoker, %: 4.5 vs. 17.4 Consumes ≥14 units alcohol/week, %: 13.0 vs. 4.5 Shift worker, %: 16.7 vs. 4.3 ESS, score: 10.0 (4.7) vs. 9.2 (4.8) AHI: 28.6 (12.5) vs. 28.0 (12.3) per hour ODI (events/hr): 14.2 (11.2) vs. 11.6 (9.1) Office based blood pressure reading: Systolic BP, mmHg: 165.1 (17.8) vs. 161.6 (15.5) mmHg Diastolic BP, mmHg: 99.4 (7.1) vs. 95.5 (13.1) mmHg Laboratory values, mmol/L Fasting blood glucose: 5.4 (0.6) vs. 5.2 (0.6) HDL cholesterol: 1.6 (0.6) vs. 1.5 (0.5) LDL cholesterol: 4.0 (1.3) vs. 3.5 (0.8) Triglycerides: 1.2 (0.6) vs. 1.1 (0.7) Mean 24hr BP; systolic BP at baseline: 136.5 (13.5) vs. 135.5 (13.5) mmHg Mean 24hr BP; diastolic BP at baseline: 84.0 (8.0) vs. 84.8 (7.6) mmHg Mean 24hr BP; mean arterial BP at baseline: 101.4 (8.4) vs. 101.7 (8.4) mmHg Mean daytime BP; systolic BP at baseline: 143.1 (20.1) vs. 144.2 (15.0) mmHg Mean daytime BP; diastolic BP at baseline: 89.6 (8.0) vs. 91.0 (8.4) mmHg Mean daytime BP; mean arterial BP at baseline: 107.0 (8.5) vs. 108.5 (9.3) mmHg Mean night time BP; systolic BP at baseline: 124.1 (13.2) vs. 120.2 (13.5) mmHg Mean night time BP; diastolic BP at baseline: 74.4 (9.2) vs. 74.3 (8.1) mmHg Mean night time BP; mean arterial BP at baseline: 91.5 (9.1) vs. 90.3 (9.5) mmHg Mean morning BP; systolic BP at baseline: 139.1 (16.1) vs. 133.8 (15.6) mmHg Mean morning BP; diastolic BP at baseline: 85.6 (9.7) vs. 86.0 (8.6) mmHg Mean morning BP; mean arterial BP at baseline: 102.8 (10.3) vs. 101.8 (9.7) mmHg Non-dippers, % at baseline: 25.0 vs. 8.7 Optimally treated hypertension, % at baseline: 12.5 vs. 17.4
Interventions	
• Intervention group	Automatic (self-titrating) CPAP device (S9, ResMed San Diego, CA) with nasal

	or full-face mask and a humidifier. The devices were set in autoPAP mode during the whole study period. Instructions on how to use the device were given by a nurse trained in sleep medicine. Mask leaks checked by telephone call at 1 week by the nurse. In addition, patients continued Losartan 50mg. Median CPAP level (IQR): 7.6cm (5.9-8.8). Adjusted median CPAP use during the study period: 5.0hr/night (IQR 3.2-6.3). Residual AHI 3.0 events/hr (IQR 1.9-4.5)
• Control group	No CPAP. Continue Losartan 50mg.
Results	
• Blood pressure	**CPAP (n=24), no CPAP (n=23), mean (SD) unless otherwise specified.** Mean 24h SBP at 6 weeks: 131.7 (10.8) vs. 135.0 (17.1) mmHg p-value for mean difference (CPAP vs no CPAP): 0.425 Mean difference in change from baseline (CPAP vs no CPAP): 4.4 (p=0.063) Mean 24h DBP at 6 weeks: 81.0 (8.2) vs. 83.6 (8.5) mmHg p-value for mean difference (CPAP vs no CPAP): 0.283 Mean difference in change from baseline (CPAP vs no CPAP): 1.9 (p=0.22) Mean 24h, Mean arterial BP at 6 weeks: 97.8 (7) vs. 100.5 (10.5) mmHg p-value for mean difference (CPAP vs no CPAP): 0.306 Mean difference in change from baseline (CPAP vs no CPAP): 2.5 (p=0.16) Mean night time SBP at 6 weeks: 119.4 (12.3) vs. 121.5 (14.4) mmHg p-value for mean difference (CPAP vs no CPAP): 0.592 Mean difference in change from baseline (CPAP vs no CPAP): 5.9 (p=0.021) Mean night time DBP at 6 weeks: 71.9 (8.9) vs. 74.1 (8.4) mmHg p-value for mean difference (CPAP vs no CPAP): 0.380 Mean difference in change from baseline (CPAP vs no CPAP): 2.3 (p=0.21) Mean night time, Mean arterial BP at 6 weeks: 88.5 (8.5) vs. 90.8 (9.5) mmHg p-value for mean difference (CPAP vs no CPAP): 0.393 Mean difference in change from baseline (CPAP vs no CPAP): 3.2 (p=0.11) Optimally treated at 6 weeks (<130/<80 mmHg), %.: 25.0 vs. 17.4 p-value for mean difference (CPAP vs no CPAP): 0.524 p-value for mean difference in change in the ratio: 6-wk visit/12-wk visit (CPAP vs no CPAP): p=0.059
• Reduction in antihypertensive medication	Not assessed
• Overall mortality	Not assessed
• Cardiovascular mortality	Not assessed
• MACE	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Not assessed

• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed
• CPAP use	Median CPAP use (IQR): 5.0 h/night (3.2–6.3). 13/24 (54%) used CPAP ≥4 hours per night.
• Adverse effects	'No adverse events related to the use of losartan or CPAP were reported during the study'
Limitations and other comments	
• Limitations	High risk of bias for blinding of participants, personnel and outcome assessors and other bias; Unclear risk of bias for allocation concealment. Open study, protocol amendments (sample size calculation), sleep study carried out 6 weeks pre randomisation on introduction of losartan

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure;

Appendix 3.5. GRADE Summary of Findings Tables

CPAP compared to no CPAP for improvement of hypertension-related outcomes in people with OSA and hypertension

References: Barbe 2010a; Huang 2015; Lozano 2010; Martinez-Garcia 2013; Muxfeldt 2015; Pedrosa 2013; Thunström 2016a

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CPAP	no CPAP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
24-h mean BP - 24-h mean systolic BP												
4	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	serious [b]	none	208	214	-	MD **2.34 lower** (4.84 lower to 0.16 higher)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL
24-h mean BP - 24-h mean diastolic BP												
4	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	serious [b]	none	208	214	-	MD **2.33 lower** (3.84 lower to 0.83 lower)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL
24-h mean BP - 24-h mean arterial pressure (MAP)												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CPAP	no CPAP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	very serious [b,c]	none	122	119	-	MD **3.02 lower** (5.27 lower to 0.78 lower)	⨁◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

Nighttime mean BP - Nighttime mean systolic BP

4	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	very serious [b,c]	none	129	134	-	MD **1.64 lower** (3.87 lower to 0.59 higher)	⨁◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

Nighttime mean BP - Nighttime mean diastolic BP

4	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	very serious [b,c]	none	129	134	-	MD **1.4 lower** (3.01 lower to 0.21 higher)	⨁◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

Nighttime mean BP - Nighttime mean arterial pressure (MAP)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CPAP	no CPAP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	very serious [b,c]	none	24	23	-	MD **2.3 lower** (7.46 lower to 2.86 higher)	⨁◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

Office mean BP - Office mean systolic BP

3	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	serious [b]	none	271	278	-	MD **2.39 lower** (5.72 lower to 0.93 higher)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL

Office mean BP - Office mean diastolic BP

3	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	serious [b]	none	271	278	-	MD **1.32 lower** (3.32 lower to 0.68 higher)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL

Office mean BP - Office mean arterial pressure (MAP) - not measured

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

Reached blood pressure target (<140/90 or <130/80) (follow up: range 1.5 months to 24-54 months

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CPAP	no CPAP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
5	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	serious [b,c]	none	51/232 (22.0%)	71/234 (30.3%)	**RR 1.43** (1.07 to 1.90)	**95 more per 1.000** (from 15 more to 198 more)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL
Reduction of antihypertensive medication												
3	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	serious [c,d]	none	No significant differences in reducing antihypertensive treatment to one or no medications or stopping antihypertensive treatment after 3, 6 or 12 months (1 study); Drug change (defined as any adjustment of antihypertensive treatment): 15 (41.7%) vs. 19 (48.6 %) (p-value= 0.55) after median 36 months (1 study); no patients changed antihypertensive medication after 6 months (1 study)				⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL
Overall mortality												
1	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	very serious [c,e]	none	0/42 (0.0%)	1/39 (2.6%)		RD= -0.03 (95% CI -0.09 to 0.04)	⨁◯◯◯ VERY LOW	IMPORTANT
Cardiovascular mortality												
1	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	very serious [c,e]	none	0/42 (0.0%)	1/39 (2.6%)		RD= -0.03 (95% CI -0.09 to 0.04)	⨁◯◯◯ VERY LOW	IMPORTANT

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CPAP	no CPAP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
MACE												
1	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	very serious [c,e]	none	1/36 (2.8%)	5/37 (13.5%)		RD= -0.11 (95% CI -0.23 to 0.02)	⨁◯◯◯ VERY LOW	IMPORTANT
Adverse events												
3	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	serious [c]	none	One vascular event leading to an exclusion in the CPAP group (n=1). No further adverse events described (1 study). Discontinued intervention due to poor drug compliance: 1 vs. 3 / Acute myocarditis: 0 vs. 1 / No patients presented any clinically relevant event related to hypertension during the study period (1 study). 'No adverse events related to the use of losartan or CPAP were reported during the study' (1 study)				⨁⨁◯◯ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. High risk of bias for >1 item in most studies
b. Confidence interval includes irrelevant reduction
c. OIS not reached
d. Very small differences on an absolute scale
e. Confidence interval includes no effect and appreciable benefit and/or harm

CPAP compared to sham CPAP for improvement of hypertension-related outcomes in people with OSA and hypertension

References: Campos-Rodriguez 2006; de Oliveira 2014; Duran-Cantolla 2010; Joyeux-Faure 2018; Litvin 2013; Robinson 2016

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CPAP	sham CPAP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
24-h mean BP - 24-h mean systolic BP												
5	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	serious [b]	none	281	281	-	MD **2.02 lower** (3.49 lower to 0.55 lower)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL
24-h mean BP - 24-h mean diastolic BP												
5	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	serious [b]	none	281	281	-	MD **1.37 lower** (2.34 lower to 0.41 lower)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL
24-h mean BP - 24-h mean arterial pressure (MAP)												
4	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	serious [b]	none	257	258	-	MD **1.39 lower** (2.38 lower to 0.4 lower)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL
Nighttime mean BP - Nighttime mean systolic BP												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CPAP	sham CPAP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
3	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	serious [b]	none	212	212	-	MD **4.4 lower** (7.45 lower to 1.35 lower)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL

Nighttime mean BP - Nighttime mean diastolic BP

3	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	serious [b]	none	212	212	-	MD **1.72 lower** (3.03 lower to 0.41 lower)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL

Nighttime mean BP - Nighttime mean arterial pressure (MAP)

4	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	serious [b]	none	257	258	-	MD **2.07 lower** (3.41 lower to 0.73 lower)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL

Office mean BP - Office mean systolic BP

3	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	serious [c]	none	65	63	-	MD **4.56 lower** (5.72 lower to 3.4 lower)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CPAP	sham CPAP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Office mean BP - Office mean diastolic BP												
3	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	serious [b,c]	none	65	63	-	MD **3.66 lower** (5.48 lower to 1.84 lower)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL
Office mean BP - Office mean arterial pressure (MAP)												
1	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	very serious [c,d]	none	19	18	-	MD **2.15 lower** (9.44 lower to 5.14 higher)	⨁◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
Reduction of antihypertensive medication												
1	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	very serious [c,d]	none	0/24 (0.0%)	0/23 (0.0%)	not estimable		⨁◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
CPAP use												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CPAP	sham CPAP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
4	randomised trials	serious [a]	serious [e]	not serious	not serious	none	Nights using CPAP: 50 (18-61) vs. 47 (10-58); Hours per night use: 5.3 (4.1-7.1) vs. 4.2 (2.3-5.4); Nights using CPAP ≥4 hours: 22 (35%) vs. 34 (52.2%) (1 study) / Poor CPAP compliance <4 hours/night: 7/17 (41.2%) vs. 7/16 (43.8%) (1 study); Mean CPAP (SD) use: 5.2 (2.1) vs. 4.3 (2.4) h per night (p<0.001) (1 study) / Discontinuation of treatment due to poor tolerance: 12 vs. 10 (1 study)				⨁⨁◯◯ LOW	IMPORTANT

Adverse events

2	randomised trials	serious [f]	not serious	not serious	serious [c]	none	Two patients refused placebo CPAP because of complaints of "shortness of breath" and fail to fall asleep (1 study) / 2 patients were intolerant of the BP cuff when having therapeutic CPAP (1 CPAP first, 1 CPAP 2nd); No A dverse events described relating to the CPAP (1 study)				⨁⨁◯◯ LOW	IMPORTANT

Overall Mortality, Cardiovascular mortality, MACE, AHI and Oxygen desaturation index (ODI) - not measured

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. Most studies with at least two items at high (or unclear) risk of bias
b. 95% CI(s) don't exclude irrelevant benefit
c. OIS not reached
d. 95% CI(s) include irrelevant benefit and appreciable benefit and harm
e. Conflicting results
f. Cross-over studies with unclear risk of bias

MRA compared to sham MRA for improvement of hypertension-related outcomes in people with OSA and hypertension

Reference: Andren 2013

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	MRA	sham MRA	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
24-h mean BP (follow up: 3 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious [a,b]	none	Mean Differences from baseline (95% CI) in mmHg: SBP: MD -1.8 (-5.7 to 2.1); DBP: MD= -1.0 (-3.9 to 1.9); MAP: MD= -0.7 (-4.1 to 2.6)				⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL
Nighttime mean BP (follow up: 3 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious [a]	none	Mean Differences from baseline (95% CI) in mmHg: SBP: MD= -1.4 (-5.3 to 2.5); DBP: MD= -1.3 (-4.1 to 1.5); MAP: MD= -0.8 (-4.0 to 2.5)				⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL
Reduction in antihypertensive medication - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
AHI (follow up: 3 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious [b]	none	Change from baseline: AHI −15.4 vs. −3.8 per hour (p-value<0.001). Reaching AHI <10): 28/36 (78%) vs. 9/36 (25%): RD= 0.53 (95% CI 0.33 to 0.72)				⨁⨁⨁◯ MODERATE	IMPORTANT
Overall Mortality, Cardiovascular mortality, MACE, Oxygen desaturation index (ODI) and Adverse effects - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

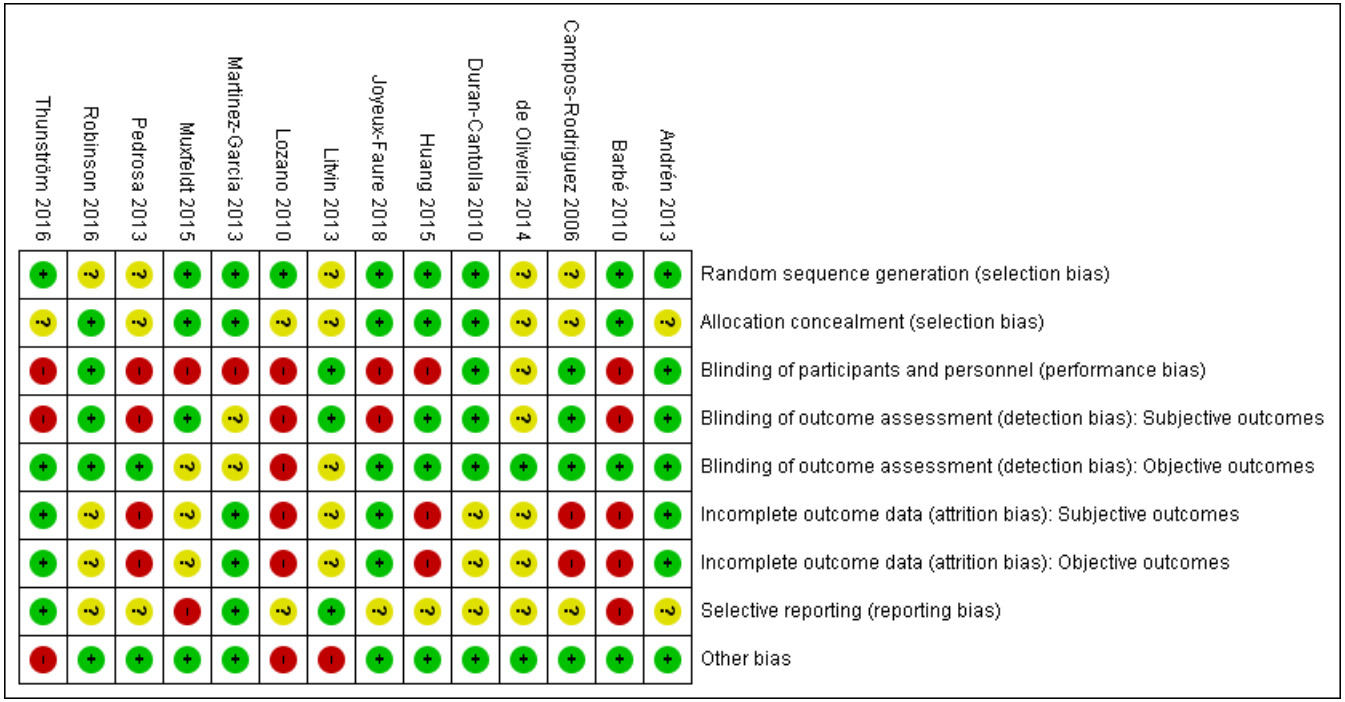
CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference

Explanations

a. 95% CIs include no benefit and appreciable benefit and/or harm
b. Very small study. OIS not reached.

Appendix 3.6. Overview of the risk of bias in included studies

Results of the risk of bias assessments for the included RCTs regarding the effect of treatment with CPAP or an MRA on hypertension-related outcomes in patients with OSA and hypertension



Andren 2013

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Sequence allocation was determined by a random number generator
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Method of allocation concealment was not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	The patients were informed that there were two types of devices to be evaluated but not informed on which one of the devices they would receive. All the treatment and oral measurements were performed by the same dentist, and this person was not involved in the outcome assessments and blinded to all baseline ambulatory blood pressure measures.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Low risk	Ambulatory somnographic recordings (e.g. AHI) were analyzed manually by one experienced technician blinded to the intervention type. We assumed subjective outcomes (e.g., AHI) were low risk of bias.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	Ambulatory blood pressure monitoring recordings were analyzed by one experienced technician blinded to the intervention type. We assumed objective outcomes (e.g., blood pressure, adverse events) were low risk of bias.
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Low risk	Two patients in the active group did not use their oral appliance. One patient from the control group withdrew from the study. Intention to treat analysis, imputation using “baseline observation carried forward” approach.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Low risk	Two patients in the active group did not use their oral appliance. One patient from the control group withdrew from the study. Intention to treat analysis, imputation using “baseline observation carried forward” approach.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	No trial protocol or online trial record was available to verify that pre-planned outcomes were all reported. However, all outcomes described in methods are reported in results.
Other bias	Low risk	No indications of other bias.

Barbe 2010

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomization was performed with a computer-generated list of random numbers in the coordinating center. AHI and time with SaO_2 below 90% statistically different between treatment groups at baseline.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	The results were posted to each participating center in a series of numbered opaque envelopes. The coordinating center saved a sealed copy of the randomization list sent to each center.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Research medical personnel were not blinded to patient allocation
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High risk	Research medical personnel were not blinded to patient allocation
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	Research medical personnel were not blinded to patient allocation but unlikely to affect BP measurements. 'the assessment of blood pressure (main outcome) was an objective measurement done by personnel (nurses) not involved in the study'
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	High risk	15 patients were excluded from the analysis (13 from the CPAP group and 2 from the control group) - controls because of 1 withdrawal and one lost to follow-up, CPAP group 4 lost to follow-up, 1 vascular event, 4 withdrawals and 4 with missing blood pressure at baseline. Due to the imbalance in exclusions from analyses we assessed risk of attrition bias as high. LOCF was used for the remaining participants that lacked follow-up.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	High risk	15 patients were excluded from the analysis (13 from the CPAP group and 2 from the control group) controls because of 1 withdrawal and one lost to follow-up, CPAP group 4 lost to follow-up, 1 vascular event, 4 withdrawals and 4 with missing blood pressure at baseline. Due to the imbalance in exclusions from analyses we assessed risk of attrition bias as high. LOCF was used for the remaining participants that lacked follow-up.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	A planned outcome in online trial registration (NCT00127348) was cardiovascular events which are not reported in paper.
Other bias	Low risk	No indication of other risk of bias.

Campos-Rodriguez 2006

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	"Patients were then randomly assigned to either therapeutic or subtherapeutic CPAP groups using a series of presealed envelopes". Unclear method of randomisation
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	"presealed envelopes", unclear if opaque
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Double blind study. "The research faculty who assigned patients to treatment groups did not take part in the outcome assessments, and the nurse who fitted the monitors did not know the treatment group of the patients". "The patients were naïve to CPAP and did not know if they were prescribed an effective or subtherapeutic pressure"
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Low risk	Double blind study. "Investigators that assessed the study outcome were unaware of the randomization status".
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	Double blind study. "Investigators that assessed the study outcome were unaware of the randomization status".
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	High risk	Four patients withdrew post randomisation, two from each treatment group. (reasons for withdrawal, CPAP: 'patient changed treatment, and 1 patient did not come to the second ABPM [ambulatory BP monitoring]'; sham-CPAP: '1 patient did not tolerate placebo CPAP, and 1 patient changed treatment'). They were not included in the analysis. Baseline data also did not include them. We assume a high risk of attrition bias since the reasons for some of the withdrawals were related to the intervention.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	High risk	Four patients withdrew post randomisation, two from each treatment group. (reasons for withdrawal, CPAP: 'patient changed treatment, and 1 patient did not come to the second ABPM [ambulatory BP monitoring]'; sham-CPAP: '1 patient did not tolerate placebo CPAP, and 1 patient changed treatment'). They were not included in the analysis. Baseline data also did not include them. We assume a high risk of attrition bias since the reasons for some of the withdrawals were related to the intervention.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	No trial protocol or online trial record was available to verify that pre-planned outcomes were all reported.
Other bias	Low risk	No indications of other bias.

de Oliveira 2014

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	'Patients were randomized to active PAP or sham PAP for 8 weeks, in a 1:1 proportion in blocks of four, and stratified by systolic BP on 24-hour ABP monitoring'
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Method of allocation concealment was not reported.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	Paper says 'double-blind' but no other details are provided. The trial registry describes the study as triple blinded with no further details.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Unclear risk	Paper says 'double-blind' but no other details are provided. The trial registry describes the study as triple blinded with no further details.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	Paper says 'double-blind' but no other details are provided. The trial registry describes the study as triple blinded with no further details. We assume low risk of bias for objective outcomes (e.g., blood pressure)
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Unclear risk	2 patients abandoned the active arm, no additional details provided. These participants were not included in the analysis.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Unclear risk	2 patients abandoned the active arm, no additional details provided. These participants were not included in the analysis.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Secondary outcomes from trial registration (NCT00929175) were not reported in the paper (aldosterone, renin, activated protein C) were not reported. However, these are not key outcomes and it is unclear whether this data/bloodwork was collected.
Other bias	Low risk	No indications of other bias.

Duran-Cantolla 2010

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	'An external unit—the Health Research Unit of the Txagorritxu Hospital—generated the allocation sequence, using a computerised randomisation procedure'
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	'An external unit—the Health Research Unit of the Txagorritxu Hospital—generated the allocation sequence, using a computerised randomisation procedure'
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	'Patients remained blinded as to whether they were receiving CPAP or sham, and systemic hypertension was not treated with drugs during the study' 'The doctors and nurses who assessed the patients in outpatient clinics did not receive any information about the treatment arm' 'Sham CPAP was prepared separately and distributed to CPAP machines, with no apparent differences between optimal CPAP and sham CPAP' 'We specifically instructed doctors and nurses not to try to obtain any information that might indicate which arm of treatment the patient was assigned to' 'Only sleep clinic nurses who maintained the machines and assisted patients at home had information about treatment (CPAP v sham), but they were not involved in outcome assessments'
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Low risk	Patients were blinded. 'The doctors and nurses who assessed the patients in outpatient clinics did not receive any information about the treatment arm'
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	'The doctors and nurses who assessed the patients in outpatient clinics did not receive any information about the treatment arm'
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Unclear risk	Low differential dropout rate between treatment groups (18.9% vs.21.0%) and Intention to treat analyses (baseline observation carried forward approach) but 94 eligible participants refused to participate (17.8%). 'The main cause for refusal to participate was related to work and scheduling problems for the sleep studies, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and medical visits'
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Unclear risk	Low differential dropout rate between treatment groups (18.9% vs.21.0%) and Intention to treat analyses (baseline observation carried forward approach) but 94 eligible participants refused to participate (17.8%). 'The main cause for refusal to participate was related to work and scheduling problems for the sleep studies, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and medical visits'.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Online trial record (NCT00202527) lists 'effect of CPAP on biologic mediators' as secondary outcomes of interest. These do not seem to be reported in the final paper, but they are not key outcomes and it is unclear whether this data/bloodwork was collected.
Other bias	Low risk	No indications of other bias.

Huang 2015

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	'We used a computer program to produce the randomized treatment number' 'Patients were randomly assigned to either CPAP or no therapy (control)
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	'These were stored in sequentially numbered opaque envelopes. The project manager was responsible for the allocation and had no contact with any of the participants throughout the trial.'
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	'The physicians that handled the medical treatment as well as the clinical assessment and measured BP during the follow-up were blinded to the CPAP status of the patients'. Most personnel were blinded but no blinding of the patients.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Low risk	'The physicians that handled the medical treatment as well as the clinical assessment and measured BP during the follow-up were blinded to the CPAP status of the patients'. We assume a low risk of bias for subjective outcomes assessed by investigators (AHI).
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	'The physicians that handled the medical treatment as well as the clinical assessment and measured BP during the follow-up were blinded to the CPAP status of the patients'. We assume low risk of bias for objective outcomes (blood pressure, mortality, MACE, adverse events, medication change).
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	High risk	Exclusions from analysis: 6 from CPAP group (14.3%, 2 withdrawals, 4 poor CPAP compliance), 4 from non CPAP (9.8%, 2 lost to follow up, 2 withdrawals). Per-protocol analysis in which participants were excluded due to non-compliance.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	High risk	Exclusions from analysis: 6 from CPAP group (14.3%, 2 withdrawals, 4 poor CPAP compliance), 4 from non CPAP (9.8%, 2 lost to follow up, 2 withdrawals). Per-protocol analysis in which participants were excluded due to non-compliance.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Two secondary outcomes (change in glucose and lipid metabolism) in www.clinicaltrials.gov (NCT02059993) were not reported (only Diabetes Mellitus status). However, these are not key outcomes and it is unclear whether this data/bloodwork was collected.
Other bias	Low risk	All participants were also diagnosed with coronary heart disease but we did not assume this led to risk of bias. No indications of other biases.

Joyeux-Faure 2018

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	'Randomization was performed by an independent statistician using a computer-generated randomization'
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	'Randomization was performed by an independent statistician using a computer-generated randomization.'
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	'Only patients (but not the study team) were blinded to treatment allocation.'
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High risk	Only patients were blinded. Subjective outcomes assessed by study staff (e.g., AHI) were high risk of bias and any patient-assessed outcomes (e.g., quality of life) would have been low risk of bias.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	Only patients were blinded but we assume low risk of bias for objective outcomes such as lab tests and biomarkers.
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Low risk	Intention-to-treat analysis ('missing data were replaced by imputation at the median, using the minimum bias method for baseline data and the maximum bias method for data after 3 months of CPAP or sham CPAP treatments'). Flow chart reports 2 patients from each group discontinued because they refused CPAP/sham CPAP.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Low risk	Intention-to-treat analysis ('missing data were replaced by imputation at the median, using the minimum bias method for baseline data and the maximum bias method for data after 3 months of CPAP or sham CPAP treatments'). Flow chart reports 2 patients from each group discontinued because they refused CPAP/sham CPAP.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Does not report metabolic and SNS markers at month 6 and 9 as per trial registry protocol (NCT00746902) However, these are not key outcomes and it is unclear whether this data/bloodwork was collected
Other bias	Low risk	No indications of other bias. Note that there was no sample size calculation.

Litvin 2013

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Patients were crossed over from CPAP/sham CPAP or sham CPAP to CPAP at 3 weeks and were blinded to this change, staff were not blinded but we assumed low risk of performance bias
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Low risk	Only patients were blinded but outcomes were all objective
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Unclear risk	Blinding of outcome assessors was not reported, we assumed an unclear risk of bias for blood pressure
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Unclear risk	Two participants who were crossed to sham CPAP refused treatment due to shortness of breath and this was “taken into account in the analysis” but no other details were reported.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Unclear risk	Two participants who were crossed to sham CPAP refused treatment due to shortness of breath and this was “taken into account in the analysis” but no other details were reported.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All planned outcomes listed in online trial record (NCT00801671) were reported
Other bias	High risk	Different AHI cut off for inclusion criteria between the trial registry (AHI >15) and the published paper (AHI >30), trial registry states double blind, paper single blind.

Lozano 2010

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	'computer-generated randomization list'.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open label
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High risk	Open label
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	High risk	Open label. We assume high risk of bias for blood pressure, but low risk of bias for other objective outcomes such as mortality.
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	High risk	Only data on those who completed follow up is reported. 9 drop outs in the CPAP arm (could not tolerate CPAP, 23.7%), 2 in the usual treatment arm (lost to follow up, 5.4%). High differential.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	High risk	Only data on those who completed follow up is reported. 9 drop outs in the CPAP arm (could not tolerate CPAP, 23.7%), 2 in the usual treatment arm (lost to follow up, 5.4%). High differential.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Additional planned outcomes from the clinical trial registry (NCT00459914) were not reported in the paper (effect of CPAP vs conventional pharmacological treatment on inflammatory, endothelial function and angiogenesis serum biomarkers). However, these are not key outcomes and it is unclear whether this data/bloodwork was collected
Other bias	High risk	There were discrepancies between linked papers and trial registry for inclusion criteria specifically the definition of resistant hypertension.

Martinez-Garcia 2013

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	"The clinician responsible used a specific software designed for this study (Random function of JavaScript math package) to determine the group allocation for patients. Random allocation stratified by site was used without any other restriction."
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	"The software only revealed the allocation group when an investigator provided the data of a fully eligible patient, which guaranteed the concealment of the randomization sequence."
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	"The optimal pressure was determined by 2 blinded expert researchers". Single blind. Clinicaltrials.gov does not report masking of participants
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Unclear risk	"blinded end point design". Clinical trials record reports outcome assessor was blinded. No further information given, but we assume unclear risk of bias for any investigator-assessed outcomes (e.g., AHI) and high risk of bias for any patient-assessed outcomes.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Unclear risk	"blinded end point design". Clinical trials record reports outcome assessor was blinded. No further information given, we assume unclear risk of bias for objective investigator-assessed outcomes (e.g., blood pressure) and low risk of bias for any other objective outcomes (e.g., mortality).
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Low risk	Intention-to-treat analyses: "For the ITT analysis, imputed values for blood pressure measurements were calculated for the 20 patients with missing follow-up blood pressure measurements due to failure to complete the protocol or an invalid 24-hour ABPM study." 11 (11%) missing data in the CPAP group (1 lost to follow-up, 7 refused to continue, 2 changed antihypertensive treatment, 1 invalid final 24-hour ABPM), 9 (9%) in the control group (3 lost to follow-up, 2 refused to continue, 2 changed antihypertensive treatment, 2 invalid final 24-hour ABPM). "Patients who did not complete the follow-up were similar to those who completed it, except that they took slightly more antihypertensive medication at baseline (4.3 incomplete study vs 3.7 completed study; p=0.02)."

Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Low risk	Intention-to-treat analyses: “For the ITT analysis, imputed values for blood pressure measurements were calculated for the 20 patients with missing follow-up blood pressure measurements due to failure to complete the protocol or an invalid 24-hour ABPM study.” 11 (11%) missing data in the CPAP group (1 lost to follow-up, 7 refused to continue, 2 changed antihypertensive treatment, 1 invalid final 24-hour ABPM), 9 (9%) in the control group (3 lost to follow-up, 2 refused to continue, 2 changed antihypertensive treatment, 2 invalid final 24-hour ABPM). “Patients who did not complete the follow-up were similar to those who completed it, except that they took slightly more antihypertensive medication at baseline (4.3 incomplete study vs 3.7 completed study; p=0.02).”
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	No indications of selective reporting. All outcomes recorded in www.clinicaltrials.gov were reported (NCT00616265)
Other bias	Low risk	No indications of other bias.

Muxfeldt 2015

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	"Randomized to either CPAP or control groups by a central telephone line connected to a specific randomizing software (www.randomizer.org) Randomization was stratified by gender, age (>60/£60 years) and OSA severity (AHI>30/≤30) in blocks of 4 patients."
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	"The randomization centre only revealed the allocation group after the investigator provided the full data of an eligible patient, which guaranteed the allocation concealment of the randomization procedure."
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open label study. Blinding not possible.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Low risk	"blinded outcomes assessment". "Sleep stages, oxygen desaturation, breathing events and periodic limb movement were scored by an experienced physician blinded to other patient's data"
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Unclear risk	"Sleep stages, oxygen desaturation, breathing events and periodic limb movement were score by an experience physician blinded to other patient's data". "blinded outcomes assessment". Unclear if blood pressure was assessed blindly. We assume that other objective outcomes (e.g., mortality) were low risk of bias.
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Unclear risk	5 (8%) drop outs in CPAP group (2 deaths, 3 withdrew consent), 3 (5%) in the control group (2 deaths, 1 withdrew consent) post randomization but before starting treatment/control. Analyses did not include these participants. Since withdrawal of consent might have been related to the intervention we assumed an unclear risk of attrition bias.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Unclear risk	5 (8%) drop outs in CPAP group (2 deaths, 3 withdrew consent), 3 (5%) in the control group (2 deaths, 1 withdrew consent) post randomization but before starting treatment/control. Analyses did not include these participants. Since withdrawal of consent might have been related to the intervention we assumed an unclear risk of attrition bias.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Secondary outcomes stated on www.clinical trials.gov (NCT01508754) not reported were: microalbuminuria, arterial stiffness, autonomic system measurements, cardiorespiratory fitness.
Other bias	Low risk	No indications of other bias.

Pedrosa 2013

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	'An independent staff created blocked randomization lists, balancing the population according to sex and OSA severity' – method for generating randomization sequence not reported. Note: baseline differences in BMI and waist circumference between the treatment groups.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	'An independent staff created blocked randomization lists, balancing the population according to sex and OSA severity'
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	'the lack of blinding may have had an impact on the outcomes of the trial'. The study was not blinded.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High risk	'the lack of blinding may have had an impact on the outcomes of the trial'
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	24-hour ambulatory blood pressure monitoring was assessed in a blinded fashion.
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	High risk	Stated Intention-to-treat analysis regardless of their CPAP compliance with the treatment however they then go on to say 'we excluded patients with poor compliance because this would have been an important confounder' (drug compliance) – analysis as per CPAP randomization, 4 participants (1 from the CPAP group, 3 control) were excluded because of poor drug compliance and 1 (from control group) was excluded because of acute myocarditis. Attrition 5% vs 20%.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	High risk	Stated Intention-to-treat analysis regardless of their CPAP compliance with the treatment however they then go on to say 'we excluded patients with poor compliance because this would have been an important confounder' (drug compliance) – analysis as per CPAP randomization, 4 participants (1 CPAP group, 3 from Control group) were excluded because of poor drug compliance and 1 (from Control group) was excluded because of acute myocarditis. Attrition 5% vs 20%.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Primary outcome is as reported in clinicaltrials.gov record but secondary outcomes of heart remodelling and arterial stiffness are not reported in the paper. However, these are not key outcomes in our review and it is unclear whether this data was collected
Other bias	Low risk	No indications of other bias. Note that the aim was for recruitment of 50 patients, but only 40 were randomized.

Robinson 2016

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	'Randomisation was by a series of presealed and numbered opaque envelopes' Unclear how the sequence was generated.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	'Randomisation was by a series of presealed and numbered opaque envelopes'
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	'A crossover design was chosen, as a therapeutic effect on symptoms that might un-blind the patients was not expected.' 'Sham-placebo CPAP is identical to therapeutic CPAP. Patients were not aware which CPAP pressure they had received and the nurse who assigned the patients to each treatment arm did not take part in outcome assessments'
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Low risk	'The investigators who assessed the study outcomes were not involved in randomisation or patient CPAP set-up.' There were no patient-assessed outcomes
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	'The investigators who assessed the study outcomes were not involved in randomisation or patient CPAP set-up.'
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Unclear risk	'Two of the patients treated in the therapeutic CPAP arm first were withdrawn before completing the first months' treatment period, one because of intolerance of the BP cuff, and one because the BP data collected were inadequate. One subject was withdrawn from the therapeutic CPAP arm during the second month because of intolerance of the BP cuff' – no information regarding analysis of these patients
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Unclear risk	'Two of the patients treated in the therapeutic CPAP arm first were withdrawn before completing the first months' treatment period, one because of intolerance of the BP cuff, and one because the BP data collected were inadequate. One subject was withdrawn from the therapeutic CPAP arm during the second month because of intolerance of the BP cuff' – no information regarding analysis of these patients
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	No trial protocol or online trial record was available to verify that pre-planned outcomes were all reported.
Other bias	Low risk	No indication of other bias.

Thunström 2016a

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	'randomly assigned 1:1 to treatment either with or without CPAP'. 'Participants were randomly assigned in order of appearance (random number table: CPAP/no-CPAP'
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	'The CPAP allocation sequence was manually generated by the senior physician responsible for the trial (YP), who was not involved in the recruitment or randomization procedure'
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	No blinding described. 'open'
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High risk	No blinding described. 'open'
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	"All BP data in the SPSS file were monitored by an independent external monitor (Jens Tornqvist) from the Gothic Forum, Gothenburg, Sweden, blinded to the treatment assignments of the patients"
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Low risk	ITT analysis. No patients lost to follow up. 1 protocol violation in the CPAP group.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Low risk	ITT analysis. No patients lost to follow up. 1 protocol violation in the CPAP group.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All planned outcomes listed in online trial record (NCT00701428) were reported.
Other bias	High risk	Protocol amendment (Male to both sex inclusion criteria) and change in sample size power calculation due to slow recruitment. Note: sleep assessment was carried out at baseline of the first part of the study (i.e. 6 weeks before randomisation) so OSA status may change with introduction of Losartan.

Bijlagen / Appendices for comorbidity 4: coronary artery disease

Appendix 4.1 Search strategies
Appendix 4.2 Study flow
Appendix 4.3 Excluded studies
Appendix 4.4 Evidence Tables
Appendix 4.5 GRADE Summary of Findings Tables
Appendix 4.6 Risk of bias assessments of included studies

Appendix 4.1. Search strategies

Coronary artery disease

Search date: 14 December 2018

MEDLINE (via Ovid)

#	Searches	Results
1	exp Sleep Apnea Syndromes/ or Snoring/	33145
2	((sleep adj3 (apnea or apnoea or hypopnea or hypopnoea)) or (upper adj airway adj resistance) or (sleep adj disordered adj breathing) or snore or snoring).ti,ab,kf,ot.	38314
3	1 or 2	44395
4	exp "Diabetes Mellitus"/ or exp "Insulin Resistance"/ or exp "Glucose Intolerance"/ or exp "Diabetic Ketoacidosis"/ or exp "Diabetes Complications"/	446838
5	((impaired adj glucos$ adj toleranc$) or (glucos$ adj intoleranc$) or (insulin adj resistan$) or MODY or NIDDM or T2DM or IDDM or T1DM or T1D or (non-insulin$ adj depend$) or (noninsulin$ adj depend$) or noninsulin?depend$ or non-insulin?depend$ or diabet$ or (insulin* defic* adj2 absolut*) or (metabolic adj syndrome)).ti,ab,kf,ot.	636793
6	4 or 5	696484
7	3 and 6	4006
8	exp "Mandibular Advancement"/ or exp "Continuous Positive Airway Pressure"/	7754
9	((oral adj appliance*) or (Mandibular adj (Advancement or repositioning or positioning) adj (Device* or splint* or appliance*)) or dental device* or cpap or "Continuous positive airway pressure").ti,ab,kf,ot.	12022
10	8 or 9	14953
11	7 and 10	556
12	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or drug therapy.fs. or (randomized or randomised or placebo or randomly or trial or groups).ab.) not (exp animals/ not humans/)	3762870
13	11 and 12	174
14	exp hypertension/ or exp blood pressure/ or (hypertens$ or (blood adj pressure) or bloodpressure).tw.	731686
15	exp Cardiovascular Diseases/ or (cardiovascular or cvd or myocardial infarct* or "angina pectoris" or "angor pectoris" or (coronary adj2 disease*) or "acute coronary syndrom*").tw.	2463931
16	Atrial Fibrillation/ or (((atrial or auricular* or atrium) adj3 fibrillat*) or ((cardiac or atrial) adj (arrhythmi* or dysrhythmia*))).tw.	86724
17	3 and 10 and 12 and 15	687

Embase.com: line 12 = CAD

No.	Query	Results
#15	#14 AND [embase]/lim	90
#14	#6 AND #13	93
#13	'atrial fibrillation'/exp OR 'atrial fibrillation' OR (((atrial OR auricular* OR atrium) NEAR/3 fibrillat*):ti,ab,kw) OR (((cardiac OR atrial) NEAR/1 (arrhythmi* OR dysrhythmia*)):ti,ab,kw)	170371
#12	#11 AND [embase]/lim	912
#11	#6 AND #10	942
#10	'cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular disease' OR (((cardiovascular:ti,ab,kw OR cvd:ti,ab,kw OR myocardial:ti,ab,kw) AND infarct*:ti,ab,kw OR 'angina pectoris':ti,ab,kw OR 'angor pectoris':ti,ab,kw OR ((coronary NEAR/2 disease*):ti,ab,kw) OR 'acute coronary':ti,ab,kw) AND syndrom*:ti,ab,kw)	4079031
#9	#8 AND [embase]/lim	642
#8	#6 AND #7	660
#7	'hypertension'/exp OR 'hypertension' OR 'blood pressure'/exp OR 'blood pressure' OR hypertens*:ti,ab,kw OR ((blood NEAR/1 pressure):ti,ab,kw) OR bloodpressure:ti,ab,kw	1353051
#6	#1 AND #2 AND #5	3119
#5	#3 NOT #4	3418448
#4	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab OR 'randomly assigned':ti,ab) OR ('cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab OR 'control group':ti,ab OR 'control groups':ti,ab)) OR ('case control*':ti,ab AND random*:ti,ab NOT ('randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab)) OR ('systematic review':ti NOT (trial:ti OR study:ti)) OR (nonrandom*:ti,ab NOT random*:ti,ab) OR 'random field*':ti,ab OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti) OR ('we searched':ab AND (review:ti OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti OR rats:ti OR mouse:ti OR mice:ti OR swine:ti OR porcine:ti OR murine:ti OR sheep:ti OR lambs:ti OR pigs:ti OR piglets:ti OR rabbit:ti OR rabbits:ti OR cat:ti OR cats:ti OR dog:ti OR dogs:ti OR cattle:ti OR bovine:ti OR monkey:ti OR monkeys:ti OR trout:ti OR marmoset*:ti) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))	3104777
#3	(random*:ti,ab OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab OR compare:ti OR compared:ti OR comparison:ti OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab) OR crossover:ti,ab OR 'cross over':ti,ab OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab) OR assigned:ti,ab OR allocated:ti,ab OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab) OR volunteer:ti,ab OR volunteers:ti,ab OR 'human experiment'/de	3868712

	OR trial:ti) NOT 'randomized controlled trial'/de	
#2	'orthodontic device'/exp OR 'dental device'/exp OR 'sleep apnea device'/exp OR 'cpap device'/exp OR 'positive end expiratory pressure'/exp OR ((oral NEAR/1 appliance*):ti,ab,kw) OR ((mandibular NEXT/3 (device* OR splint* OR appliance*)):ti,ab,kw) OR 'dental device*':ti,ab,kw OR klearway:ti,ab,kw OR (('sleep apn?ea' NEAR/2 (appliance OR 'mouth guard')):ti,ab,kw) OR 'oral airway dilator':ti,ab,kw OR silensor:ti,ab,kw OR 'snoring mouthpiece':ti,ab,kw OR somnodent:ti,ab,kw OR somnoguard:ti,ab,kw OR 'thornton adjustable positioner':ti,ab,kw OR (('positive pressure' NEAR/1 (breathing OR ventilation OR respiration)):ti,ab,kw) OR 'continuous positive airway pressure':ti,ab,kw OR cpap:ti,ab,kw OR cppv:ti,ab,kw OR ((hyperbaric NEAR/1 (respiration OR ventilation)):ti,ab,kw) OR peep:ti,ab,kw OR 'positive endexpiratory pressure breathing':ti,ab,kw	189288
#1	'snoring'/exp OR 'snoring' OR 'sleep disordered breathing'/exp OR 'sleep disordered breathing' OR ((sleep NEAR/3 (apnea OR apnoea OR hypopnea OR hypopnoea)):ti,ab,kw) OR (('upper airway' NEAR/1 resistance):ti,ab,kw) OR (('sleep disordered' NEAR/1 breathing):ti,ab,kw) OR snore:ti,ab,kw OR snoring:ti,ab,kw	78387

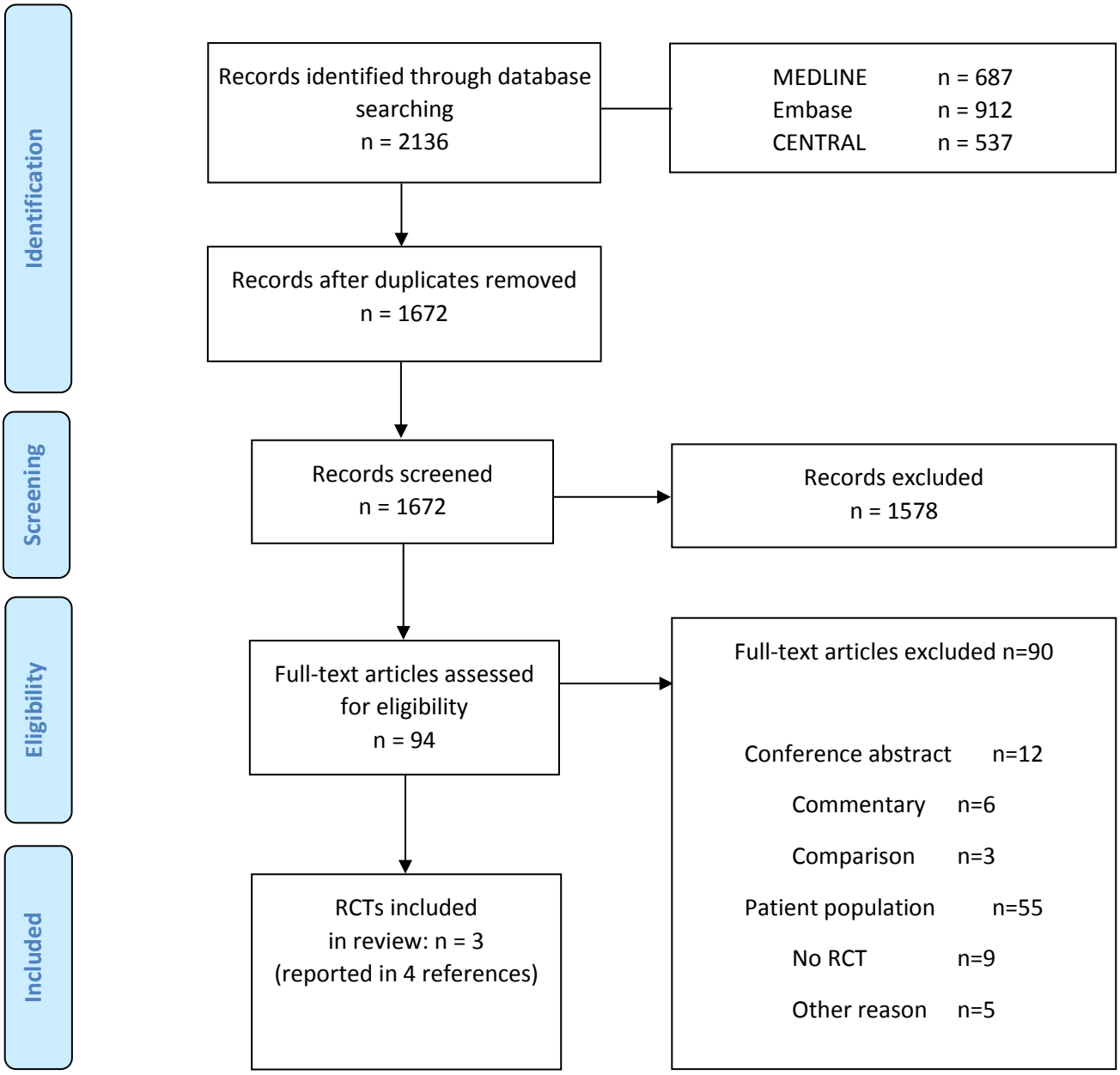
The Cochrane Library: line 22 = CAD

#1	MESH DESCRIPTOR Mandibular Advancement EXPLODE ALL TREES	158
#2	MESH DESCRIPTOR Continuous Positive Airway Pressure EXPLODE ALL TREES	920
#3	((oral adj appliance*) or (Mandibular adj (Advancement or repositioning or positioning) adj (Device* or splint* or appliance*)) or dental device* or Klearway OR (sleep-apn?ea adj2 (applianceor mouth-guard)) OR "oral airway dilator" OR Silensor OR "snoring mouthpiece" OR SomnoDent OR SomnoGuard OR "Thornton Adjustable Positioner" or (positive-pressure adj (breathing or ventilation or respiration)) or "continuous positive airway pressure" or CPAP or cppv or (hyperbaric adj (respiration or ventilation)) or PEEP or "positive endexpiratory pressure breathing"):ti,ab,ky	7106
#4	#1 OR #2 OR #3	7154
#5	MESH DESCRIPTOR Sleep Apnea Syndromes EXPLODE ALL TREES	2121
#6	MESH DESCRIPTOR Snoring EXPLODE ALL TREES	186
#7	((sleep adj3 (apnea or apnoea or hypopnea or hypopnoea)) or (upper adj airway adj resistance) or (sleep adj disordered adj breathing) or snore or snoring):ti,ab,ky	5653
#8	#5 OR #6 OR #7	5678
#9	#4 AND #8	2471
#10	MESH DESCRIPTOR Hypertension EXPLODE ALL TREES	16371
#11	MESH DESCRIPTOR Blood Pressure EXPLODE ALL TREES	26294

#12	((hypertens* or (blood NEAR/1 pressure) or bloodpressure)):TI,AB,KY	49119
#13	#10 OR #11 OR #12	65660
#14	#9 AND #13	315
#15	MESH DESCRIPTOR Atrial Fibrillation EXPLODE ALL TREES	3789
#16	((((atrial or auricular* or atrium) adj3 fibrillat*) or ((cardiac or atrial) adj (arrhythmi* or dysrhythmia*)))):TI,AB,KY	10441
#17	#15 OR #16	10441
#18	#9 AND #17	30
#19	MESH DESCRIPTOR Cardiovascular Diseases EXPLODE ALL TREES	93351
#20	((cardiovascular or cvd or myocardial infarct* or "angina pectoris" or "angor pectoris" or (coronary adj2 disease*) or "acute coronary syndrom*")):TI,AB,KY	83102
#21	#19 OR #20	139173
#22	#9 AND #21	537

Appendix 4.2. Study flow

Study flow of the selection of RCTs regarding the effect of treatment with CPAP or MRA on CAD-specific outcomes in patients with OSA and coronary artery disease (CAD)



Appendix 4.3. Excluded studies

Excluded studies regarding the effect of treatment with CPAP or MRA on CAD-specific outcomes in patients with OSA and coronary artery disease (n=90)

Reference	Reason for exclusion
Al-Shaer 2005	Not an RCT, retrospective cohort
Antic 2015	Substudy of McEvoy 2016 (NCT00738179): included patients with CAD and/or cerebrovascular disease. Subgroups not reported separately.
Arzt 2005	Excluded on population: central sleep apnea
Arzt 2007	Excluded on population: central sleep apnea
Arzt 2013	Excluded on population: sleep apnea with heart failure
Asanuma 2010	Not RCT, editorial on servo-ventilation in sleep-disordered breathing with heart failure
Baclan 2018	PDF could not be retrieved, RICCADSA trial, likely to be conference abstract based on one page in citation
Baniak 2018	Not an RCT, case-control sub-study of the RICCADSA trial
Barbe 2012	Excluded on population: OSA without any specific co-morbidity
Birner 2014	Excluded on population: sleep disordered breathing with heart failure
Bradley 2005	Excluded on population: central sleep apnea
Chai-Coetzer 2013	Not an RCT, prospective within-trial observational study (participants with CAD or CVD)
Chopra 2017	Excluded on population: OSA with CVD (at baseline: 22.5% diabetes, 54.8% hypertension, 58.1% hyperlipidemia)
Collop 2016	Summary of SAVE trial
Cowie 2013	Excluded on population: central sleep apnea
Cowie 2015	Excluded on population: central sleep apnea
Egea 2008	Excluded on population: OSA with chronic heart failure
Glantz 2010	Conference abstract
Glantz 2017	NCT00519597, RICCADSA trial: substudy of Peker 2016; no relevant outcomes
Gottlieb 2014	Excluded on population: OSA and half of the participants had CAD
Heeley 2011	Conference abstract
Heeley 2016	Substudy of McEvoy 2016 (NCT00738179): included patients with CAD and/or cerebrovascular disease. Subgroups not reported separately.
Hnin 2014	Conference abstract
Horwood 2008	Not an RCT, compares participants with OSA versus those without OSA
Huang 2015	Excluded on population: SA with hypertension and CAD, included in hypertension review.
Kohler 2013	Excluded on population: OSA without any specific co-morbidity
Levy 2011	Not RCT, narrative review
Lewis 2017	Excluded on population: OSA with coronary heart disease or multiple CHD risk factors (only 53% had CAD)
Lindley 2016	Conference abstract
Loffler 2017	Substudy of McEvoy 2016 (NCT00738179): included patients with CAD only, but outcomes not relevant for our PICO

Luyster 2017	Not an RCT, one arm sub-study of RICCADSA trial
Masa 2016	Excluded on population: OSA with obesity
McEvoy 2010	Paper on the rationale of the SAVE trial
McEvoy 2016	Conference abstract
McEvoy 2016	NCT00738179 (SAVE trial): included patients with CAD or cerebrovascular disease. Subgroups not reported separately.
NCT00243139	Excluded on population: OSA without any specific co-morbidity
NCT00487929	Excluded on population: OSA without any specific co-morbidity
NCT00517777	Excluded on population: OSA without any specific co-morbidity
NCT00738179	Companion to McEvoy 2016
NCT00765713	Excluded on population: OSA with ischaemic heart disease of dilated myocardiopathy, Ejection fraction of left ventricle < 40%, or implantable cardioverter-defibrillator. Clinicaltrials.gov record with no linked publication or data posted.
NCT00811668	Excluded on comparison: CPAP versus SOMNOvent device
NCT00821210	Excluded on population: OSA with acute myocardial infarction
NCT01102920	Excluded on population: OSA without any specific co-morbidity
NCT01136122	Excluded on population: OSA with heart failure
NCT01336335	Excluded on population: OSA without any specific co-morbidity
NCT01505959	Excluded on comparison: CPAP and telemedicine versus CPAP
NCT01699126	Excluded on population: OSA with hypertension, no results available
NCT02005445	Clinicaltrials.gov record of study that was terminated (unable to meet recruitment target)
NCT02439294	Not an RCT, prospective cohort study
NCT02482480	Excluded on population: OSA without any specific co-morbidity
NCT02494648	Ongoing study, excluded on comparison: POWERbreathe Fitness Plus (inspiratory muscles strengthening) versus no intervention
NCT02533050	Excluded on population: unclear if OSA, with myocardial infarction, coronary stenting or coronary artery bypass
NCT02557412	Ongoing RCT, excluded on population: OSA with dyslipidaemia
NCT02599298	Ongoing study, excluded on population: OSA with acute coronary syndrome
NCT02737215	Ongoing RCT, participants with OSA after coronary artery bypass grafting surgery randomized to CPAP or usual care
NCT02824263	Ongoing RCT, Excluded on population: OSA without any specific co-morbidity
NCT02893865	Clinicaltrials.gov record of study with no link to publication or results posted, PICO is relevant
NCT02948894	Ongoing RCT, Excluded on population: OSA with heart failure
Ou 2018	Excluded on population: OSA with coronary or cerebrovascular disease (51% had CAD), post hoc analysis of SAVE trial
Peker 2011a	Conference abstract
Peker 2011b	Conference abstract
Peker 2012	Conference abstract
Peker 2015	Conference abstract
Peker 2017a	Conference abstract
Peker 2017b	Commentary on RICCADSA RCT

Ruttanaumpawan 2008	Excluded on population: OSA with heart failure
Ruttanaumpawan 2009	Excluded on population: central sleep apnea with heart failure
Ryan 2005	Excluded on population: OSA with heart failure
Ryan 2010	Excluded on population: OSA with heart failure
Scherz 2014	Commentary in German on RCT of participants with OSA and cardiovascular disease or multiple cardiovascular risk factors (excluded Gottlieb 2014)
Schlatzer 2016	Excluded on population: OSA without any specific co-morbidity
Seif 2013	Not an RCT, cross-sectional sub-study of the HeartBEAT trial
Serinel 2016	Excluded on population: OSA with hypertension
Sharafkhaneh 2009	Excluded on population: OSA with heart failure (10/15 participants had CAD)
Shehata 2013	Excluded on population: OSA without any specific co-morbidity
Sin 2000	Excluded on population: central sleep apnea with congestive heart failure
Spiegler 2012	Excluded on population: OSA without any specific co-morbidity
Steurer 2016	Commentary on SAVE trial in German
Stradling 2015	Excluded on population: OSA without any specific co-morbidity
Taheri 2013	PDF could not be retrieved, abstract not available, SAVE trial
Thunstrom 2014	Conference abstract
Thunström 2017	NCT00519597, RICCADSA trial: substudy of Peker 2016; no relevant outcomes
Torres 2017	Commentary/summary of SAVE trial
Toukh 2011	Excluded on population: OSA without any specific co-morbidity
Toukh 2012	Excluded on population: OSA without any specific co-morbidity
Trzepizur 2009	Excluded on population: OSA without any specific co-morbidity
Turnbull 2014	Excluded on population: OSA without any specific co-morbidity
Zhao 2006a	Excluded on population: sleep apnea (mostly central sleep apnea) and heart failure
Zhao 2006b	Excluded on population: sleep apnea and congestive heart failure
Zhao 2017	Excluded on population: OSA and cardiovascular disease (CVD) or multiple CVD risk factors (only 34% had CAD)

Appendix 4.4. Evidence Tables

RCTs regarding the effect of treatment with CPAP on CAD-specific outcomes in patients with OSA and coronary artery disease (CAD) (n=3)

Huang 2016 - Effects of continuous positive airway pressure on lipidaemia and high-sensitivity C-reactive protein levels in non-obese patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnoea	
Methods	
• Design	Randomized controlled trial, parallel assignment, single blind (NCT02127177)
• Source of funding and competing interests	*Grant Support*: Research Fund of Capital Medical Development of Beijing Municipal Health Bureau (no. 2009-2012) *Disclosures*: none declared
• Setting	inpatient department of Fuwai Hospital, China
• Sample size	78
• Recruitment period	January 2010 to December 2012
• Follow-up	12 months
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	45-75 years old, diagnosed with a confirmation of coronary heart disease and moderate to severe OSA. CAD definition: at least one major epicardial coronary artery luminal stenosis segment ≥70% or left main coronary artery stenosis ≥50% on selective coronary angiograms and a documented history of myocardial infarction or coronary artery bypass grafting
• Exclusion criteria	A body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m^2. Established hypertension, diabetes mellitus, predominantly central sleep apnea, hypothyroidism. A history of smoking, chronic obstructive pulmonary disease, atopy, rhinitis, arthritis. Pharmacological treatment that could affect lipids and hs-CRP levels. Epworth Sleepiness Scale (ESS) ≥15. History of significant hepatic failure or severe pulmonary disease. Diagnosed with malignant cancer with a life expectancy of less than 1 year. Severe psychiatric disease, sustained excessive alcohol use, New York Heart Association Class III-IV degree. Declined to participate or were unable to give informed consent.
• Absence of sleepiness	ESS <15 (ESS score ≥15 is an exclusion criterion)
• OSA definitions	Moderate OSA: AHI 15-29/hr Severe OSA: ≥30/hr Apnea: complete cessation of airflow lasting at least 10s

	Hypoapnea: discernible decrease in airflow lasting ≥10s accompanied by a decrease in oxygen saturation of at least 4% Central sleep apnea: ≥50% of respiratory events having a pattern of apnea or hypopnea without thoracic or abdominal movement Polysomnography: Standard overnight, Embletta X100 (Medcare Flaga, Reykjavik, Iceland), including oximetry, measurements of airflow (oronasal thermistor and pressure cannula), measurements of the rib cage and abdominal movements during breathing.
• Patient & disease characteristics	*CPAP n=40, no CPAP (drug therapy) n=38*, mean (SD) unless otherwise stated Age, years: 62.4 (6.1) vs. 61.7 (6.8) Male sex (%): 80 vs. 86.8 BMI: 23.1 (1.1) vs. 22.9 (1.0) SBP, mmHg: 125.2 (8.5) vs. 125.8 (8.2) DBP, mmHg: 80.3 (5.4) vs. 81.6 (4.5) Heart rate, beats/min: 68.0 (8.9) vs. 65.3 (5.0) Dyslipidaemia (%): 22 (55.0) vs. 25 (65.8) AHI, events/hr: 28.5 (12.0) vs. 28.9 (12.2) ESS: 9.4 (3.0) vs. 8.6 (3.3) Lowest oxygen saturation ($LaSO_2$, %): 79.1 (4.0) vs. 78.7 (4.8) Aspirin, n: 38 vs. 32 Clopidogrel, n: 29 vs. 30 Atorvastatin, n: 40 vs. 38 Beta-Blocker, n: 22 vs. 20 No patients changed their hypolidaemic medications during the study. Mean CPAP pressure: 9.7 (1.3) cm H_2O Mean duration of CPAP pressure per night: 4.2 (1.1) hours
Interventions	
• Intervention group	The CPAP group received fixed-level CPAP titration using an automated pressure setting device for one night. The

	optimal pressure for each patient in the CPAP group was set at the minimum pressure required to abolish snoring, obstructive respiratory events, and airflow limitation for 95% of the night according to our previous study. Fixed pressure maintained throughout the study in the CPAP patients. Patients are generally considered adequately adherent to their CPAP treatment if the mean CPAP use was at least four hours per night. They also received the drug therapy (lipid lowering therapy and CAD drug treatment according to current guidelines)
• Control group	Drug therapy alone (lipid lowering therapy and CAD drug treatment according to current guidelines)
Results	
• Cardiovascular mortality	Not assessed
• Overall mortality	Not assessed
• MACE	Not assessed
• Chest pain (angina pectoris)	Not assessed
• Dyspnoea	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	CPAP n=37, Control n=33 Events/h at 6 months: 3.0 (2.0) vs. 29.3 (11.6); MD= -26.3 (95% CI -30.3 to -22.3) Events/h at 12 months: 2.7 (1.5) vs. 28.6 (12.0); MD= -26.3 (95% CI -30.3 to -22.3)
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed
• CPAP use	Drop out: 3/40 (7.5%)
• Adverse effects	Not assessed
Limitations and other comments	
• Limitations	High risks of bias for blinding of participants and personnel and incomplete outcome data; unclear risk of bias for blinding of outcome assessors (subjective outcome).

SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure; CAD= coronary artery disease

Liu 2014 – Cardiac structure and function improvements in coronary artery disease combined with severe obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome patients via noninvasive positive pressure ventilation therapy

Methods	
• Design	Randomized, controlled trial of parallel groups (trial registration not reported)
• Source of funding and competing interests	*Funding*: Project of Shanghai Municipal Health Bureau. *Conflict of interest*: none declared.
• Setting	Three Shanghai hospitals (Shanghai East Hospital, Shanghai An Tu Hospital's Department of Cardiology, and Shanghai No. 3 People's Hospital's geriatric clinics).
• Sample size	80
• Recruitment period	March 2010 to March 2013
• Follow-up	3 months
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	Male and female patients of any ethnicity between the age of 40 and 75 years; inpatients and outpatients with confirmed coronary artery disease including at least one of the following criteria: myocardial infarction in the past (≥90 days before signing the informed consent), coronary angiography showing a 50% or more stenosis in at least one major coronary artery, 64-slice or more spiral computed tomography (Light Speed VCT, Forchheim, Germany) showing 50% or more stenosis in at least one major coronary artery, at least one blood vessel received by percutaneous transluminal coronary angioplasty and/or a percutaneous coronary intervention (≥90 days before signing of informed consent) as well as multiple blood vessels received by coronary artery bypass graft therapy (≥1 year before signing of informed consent); patients had moderate to severe OSA with an AHI of greater than 15 times/h of sleep, with overnight monitoring showing that oxygen saturation decreased by at least 4% of at least 12 times/h and measured resting awake oxygen saturation of at least 90%
• Exclusion criteria	The doctor or researcher responsible believed that the patient should not participate in the study for any reason, such as severe disability, death likely within the next 2 years, significant memory, perceptual, or behavioral disorders, neurological defects (such as limb paralysis) impeding independent use of the CPAP mask, any planned coronary or peripheral revascularization within the next 3 months, New York Heart Association heart failure classification class IV, stroke caused by subarachnoid hemorrhage, or previous use of CPAP to treat OSA
• Absence of sleepiness	Not mentioned as inclusion criterion
• OSA definitions	AHI > 15 /h of sleep, with overnight monitoring showing that oxygen saturation decreased by at least 4% of at least 12 times/h and measured resting awake oxygen saturation of at least 90% (further testing details not reported).
• Patient & disease characteristics	*CPAP (n=40) vs. no intervention (n=40)* Age (SD), years: 62.86 (9.0) vs. 63.14 (9.1) % Male: 75 vs. 70

AHI (SD): 30.2 (10.2) vs. 31.0 (9.5) per hour
mSaO2 (SD): 79.2 (9.6) vs. 79.6 (9.8) %

LVEDd (SD) 49.6 (6.7) vs. 49.6 (6.2) mm
LVESd (SD) 37.6 (5.0) vs. 37.5 (5.0) mm
LVEF (SD): 0.50 (0.11) vs. 0.50 (0.10)
ProBNP (SD) 586.5 (67.8) vs. 578.4 (67.0) pg/ml
hsCRP (SD): 12.20 (3.5) vs. 12.04 (3.4) mg/l
Left atrial diameter (SD) 38.3 (4.0) vs. 38.5 (4.1) mm

Hypertension, n (%): 35 (87.5) vs. 36 (90)
Type 2 diabetes, n (%): 10 (25) vs. 12 (30)
BMI (SD): 25.0 (4.5) vs. 25.5 (4.0) kg/m2
Daytime mean SBP: 128.5 (11.5) vs. 127.8 (12.0) mmHg
Daytime mean DBP: 83.5 (7.5) vs. 82.9 (7.6) mmHg
Nocturnal mean SBP: 131.5 (12.5) vs. 130.9 (12.9) mmHg
Nocturnal mean DBP: 85.5 (7.7) vs. 84.8 (7.8) mmHg
NYHA heart function classification (%):

- Class I: 37.5 vs. 32.5
- Class II: 45.0 vs. 47.5
- Class III: 17.5 vs. 20.0

Smoking, n (%): 12 (30.0) vs. 10 (25.0)
Myocardial infarction, n (%): 5 (12.5) vs. 4 (10.0)
PCI, n (%): 10 (25.0) vs. 8 (20.0)
CABG: 0 vs 0
Stroke, n (%): 3 (7.5) vs. 2 (5.0)

Drug treatment ACEI or ARB, n (%): 30 (75) vs. 28 (70)
Drug treatment statins, n (%): 34 (85) vs. 36 (90)

	Drug treatment aspirin, n (%): 38 (95) vs. 36 (90) Drug treatment B-blockers, n (%): 31 (77.5) vs. 33 (82.5)
Interventions	
• Intervention group	Noninvasive mechanical ventilation support for at least 3 hours (3–6 h) every night for 3 months use (S9 Autoset; ResMed, Australia) with appropriate masks (Full Face Mirage Quattro masks; ResMed) using the CPAP method, with a respiratory frequency of 12–16 breaths/min and a pressure of 6–12 cm H2O. Both groups received standard medications.
• Control group	No active intervention for OSA. Both groups received standard medications.
Results	
• Cardiovascular mortality	1/40 (2.5%) vs. 1/40 (2.5%) (p-value=0.99); RR= 1.0 (95% 0.06 to 15.44); RD= 0.0 (95% CI -0.07 to 0.07)
• Overall mortality	Not assessed
• MACE	Composite outcome – cardiac death, non-fatal myocardial infarction, hospitalization 3/40 (7.5%) vs. 9/40 (22.5%) (p-value=0.002); RR= 0.33 (95% 0.10 to 1.14); RD= -0.15 (95% CI -0.30 to 0.00) [The reasons for hospitalization were cardiac events including acute coronary syndrome, heart failure, and cardiac embolism, accompanied by severe arrhythmia symptoms]. Non-fatal myocardial infarction: 0 vs. 1 (2.5%)
• Chest pain (angina pectoris)	Not assessed
• Dyspnoea	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Change from baseline at 3 months: -27.0 (7.6) vs. -0.05 (0.6) per hour (p-value=0.036)
• Oxygen desaturation index (ODI)	Not assessed
• CPAP use	Two (out of 43) patients in CPAP group could not tolerate the ventilator therapy plus one patient could not adhere to the required 3 h of use per night.
• Adverse effects	Not assessed
Limitations and other comments	
• Limitations	High risk of bias for Blinding of participants and personnel and Incomplete outcome data (subjective and objective outcomes); unclear risk of bias for Random sequence generation, Allocation concealment, Blinding of outcome

	assessment (subjective outcomes) and Selective reporting

SD = standard deviation; CPAP = continuous positive airway pressure; OSA = obstructive sleep apnea; NYHA = New York Heart Association; ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; CABG = coronary artery bypass graft; hsCRP = high-sensitive C-reactive protein; PCI = percutaneous coronary intervention; LVEDd = left ventricular end-diastolic diameter; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVESd = left ventricular end-systolic diameter; ProBNP = prohormone of brain natriuretic peptide; SaO2 = oxygen saturation

Peker 2016 - Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea **Peker 2009 - Rationale and design of the randomized intervention with CPAP in coronary artery disease and sleep apnoea – RICCADSA trial [protocol]**	
Methods	
• Design	Open label, single centre, randomized controlled trial with parallel assignment and blinded evaluation (RICCADSA; NCT00519597)
• Source of funding and competing interests	*Grant Support*: Supported by the Swedish Research Council (521-2011-537 and 521-2013-3439); Swedish Heart-Lung Foundation (20080592, 20090708, and 20100664); the "Agreement concerning research and education of doctors" of Vastra Gotalandsregionen (ALFGBG-11538 and ALFGBG-150801); Research Fund at Skaraborg Hospital (VGSKAS-4731, VGSKAS-5908, VGSKAS-9134, VGSKAS-14781, VGSKAS-40271, and VGSKAS-116431); Skaraborg Research and Development Council (VGFOUSKB-46371); Heart Foundation of Kärnsjukhuset; ResMed Foundation; and ResMed Ltd. ResMed Sweden provided some of the sleep recording devices and technical support *Disclosures*: Dr. Wegscheider reports grants from ResMed, outside the submitted work; Dr. Peker reports grants and non-financial support from ResMed Sweden, during the conduct of the study. The other authors have nothing to declare.
• Setting	Skaraborg, Sweden, Sleep Medicine Unit
• Sample size	244
• Recruitment period	December 2005 to November 2010
• Follow-up	3 years (median 56.9 months follow up until death, lost to follow-up or end of the study, completion by May 2013)
Patient characteristics	
• Inclusion criteria	Newly revascularized CAD (Adult patients with angiography-verified CAD who had undergone PCI or CABG in Skaraborg County, West Sweden, in the previous 6 months) and OSA (apnea-hypopnea index of ≥15) without daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale score <10), written informed study consent Note: CAD and sleepy OSA (AHI ≥15, ESS ≥10 receiving CPAP, and CAD patients without OSA were followed as

	additional control subjects in an observational arm (not reported in this study)
• Exclusion criteria	Patients with existing/treated OSA, daytime sleepiness (ESS ≥10), an AHI of 5.0-14.9 per hour in combination with predominantly central apneas with Cheyne-Stokes respiration.
• Absence of sleepiness	Absence of daytime sleepiness is inclusion criterion (ESS <10)
• OSA definitions	OSA: AHI ≥15 per hour. Portable cardiorespiratory polygraphy (CRPG) using the Embletta Portable Digital System device (Embla, Broomfield, CO, USA). Consisting of: nasal pressure detector using a nasal cannulae/ pressure transducer system, thoraco-abdominal movement detection via two respiratory inductance plethysmography belts and a finger pulse oximeter detecting heart rate and oxyhemoglobin saturation as well as body position and movement detection. EEG, EOG, EMG, ECG. Apnea: Complete (≥90%) cessation of airflow Hypopnea: reduction in thoracoabdominal movement of ≥50% and/or in nasal pressure amplitude of ≥50% for ≥10s. Events with a ≥30% reduction in thoracoabdominal movement and/or with a nasal pressure amplitude of ≥30% for ≥10s were also scored as hypopneas if there was significant oxygen desaturation (≥4%)
• Patient & disease characteristics	*CPAP n=122, No CPAP n=122.* Mean (SD) unless stated: Age, years: 65.5 (8.5) vs. 66.5 (8.2) Female (%): 18.0 vs 13.9 BMI (kg/m^2): 28.4 (3.8) vs. 28.5 (3.5) Obesity (%): 27.9 vs. 27.9 Current smoker (%): 18.0 vs. 13.9 AHI, events/hr: 28.3 (12.7) vs. 29.3 (14.0) ODI, events/hr: 16.7 (11.4) vs. 16.3 (11.8) ESS score: 5.5 (2.4) vs. 5.5 (2.2) Pulmonary disease (%): 3.3 vs. 9.8 Hypertension (%): 68.9 vs. 59.0 Acute MI at baseline (%): 53.3 vs. 45.9 CABG at baseline (%): 27.0 vs. 27.0

	Previous PCI or CABG (%): 22.1 vs. 18.9 Diabetes Mellitus (%): 27.9 vs. 20.5 Beta-Blocker use (%): 91.5 vs. 86.7 Diuretic use (%): 20.3 vs. 22.7 Calcium channel blocker use (%): 22.9 vs. 16.7 Angiotensin converting enzyme inhibitor use (%): 47.5 vs. 47.5 Angiotensin II receptor blocker use (%): 12.7 vs. 16.7 Anticoagulant use (%): 100 vs. 97.5 Lipid-lowering agent use (%): 96.6 vs. 93.3
Interventions	
• Intervention group	Auto titrating CPAP (S8 or S9; ResMed, San Diego, CA), fitted by trained staff. All patients assigned to CPAP are instructed to use CPAP at home every night for at least 4 hours, contacted by telephone after one week and given a check-up in the clinic after 1 month, 3 months, 6 months and 1 year, respectively.
• Control group	No CPAP. Obese patients were given advice on weight reduction. All patients were informed about the tennis ball technique to avoid the supine position during sleep.
Results	
• Cardiovascular mortality	CPAP 3/122 vs. No CPAP 7/122: RR= 0.43 (95% 0.11 to 1.62); RD= -0.03 (95% CI -0.06 to 0.02)
• Overall mortality	CPAP 7/122 (3 of which were cardiovascular) vs. Non-CPAP 9/122 (7 of which were cardiovascular); RR= 0.78 (95% 0.30 to 2.02); RD= -0.02 (95% CI -0.08 to 0.05)
• MACE	Defined as a composite outcome of repeat revascularization, MI, stroke and cardiovascular mortality: 22/122 vs. 27/122: RR= 0.81 (95% CI 0.49 to 1.35); RD= -0.04 (95% CI -0.14 to 0.06) Incidence rate: 4.18 (95% CI, 2.75–6.35) per 100 person-years vs. 5.21 (95% CI, 3.57–7.60) per 100 person-years (p= 0.449). Myocardial infarction: 11/122 vs. 8/122: RR= 1.38 (95% 0.57 to 3.30); RD= 0.02 (95% CI -0.04 to 0.09)
• Chest pain (angina pectoris)	Not assessed
• Dyspnoea	Not assessed
• Apnea–Hypopnea Index (AHI)	Not assessed
• Oxygen desaturation index	Not assessed

(ODI)	
• CPAP use	Overall figure not given. One patient aged 81 years with CAD and mechanical aortic valve prosthesis could not use the CPAP device because of frequent nasal bleeding. When clopidogrel was discontinued the nasal bleeding stopped.
• Adverse effects	Other patient-reported side effects during CPAP fitted with the known tolerability profile of CPAP, and included dry mouth, nasal symptoms, claustrophobia, insomnia, noise problems, and mask fit
Limitations and other comments	
• Limitations	High risk of bias for blinding of participants and personnel, subjective outcome assessment and for selective outcome reporting; Unclear risk of bias for random sequence generation

CAD = coronary artery disease; SD = standard deviation; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CPAP = continuous positive airway pressure; AF = atrial fibrillation; PCI = percutaneous coronary intervention; CABG = coronary artery bypass graft; MI = myocardial infarction; EEG = electroencephalogram; EOG = electrooculogram; EMG = electromyogram; ECG = electrocardiogram

Appendix 4.5. GRADE Summary of Findings Tables

CPAP compared to no CPAP for improvement of CAD outcomes in people with coronary artery disease (CAD) and OSA

References: Huang 2016; Liu 2014; Peker 2016

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CPAP	no CPAP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Cardiovascular mortality (follow up: 3 and 36 months)												
2	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	very serious [b,c]	none	RD= 0.0 (95% CI -0.07 to 0.07) (f'up 3 months) and RD= -0.03 (95% CI -0.08 to 0.02) (f'up 36 months)				⨁◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
Overall mortality (follow up: 36 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious [b,c]	none	RD= -0.02 (95% CI -0.08 to 0.05)				⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL
MACE (follow up: 3 and 36 months)												
2	randomised trials	very serious [a,d]	not serious	not serious	very serious [b,c]	none	RD= -0.15 (95% CI -0.30 to 0.0) (f'up 3 months) and RD= -0.04 (95% CI -0.14 to 0.06) (f'up 36 months)				⨁◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
Chest pain (angina pectoris) - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Dyspnoea - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CPAP	no CPAP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
AHI (follow up: 3 and 12 months)												
2	randomised trials	very serious [e]	not serious	not serious	serious [b]	none	AHI: MD= -26.30/h (95% CI -30.31 to -22.29 - at 3 months); MD= -25.90/h (95% CI -30.02 to-21.78 - at 12 months); MD= -26.95/h (95% CI -29.31 to -24.59 - improvement after 3 months f'up)				⨁◯◯◯ VERY LOW	IMPORTANT
ODI - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
CPAP intolerance (follow up: 3, 12 and 36 months)												
3	randomised trials	serious [d]	not serious	not serious	serious [b]	none	Drop out: 2.3-7.5%				⨁⨁◯◯ LOW	IMPORTANT
Adverse events (follow up: 36 months)												
1	randomised trials	very serious [d]	not serious	not serious	very serious [b,g]	none	'Other patient-reported side effects during CPAP fitted with the known tolerability profile of CPAP, and included dry mouth, nasal symptoms, claustrophobia, insomnia, noise problems, and mask fit'				⨁◯◯◯ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

Explanations

a. High risk of attrition bias in one study

b. OIS not reached

c. Confidence interval(s) include both appreciable benefit and harm

d. High risk of detection bias in one study

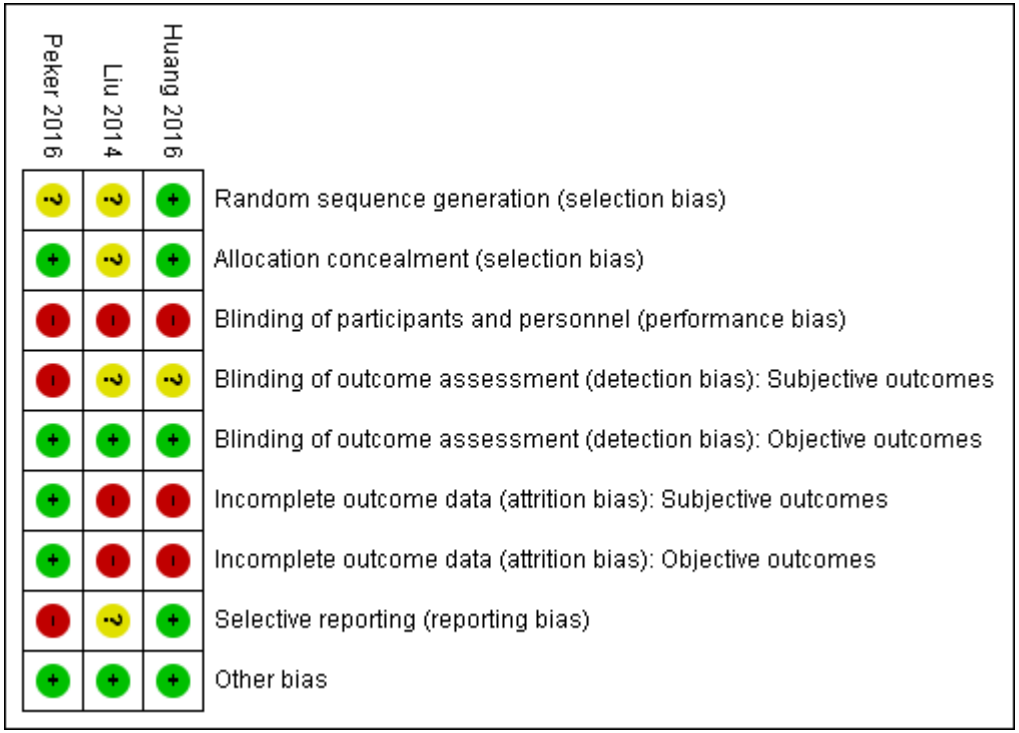
e. High risk of attrition bias and unclear risk of detection bias in both studies

f. High risk of bias in all studies

g. Adverse events not quantified

Appendix 4.6. Overview of the risk of bias in included studies

Results of the risk of bias assessments for included RCTs regarding the effect of treatment with CPAP on coronary heart disease-specific outcomes in patients with OSA and coronary heart disease



Huang 2016

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	'We used a computer programme to randomise patients to treatment'
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	'the randomisation assignments were stored in sequentially numbered opaque envelopes.'
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Not patient blinded as they did not receive sham CPAP. Unclear if personnel were blinded.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Unclear risk	Not reported, trial registration says investigator blinded but no additional information was provided. We assume an unclear risk of bias for personnel assessed subjective outcomes (e.g. AHI)
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	Not reported, trial registration says investigator blinded but no additional information was provided. We assume a low risk of bias for objective outcomes (e.g. lab tests).
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	High risk	5 control patients (various reasons, no further detail given) and 3 CPAP patients (CPAP intolerance) withdrew, these participants were not included in the results.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	High risk	5 control patients (various reasons, no further detail given) and 3 CPAP patients (CPAP intolerance) withdrew, these participants were not included in the results.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	No indications of selective reporting. All outcomes recorded in www.clinicaltrials.gov were reported (NCT02127177)
Other bias	Low risk	No indications of other bias.

Liu 2014

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Sequence generation process is not reported.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Method of allocation concealment is not reported.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Control group was usual care. Blinding not possible.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Unclear risk	Control group was usual care. Blinding not possible. Blinding of outcome assessors was not reported so we assume an unclear risk of bias for personnel-assessed subjective outcomes (e.g. AHI).
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	Control group was usual care. Blinding information of outcome assessors was not reported, but we assume a low risk of bias for objective outcomes (mortality, cardiac events, hospitalisation, and lab tests).
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	High risk	Three of the 43 participants (7%) in the CPAP group could not tolerate/adhere to the therapy, and two of the 42 participants (5%) in the control group withdrew (one bought a ventilator and one moved away). These participants were not included in the analyses.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	High risk	Three of the 43 participants (7%) in the CPAP group could not tolerate/adhere to the therapy, and two of the 42 participants (5%) in the control group withdrew (one bought a ventilator and one moved away). These participants were not included in the analyses.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	No trial protocol or online trial record was available to verify that pre-planned outcomes were all reported.
Other bias	Low risk	No indications of other bias.

Peker 2016

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	'The 1:1 random assignment of patients with CAD and nonsleepy OSA was scheduled with a block size of eight patients (four CPAP, four control subjects) stratified by sex and revascularization type (PCI/CABG).' 'Randomisation was not stratified by comorbidities, and there was a higher proportion of patients with acute MI, diabetes mellitus and hypertension in the CPAP arm'
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	'sealed envelope system'
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open label, 'the patients cannot be blinded to this intervention because no true neutral sham CPAP placebo'
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High risk	'all outcome measurements will be performed and interpreted by personnel unaware of the allocated treatment'. We assume a low risk of bias for investigator-assessed outcomes, and because this was an open label study, we assume a high risk of bias for any self-assessed outcomes.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	'all outcome measurements will be performed and interpreted by personnel unaware of the allocated treatment' 'An independent clinical event committee reviewed all data obtained from hospital records and death certificates by the end of May 2013, unaware of patient identities and group allocation'. We assume a low risk of bias for objective outcomes (e.g., mortality).
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Low risk	Intention to treat analysis . Only 1 lost to follow-up.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Low risk	Intention to treat analysis. Only 1 lost to follow-up.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Some of the secondary outcomes from trial registration are not reported in any of the available reports – e.g. quality of life, depression, anxiety, maximal exercise capacity
Other bias	Low risk	No indications of other bias, although there was a blinded interim analysis: protocol amended with new power calculation for the primary endpoints, 53% of eligible patients were included. 'No significant differences in baseline characteristics of patients undergoing versus not undergoing sleep study'

Onderzoek naar het effect van behandeling met CPAP of MRA bij asymptomatische OSA patiënten met comorbiditeit op uitkomsten gerelateerd aan de comorbiditeit

Deel 2.b. Selectie van onderzoeken betreffende cerebro-vasculair accident, hartfalen, *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy* (NAION) en glaucoom

30 april 2019

Auteurs: Hanna Bergman, Jennifer Petkovic, Elise Cogo, René Spijker, Lotty Hooft en Rob Scholten

Auteurs

- Hanna Bergman, MSc[1]
- Elise Cogo, MSc[1]
- Jennifer Petkovic, MSc[1]
- R. Spijker, MSc[2]
- Dr. L. Hooft[2]
- Prof. dr. R.J.P.M. Scholten[2]

[1] Cochrane Response, St Albans House, 57-59 Haymarket, Londen, Verenigd Koninkrijk
[2] Cochrane Netherlands en het Julius Centrum, UMC Utrecht

Adviseurs

- Dr. S. van Doorn, huisarts, Julius Centrum / praktiserend huisarts
- E. Japenga, longarts, Haaglanden Medisch Centrum, ‘s Gravenhage
- Dr. H.J. Reesink, longarts, OLVG, Amsterdam
- P.R. Schiphof, neuroloog en klinisch neurofysioloog, Bernhoven, Uden

Contactgegevens
Prof. dr. Rob J.P.M. Scholten
Cochrane Netherlands / Julius Centrum
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Huispostnummer Str. 6.131
Postbus 85500
3508 GA Utrecht
T: 088 755 9301
E: cochrane@umcutrecht.nl
W: www.cochrane.nl

Disclaimer: The views and opinions expressed in this document are those of the authors and do not necessarily reflect those of The Cochrane Collaboration.

Inhoudsopgave

1 Inleiding 1
2 Vraagstelling 1
3 Methoden 1
4 Resultaten 3
4.1 CPAP of MRA bij patiënten met OSA en een cerebrovasculair accident (CVA) 3
4.2 CPAP of MRA bij patiënten met OSA en hartfalen 6
4.3 CPAP of MRA bij patiënten met OSA en non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) 9
4.4 CPAP of MRA bij patiënten met OSA en glaucoom 9
5 Samenvatting resultaten 10
Referenties 11
Bijlagen 13
Bijlage1. Search strategies 14
Bijlage 2. Study flows 18
Bijlage 3. Excluded studies 22
Bijlage 4. Overview of the risk of bias in included studies 26

1 Inleiding

In het kader van het programma Zinnige Zorg licht Zorginstituut Nederland (ZIN) de zorg die uit het verzekerde basispakket wordt vergoed, systematisch door met als uiteindelijke doel te beoordelen of de diagnostiek en de therapeutische interventies die binnen het basispakket Zorg vallen, op een patiëntgerichte, effectieve en doelmatige manier worden ingezet.[1]

Een van de onderwerpen die in het kader van het programma Zinnige Zorg aan bod komen, is behandeling van asymptomatische patiënten met obstructieve slaap apneu (OSA) én verschillende typen comorbiditeit. Voor het onderzoek betreffende deze behandelingen worden door het Zorginstituut twee hoofdvragen onderscheiden: 1. De analyse van richtlijnen en 2. Het uitvoeren van systematische reviews. Laatstgenoemde vraag valt uiteen in twee onderdelen: a. Het uitvoeren van volledige systematische reviews betreffende de comorbiditeiten type 2 diabetes mellitus, atriumfibrilleren, hypertensie en coronaire hartziekte en b. Systematische search, selectie studies en kwaliteitsbeoordeling losse studies betreffende de comorbiditeiten cerebrovasculair accident (CVA), hartfalen, glaucoom en *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy* (NAION). Deel 2b betreft een verkennend onderzoek naar beschikbare relevante literatuur. Door het Zorginstituut kan (in overleg met de stakeholders) worden besloten om alsnog volledige systematische reviews te laten uitvoeren op de vier genoemde comorbiditeiten, indien er voldoende aanleiding voor is.

Het onderhavige rapport betreft deel 2.b. Selectie van onderzoeken naar het effect van behandeling met CPAP of een MRA bij asymptomatische patiënten met OSA én de vier verschillende typen comorbiditeiten.

2 Vraagstelling

Geef inzicht in beschikbare studies naar de effectiviteit van behandeling met CPAP of MRA op uitkomsten gerelateerd aan de comorbiditeit bij asymptomatische OSA patiënten met CVA, hartfalen, NAION, glaucoom. Dit betreft een systematische search, selectie van relevante studies en kwaliteitsbeoordeling van losse studies.

3 Methoden

.

De opdrachtgever formuleerde de volgende patiëntcategorieën, te vergelijken interventies en studietypes:

Patiënten

Volwassen patiënten met cerebrovasculair accident (CVA), hartfalen, glaucoom of *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy* (NAION) én met OSA, gedefinieerd als een *apnea–hypopnea index* (AHI) >5/u.

Interventies

CPAP of een MRA in combinatie met gebruikelijke zorg voor de desbetreffende comorbiditeit.

[1] https://www.zorginstituutnederland.nl/pakket/lopende+dossiers/programma+zinnige+zorg

Vergelijkende interventies (*comparators*)

Gebruikelijke zorg voor de desbetreffende comorbiditeit zonder behandeling voor OSA, behalve leefstijladvies.

Studietype

Randomised controlled trials (RCT's)

Uitkomsten (Outcomes)

Omdat het onderhavige onderdeel 2.b geen volledige systematische reviews betreffen, maar een verkennend onderzoek naar de beschikbaarheid van relevante literatuur, werden nog geen uitkomsten (O's) voor de verschillende comorbiditeiten gedefinieerd.

Er werd gezocht naar RCT's in MEDLINE, Embase en het Cochrane register CENTRAL. Selectie van RCT's werd uitgevoerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar.

Van iedere geïncludeerde RCT werd de methodologische kwaliteit bepaald aan de hand van de Cochrane Risk of Bias tool (Higgins 2011) door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Bij afwijkende beoordelingen werd consensus gezocht. Indien geen consensus bereikt werd, werd een derde onderzoeker ingeschakeld, wiens oordeel bindend was. De resultaten van deze beoordelingen werden grafisch weergegeven.

4 Resultaten

4.1 CPAP of MRA bij patiënten met OSA en een cerebrovasculair accident (CVA)

4.1.1 Selectie van onderzoeken

Op 15 januari 2019 werd een zoekactie uitgevoerd naar RCT's betreffende het effect van behandeling met CPAP of een MRA bij asymptomatische OSA patiënten met een cerebrovasculair accident (CVA). De zoekstrategieën zijn weergegeven in Bijlage 1. Er werd gezocht in MEDLINE, Embase en CENTRAL.

Er werden 517 potentieel relevante onderzoeken gevonden (Bijlage 2). Na ontdubbelen bleven 394 onderzoeken over. Gebaseerd op de titel en/of het abstract werden 332 onderzoeken terzijde gelegd. Van de overige 62 onderzoeken werd het volledige artikel bekeken. Zes onderzoeken (beschreven in 11 publicaties) werden ingesloten (Tabel 1) en 51 onderzoeken werden uitgesloten. De redenen voor exclusie staan samengevat in Bijlage 3.

Tabel 1. Ingesloten RCT's naar het effect van behandeling met CPAP of MRA bij patiënten met OSA en CVA (n = 6)

Reference / country	Inclusion criteria	Comparison	OSA characteristics at baseline
Aaronson 2016 / Aaronson 2014 Netherlands	OSA: AHI ≥15 per hour (severe OSA excluded; AHI >60 and oxygen desaturations <70%) assessed with standardized overnight cardiorespiratory polygraphy (Embletta; Embla, Ottawa, Canada) CVA: Stroke confirmed by a neurologist, patient admitted between 1-16 weeks post stroke to the neurorehabilitation unit. Main exclusion criteria: prior diagnosis of sleep apnea, diagnosis of central sleep apnea, or severe OSA (AHI > 60 and oxygen desaturations < 70%); severe, unstable medical conditions, respiratory failure, history of severe congestive heart failure, traumatic brain injury, severe aphasia, severe confusion, or severe psychiatric comorbidity	CPAP (n= 20) versus treatment as usual (neurorehabilitation) (n= 16)	ESS: not assessed AHI: 38.1 (17.3) vs. 29.4 (9.2) per hour Desaturation Index: 34.2 (16.4) vs. 25.9 (9.9) per hour
Brown 2013 USA	OSA: AHI ≥5 per hour assessed with overnight polysomnography (first 46 patients) or portable respiratory monitoring (ApneaLink, ResMed, San Diego, CA, patients 47-87) within 7 days of onset of stroke symptoms CVA: ischemic stroke, based on accepted clinical criteria Main exclusion criteria: decompensated heart failure, cardiac	CPAP (n= 15) (Respironics RemStar Pro, Philips, Andover, MA) versus Sham CPAP (n= 17).	ESS: not assessed at baseline. Reported at 3 month follow up. AHI, median (IQR): 11 (10-35) vs. 26 (9-31) per hour Desaturation Index: not assessed.

	or respiratory arrest within the previous 3 months, myocardial infarction within the previous 3 months, severe pneumonia, and hypertension refractory to treatment		
Gupta 2018 India	OSA: AHI ≥15 per hour assessed with polysomnography (40-channel Nicolet One Sleep system, Natus Medical Incorporated, Middleton, Wisconsin, United States). CVA: First ever arterial stroke that took place <6 months prior to enrolment; with CT scan or MRI evidence of the same Main exclusion criteria: history of stroke; history of other neurological illnesses such as Parkinson disease, neuroinfections, neuromuscular disorders; and patients with known primary sleep disorders other than OSA	Auto-CPAP (n= 30) (Tyco Healthcare, GoodKnight 420E, Puritan Venett, Pleasantom, California, USA and Philips Respironics, REMstar Auto Aflex, Koninklijke, Philips Electronics, N.V. Murrysville, Pennsylvania, USA) versus best medical treatment for ischaemic stroke (n= 40)	ESS: 7.14 (7.33) vs. 5.25 (4.70) AHI: 38.7 (28) vs. 25.03 (14.7) per hour Desaturation Index:24.07 (28.6) vs. 21.85 (20.0) per hour
Hsu 2006 Scotland	OSA: ≥30 apnoeas and hypopnoeas per hour with predominant obstructive sleep apnoea or hypopnoea (with <30% of events due to central apneas or Cheyne-Stokes respiration). Assessed with a limited sleep study using a validated system (Embletta Portable Diagnostic System, Medcare Flaga, Iceland) CVA: Stroke (confirmed by neurological assessment and computed tomography scans or magnetic resonance images) 14–19 days previously. Excluded: unusual stroke (eg, venous infarction, vasculitis, brain tumour, myocardial infarction). Main exclusion criteria: severe or unstable medical conditions including dementia; severe dysphasia or confusion that would inhibit the patient cooperating with the diagnostic study or CPAP treatment; unusual stroke (eg, venous infarction, vasculitis, brain tumour, myocardial infarction); insufficient hand function to use a mask and no overnight care giver to help	CPAP (n= 15) (Autoset T, ResMed, San Diego, California, USA) vs. conservative treatment for Sleep disordered breathing (n= 15)	ESS, median (IQR): 6 (4-14) vs. 6 (2-10) AHI, median (IQR): 43.1 (35.6 to 51.8) vs. 47.7 (36.5 vs. 60.2) per hour Desaturation index, median (IQR): 15.8 (8.1-22.7) vs. 25.5 (7.0 to 40.3) per hour
Parra 2011 / Parra 2015	OSA: AHI ≥20 per hour, predominantly obstructive events, assessed with a	Fixed nasal CPAP **(**Autoset Portable Plus II; ResMed, Sydney, Australia) plus	ESS: 8.3 (3.3) vs. 7.3 (4.1)

Spain	portable respiratory recording device (Hypno TT Digital Recorder; Tyco/ Healthcare/Puritan Bennett, Villers-les-Nancy, France) that have been previously validated using full polysomnography and used in stroke patients; previously diagnosed and treated OSA excluded. CVA: First ever ischaemic stroke. Main exclusion criteria: consciousness impairment, previously diagnosed and treated for OSA	conventional care (n= 57) vs conventional care alone during the acute phase of stroke (n= 69)	AHI: 38.4 (12.6) vs. 38.4 (14.6) per hour Desaturation index: Not assessed
Ryan 2011 Canada	OSA: AHI ≥15 per hour, with at least 80% of the respiratory events being obstructive, assessed with overnight polysomnography CVA: ischemic or hemorrhagic stroke confirmed by a neurologist based on history of sudden onset of a neurological deficit lasting 24 hours, neurological deficit on physical examination, and brain lesion compatible with the neurological deficit on computerized tomography or MRI, admitted from acute care facilities to a stroke rehabilitation unit Main exclusion criteria: brain stem strokes, previously diagnosed OSA on therapy, concomitant central nervous system diseases such as dementia, history of psychosis, traumatic brain injury, anosagnosia, global, or Wernicke aphasia	CPAP (Goodknight 420G; Tyco Healthcare) plus standard care (n= 22) vs standard care (consisting of stroke occupational and physiotherapy) (n= 22)	ESS: 4.4 (1.8) vs. 4.5 (2.1) AHI: 38.5 (18.1) vs. 33.3 (16.4) per hour Desaturation Index: Not assessed

4.1.2 Kans op vertekening in de geïncludeerde onderzoeken

In Bijlage 4 staan de resultaten van de risk of bias bepalingen.

De kans op selectiebias was laag in twee onderzoeken (Gupta 2018; Ryan 2011) en onduidelijk in één onderzoek (Brown 2013). De overige onderzoeken scoorden op één van de items van dit domein laag en op het andere item onduidelijk (Aaronson 2016; Hsu 2006; Parra 2015). Alle onderzoeken hadden een hoge kans op *performance bias* en *detection bias* voor subjectieve uitkomsten, behalve één (Brown 2013), welk onderzoek een lage kans had. Alle onderzoeken hadden een lage kans op *detection bias* voor objectieve uitkomsten. Aan vier onderzoeken werd een hoge kans op *attrition bias* toegekend voor zowel subjectieve als objectieve uitkomsten (Brown 2013; Gupta 2018; Parra 2015; Ryan 2011) en voor de overige twee onderzoeken was dat onduidelijk. Er waren geen aanwijzingen voor selectieve rapportage in vier onderzoeken (Aaronson 2016; Brown 2013; Parra 2015; Ryan 2011) en in twee onderzoeken was dat onduidelijk (Gupta 2018; Hsu 2006). In drie onderzoeken waren er geen aanwijzingen voor andere vormen van vertekening (Gupta 2018; Parra 2015; Ryan 2011), in twee onderzoeken was dat onduidelijk (Brown 2013; Hsu 2006) en in één was de kans op andere vormen van bias hoog (Aaronson 2016).

Twee onderzoeken scoorden een hoge kans op vertekening op twee items (Brown 2013; Hsu 2006), één op drie items (Aaronson 2016) en in de overige drie onderzoeken was sprake van vier items met een hoge kans op vertekening (Gupta 2018; Parra 2015; Ryan 2011).

4.2 CPAP of MRA bij patiënten met OSA en hartfalen

4.2.1 Selectie van onderzoeken

Op 15 januari 2019 werd een zoekactie uitgevoerd naar RCT's betreffende het effect van behandeling met CPAP of een MRA bij asymptomatische OSA patiënten met hartfalen. De zoekstrategieën zijn weergegeven in Bijlage 1. Er werd gezocht in MEDLINE, Embase en CENTRAL.

Er werden 558 potentieel relevante onderzoeken gevonden (Bijlage 2). Na ontdubbelen bleven 430 onderzoeken over. Gebaseerd op de titel en/of het abstract werden 384 onderzoeken terzijde gelegd. Van de overige 46 onderzoeken werd het volledige artikel bekeken. Vijf onderzoeken (beschreven in negen publicaties) werden ingesloten (Tabel 2) en 37 onderzoeken werden uitgesloten. De redenen voor exclusie staan samengevat in Bijlage 3.

Tabel 2. Ingesloten RCT's naar het effect van behandeling met CPAP of een MRA bij patiënten met OSA en hartfalen (n = 5)

Reference / Country	Inclusion criteria	Comparison	OSA characteristics at baseline
Egea 2008 Spain	OSA: AHI >10 per hour, assessed by polysomnography Heart failure: at least one episode of cardiac failure; LVEF <45% using radionuclide ventriculography; clinical stability for at least 1 month prior to inclusion; optimum treatment with diuretics and/or beta-blockers and/or digoxin and/or angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors according to tolerance; no change in treatment for 1 month prior to inclusion Main exclusion criteria: severe somnolence defined as sleepiness in situations of activity, uncontrolled arterial hypertension, valvular or congenital cardiopathy, unstable angina, acute myocardial infarction or cardiac surgery in the 3 months prior to enrolment, morbid obesity (BMI>41kg/m^2)	CPAP (n= 35) versus Sham CPAP (n= 38). No further details provided	ESS score (SD): 8.0 (0.7) vs. 7.3 (0.8) AHI (SD): 43 (4.4) vs. 41 (5.6) per hour Desaturation index (SD): not reported
Kaneko 2003 / Gilman 2008 / Ruttanaumpawan 2008 / Ryan 2005 / Usui 2005	OSA: During a clinical sleep study, evidence of obstructive sleep apnea defined as at least 20 episodes of apnea and hypopnea per hour of sleep, of which more than 50% were obstructive. Assessed with overnight	CPAP (n= 12) plus optimal drug therapy versus optimal drug therapy alone (n= 12)	ESS score (SD): 6.8 (0.7) vs. 5.7 (0.9) Episodes of apnea and hypopnea (SD): total; 37.1 (6.4) vs. 45.2 (5.3) per hour,

Canada	polysomnography. Heart failure: History of heart failure due to ischemic or non-ischemic dilated cardiomyopathy (defined as a left ventricular end diastolic dimension above 27mm per square meter of body surface area) for at least six months; a left ventricular ejection fraction of 45 percent or less at rest as quantified by gated radionuclide angiography, assignment to New York Heart Association functional class II, III or IV; the absence, within the previous three months, of exacerbations of heart failure while the patient was receiving stable, optimal pharmacologic therapy at the highest tolerated doses Main exclusion criteria: primary valvular heart disease, the presence of an implanted cardiac pacemaker, and unstable angina, myocardial infarction, or cardiac surgery within the previous three months; atrial fibrillation		Obstructive; 30.3 (4.7) vs. 34.8 (5.3) per hour, Central; 5.9 (3.6) vs. 7.0 (2.6) per hour Desaturation index (SD): 12.7 (3.2) vs. 17.7 (5.3) per hour
Mansfield 2004 Australia	OSA: AHI >5 obstructive events per hour assessed with overnight polysomnography (Somnostar; Sensormedics Corp.) Heart failure: Symptomatic, stable and optimally treated congestive heart failure. Congestive heart failure eligibility criteria included New York Heart Association Class II or greater and objective evidence of systolic dysfunction (LVEF<55%) Main exclusion criteria: significant central sleep apnea (> 20% events central in type); valvular heart disease	3 months of overnight nasal CPAP (n= 28) (Autoset-T; ResMed, Sydney, Australia) versus untreated control group (n= 27). All patients received lifestyle advice from the Australian National Heart Foundation guidelines on diet, alcohol consumption and on exercise for patients with congestive heart failure.	ESS score (SD): 9.5 (0.9) vs. 8.8 (0.9) AHI: 25.0 (4.1) vs. 26.6 (4.5) per hour Desaturation index (SD): not reported
Servantes 2018 Brazil	OSA: AHI ≥5 with symptoms or an AHI ≥15 events per hour. Assessed by polysomnography (EMBLA S7000, Embla Systems, Inc). Heart failure: New York Heart Association (NYHA) functional class II to III, clinically stable for 3 months with optimized medical therapy, and an ejection fractions <40% determined by echocardiography	CPAP (n= 16) versus CPAP plus exercise (n= 17) versus exercise (n= 18) versus control (n= 19)	Portuguese validated version of the ESS: 9 (5) vs. 9 (6) AHI: 32 (25) vs. 29 (17) per hour Desaturation index (SD): not reported

	Main exclusion criteria: NYHA functional class IV, history of acute myocardial infarction, cardiac surgery, percutaneous coronary intervention, automatic implantable cardiac defibrillator or cardiac resynchronization therapy within the previous 4 months, unstable angina, complex or symptomatic ventricular arrhythmias, mitral or aortic stenosis, hypertrophic cardiomyopathy, abnormal exercise test results, pulmonary artery systolic pressure >/= 50 mm Hg, COPD, musculoskeletal disorders, or psychiatric diseases.		
Smith 2007 Scotland	OSA: AHI ≥15 (predominantly obstructive) on polysomnography (Compumedics, Abbortsford, Australia). Heart failure: Symptomatic chronic heart failure (New York Heart Association (NYHA) classes II-IV, LVEF determined by echocardiography of <45%, clinical stability for at least 1 month, optimal medical therapy. Main exclusion criteria: acute coronary syndrome within the preceding 3 months, primary valvular heart disease, sustained ventricular arrhythmias (but not AF), and stroke with residual neurological deficit	Nocturnal auto-titrating CPAP (Autoset Spirit: ResMed, Sydney, Australia, minimum 6 hours per night) versus Sham CPAP (cross-over trial: n= 11)	ESS (SD): 10 (5) AHI (SD): 36 (23) per hour Desaturation index: not assessed.

4.2.2 Kans op vertekening in de geïncludeerde onderzoeken

In Bijlage 4 staan de resultaten van de risk of bias bepalingen.

Voor alle onderzoeken was de kans op selectiebias onduidelijk, behalve een lage kans voor het item randomisatie in één onderzoek (Servantes 2018). Eén onderzoek had een lage kans op *performance bias* (Smith 2007), voor één onderzoek was dat onduidelijk (Egea 2008) en de overige onderzoeken scoorden een hoge kans op vertekening voor dit item. Aan twee onderzoeken werd een lage kans op *detection bias* voor subjectieve uitkomsten toegekend (Kaneko 2003; Smith 2007), aan twee onderzoeken een hoge kans (Mansfield 2004; Servantes 2018) en bij het laatste onderzoek was dat onduidelijk (Egea 2008). Alle onderzoeken hadden een lage kans op *detection bias* voor objectieve uitkomsten. Aan twee onderzoeken werd een hoge kans op *attrition bias* toegekend voor zowel subjectieve als objectieve uitkomsten (Egea 2008; Mansfield 2004) voor één onderzoek was dit onduidelijk (Kaneko 2003) en de overige twee onderzoeken scoorden hiervoor een lage kans op vertekening (Servantes 2018; Smith 2007). Selectieve rapportage was onduidelijk in drie onderzoeken (Kaneko 2003; Mansfield 2004; Smith 2007), waarschijnlijk aanwezig in één onderzoek (Egea 2008) en afwezig in het laatste onderzoek (Smith 2007). Alle onderzoeken hadden een lage kans op andere vormen van vertekening.

Drie onderzoeken scoorden een hoge kans op vertekening op tenminste twee items (Egea 2008; Mansfield 2004; Servantes 2018), één op één item (Kaneko 2003), terwijl het laatste onderzoek op zes van de negen items een lage kans op vertekening scoorde en onduidelijk voor de overige drie items (Smith 2007).

4.3 CPAP of MRA bij patiënten met OSA en non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION)

4.3.1 Selectie van onderzoeken

Op 15 januari 2019 werd een zoekactie uitgevoerd naar RCT's betreffende het effect van behandeling met CPAP of een MRA bij asymptomatische OSA patiënten met *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy* (NAION). De zoekstrategieën zijn weergegeven in Bijlage 1. Er werd gezocht in MEDLINE, Embase en CENTRAL.

Er werden drie potentieel relevante onderzoeken gevonden (Bijlage 2). Na ontdubbelen bleven dezelfde drie onderzoeken over. Gebaseerd op de titel en/of het abstract werden alle onderzoeken terzijde gelegd. Er werd derhalve geen enkel onderzoek ingesloten.

4.4 CPAP of MRA bij patiënten met OSA en glaucoom

4.4.1 Selectie van onderzoeken

Op 15 januari 2019 werd een zoekactie uitgevoerd naar RCT's betreffende het effect van behandeling met CPAP of een MRA bij asymptomatische OSA patiënten met glaucoom. De zoekstrategieën zijn weergegeven in Bijlage 1. Er werd gezocht in MEDLINE, Embase en CENTRAL.

Er werden 13 potentieel relevante onderzoeken gevonden (Bijlage 2). Na ontdubbelen bleven 10 onderzoeken over. Gebaseerd op de titel en/of het abstract werden alle onderzoeken terzijde gelegd. Er werd derhalve geen enkel onderzoek ingesloten.

5 Samenvatting resultaten

Cochrane Netherlands voerde een verkennend literatuuronderzoek uit naar beschikbare RCT's die het effect bestudeerden van behandeling met CPAP of een MRA bij asymptomatische patiënten met OSA en één van de volgende comorbiditeiten: CVA, hartfalen, NAION en glaucoom. Het onderzoek betrof een systematische search, selectie van relevante studies en kwaliteitsbeoordeling van losse studies.

Cerebrovasculair accident (CVA)

Er werden zes RCT's geïdentificeerd, die het effect van CPAP bestudeerden op aan CVA gerelateerde uitkomsten onder patiënten met OSA en CVA. Er werden geen onderzoeken geïdentificeerd die het effect van een MRA bestudeerden onder patiënten met OSA en CVA.

Hartfalen

Er werden vijf RCT's geïdentificeerd, die het effect van CPAP bestudeerden op aan hartfalen gerelateerde uitkomsten onder patiënten met OSA en hartfalen. Er werden geen onderzoeken geïdentificeerd die het effect van een MRA bestudeerden onder patiënten met OSA en hartfalen.

Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION)

Er werden geen RCT's geïdentificeerd, die het effect van CPAP of een MRA bestudeerden op aan NAION gerelateerde uitkomsten onder patiënten met OSA en CVA.

Glaucoom

Er werden geen RCT's geïdentificeerd, die het effect van CPAP of een MRA bestudeerden op aan glaucoom gerelateerde uitkomsten onder patiënten met OSA en glaucoom.

Referenties

Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from handbook.cochrane.org

Geïncludeerde onderzoeken

Hartfalen (n= 5, beschreven in 9 referenties)

1. Egea CJ, Aizpuru F, Pinto JA, Ayuela JM, Ballester E, Zamarron C, et al. Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a multicenter study. Sleep Medicine. 2008;9(6):660-6.
2. Gilman MP, Floras JS, Usui K, Kaneko Y, Leung RS, Bradley TD. Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. Clin Sci (Colch). 2008;114(3):243-9.
3. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2003;348(13):1233-41.
4. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(3):361-6.
5. Ruttanaumpawan P, Gilman MP, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Sustained effect of continuous positive airway pressure on baroreflex sensitivity in congestive heart failure patients with obstructive sleep apnea. J Hypertens. 2008;26(6):1163-8.
6. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. Thorax. 2005;60(9):781-5.
7. Servantes DM, Javaheri S, Kravchychyn ACP, Storti LJ, Almeida DR, Mello MTd, et al. Effects of Exercise Training and CPAP in Patients With Heart Failure and OSA: A Preliminary Study. Chest. 2018;154(4):808-17.
8. Smith LA, Vennelle M, Gardner RS, McDonagh TA, Denvir MA, Douglas NJ, et al. Auto-titrating continuous positive airway pressure therapy in patients with chronic heart failure and obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. European Heart Journal. 2007;28(10):1221-7.
9. Usui K, Bradley TD, Spaak J, Ryan CM, Kubo T, Kaneko Y, et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. Journal of the American College of Cardiology. 2005;45(12):2008-11.

CVA (n= 6, beschreven in 11 referenties)

1. Aaronson JA, van Bennekom CA, Hofman WF, van Bezeij T, van den Aardweg JG, Groet E, et al. The effect of obstructive sleep apnea and treatment with continuous positive airway pressure on stroke rehabilitation: rationale, design and methods of the TOROS study. BMC Neurology. 2014;14(36):36.
2. Aaronson JA, Hofman WF, van Bennekom CA, van Bezeij T, van den Aardweg JG, Groet E, et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cognitive and Functional Outcome of Stroke Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2016;12(4):533-41.
3. Brown DL, Chervin RD, Kalbfleisch JD, Zupancic MJ, Migda EM, Svatikova A, et al. Sleep apnea treatment after stroke (SATS) trial: is it feasible? J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013;22(8):1216-24.

4. NCT00282815. Sleep Apnea Treatment After Stroke (SATS). https://clinicaltrials.gov/show/NCT00282815. 2006
5. Gupta A, Shukla G, Afsar M, Poornima S, Pandey RM, Goyal V, et al. Role of Positive Airway Pressure Therapy for Obstructive Sleep Apnea in Patients With Stroke: A Randomized Controlled Trial. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2018;14(4):511-21.
6. Hsu CY, Vennelle M, Li HY, Engleman HM, Dennis MS, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(10):1143-9.
7. Parra O, Sanchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodriguez F, Perez-Ronchel J, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. The European respiratory journal. 2011;37(5):1128-36.
8. Parra O, Sanchez-Armengol A, Capote F, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodriguez F, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. Journal of sleep research. 2015;24(1):47-53.
9. NCT00202501. Usefulness of Nasal Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Treatment in Patients With a First Ever Stroke and Sleep Apnea Syndrome. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00202501
10. Ryan CM, Bayley M, Green R, Murray BJ, Bradley TD. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea. Stroke. 2011;42(4):1062-7.
11. NCT00221065. Effect of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) on Cognitive and Functional Performance in Stroke Patients With Obstructive Sleep Apnea. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00221065

Glaucoom (n= 0)

NAION (n= 0)

Bijlagen

Bijlage 1. Search strategies

Bijlage 2. Study flows

Bijlage 3. Excluded studies

Bijlage 4. Risk of bias assessments of included studies

Bijlage1. Search strategies

Search date: January 15, 2019

MEDLINE (via Ovid)

Heart failure: line 16; Cerebrovascular accident: line 17; NAION: line 18; Glaucoma: line 19

#	Searches	Results
1	exp Sleep Apnea Syndromes/ or Snoring/	33295
2	((sleep adj3 (apnea or apnoea or hypopnea or hypopnoea)) or (upper adj airway adj resistance) or (sleep adj disordered adj breathing) or snore or snoring).ti,ab,kf,ot.	38601
3	1 or 2	44700
4	exp "Mandibular Advancement"/ or exp "Continuous Positive Airway Pressure"/	7815
5	((oral adj appliance*) or (Mandibular adj (Advancement or repositioning or positioning) adj (Device* or splint* or appliance*)) or dental device* or cpap or "Continuous positive airway pressure").ti,ab,kf,ot.	12096
6	4 or 5	15047
7	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or drug therapy.fs. or (randomized or randomised or placebo or randomly or trial or groups).ab.) not (exp animals/ not humans/)	3784105
8	exp Heart Failure/ or ((heart* or cardiac* or myocard*) adj2 (fail* or insuff*)).tw. or (heart* adj2 decomp*).tw.	198642
9	"cerebrovascular disorders"/ or exp "basal ganglia cerebrovascular disease"/ or exp "brain ischemia"/ or exp "carotid artery diseases"/ or exp "intracranial arterial diseases"/ or exp "intracranial arteriovenous malformations"/ or exp "intracranial embolism and thrombosis"/ or exp "intracranial hemorrhages"/ or stroke/ or exp "brain infarction"/ or "vasospasm, intracranial"/ or "vertebral artery dissection"/ or hemiplegia/ or exp paresis/	337932
10	(stroke or poststroke or post-stroke or cerebrovasc$ or brain-vasc$ or cerebral-vasc$ or cva$ or apoplex$ or SAH or ((brain$ or cerebr$ or cerebell$ or intracran$ or intracerebral) adj5 (isch?emi$ or infarct$ or thrombo$ or emboli$ or occlus$)) or ((brain$ or cerebr$ or cerebell$ or intracerebral or intracranial or subarachnoid) adj5 (haemorrhage$ or hemorrhage$ or haematoma$ or hematoma$ or bleed$)) or (hemipleg$ or hemipar$ or paresis or paretic)).tw.	385050
11	9 or 10	515591
12	exp optic neuropathy ischemic/ or exp optic nerve diseases/ or exp optic nerve/ or ((nerve* or neuropath*) adj3 optic*).tw.	64091
13	(isch?emic* or ((non adj1 arter*) or nonarter* or naion)).tw.	224643
14	12 and 13	3066
15	exp glaucoma/ or exp ocular hypertension/ or exp intraocular pressure/ or (glaucoma* or ((intra*ocular or ocular*) adj3 (hypertension* or tension* or pressure*)) or IOP).tw.	86229
16	3 and 6 and 7 and 8	165
17	3 and 6 and 7 and 11	152
18	3 and 6 and 7 and 14	2
19	3 and 6 and 7 and 15	5

Embase.com

Heart failure: line 17; Cerebrovascular accident: line 18; NAION: line 16; Glaucoma: line 15

No.	Query	Results
#1	'snoring'/exp OR 'snoring' OR 'sleep disordered breathing'/exp OR 'sleep disordered breathing' OR ((sleep NEAR/3 (apnea OR apnoea OR hypopnea OR hypopnoea)):ti,ab,kw) OR (('upper airway' NEAR/1 resistance):ti,ab,kw) OR (('sleep disordered' NEAR/1 breathing):ti,ab,kw) OR snore:ti,ab,kw OR snoring:ti,ab,kw	78865
#2	'orthodontic device'/exp OR 'dental device'/exp OR 'sleep apnea device'/exp OR 'cpap device'/exp OR 'positive end expiratory pressure'/exp OR ((oral NEAR/1 appliance*):ti,ab,kw) OR ((mandibular NEXT/3 (device* OR splint* OR appliance*)):ti,ab,kw) OR 'dental device*':ti,ab,kw OR klearway:ti,ab,kw OR (('sleep apn?ea' NEAR/2 (appliance OR 'mouth	190224

#3	guard')):ti,ab,kw) OR 'oral airway dilator':ti,ab,kw OR silensor:ti,ab,kw OR 'snoring mouthpiece':ti,ab,kw OR somnodent:ti,ab,kw OR somnoguard:ti,ab,kw OR 'thornton adjustable positioner':ti,ab,kw OR (('positive pressure' NEAR/1 (breathing OR ventilation OR respiration)):ti,ab,kw) OR 'continuous positive airway pressure':ti,ab,kw OR cpap:ti,ab,kw OR cppv:ti,ab,kw OR ((hyperbaric NEAR/1 (respiration OR ventilation)):ti,ab,kw) OR peep:ti,ab,kw OR 'positive endexpiratory pressure breathing':ti,ab,kw (random*:ti,ab OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab OR compare:ti OR compared:ti OR comparison:ti OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab) OR crossover:ti,ab OR 'cross over':ti,ab OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab) OR assigned:ti,ab OR allocated:ti,ab OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab) OR volunteer:ti,ab OR volunteers:ti,ab OR 'human experiment'/de OR trial:ti) NOT 'randomized controlled trial'/de	3889920
#4	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab OR 'randomly assigned':ti,ab) OR ('cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab OR 'control group':ti,ab OR 'control groups':ti,ab)) OR ('case control*':ti,ab AND random*:ti,ab NOT ('randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab)) OR ('systematic review':ti NOT (trial:ti OR study:ti)) OR (nonrandom*:ti,ab NOT random*:ti,ab) OR 'random field*':ti,ab OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti) OR ('we searched':ab AND (review:ti OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti OR rats:ti OR mouse:ti OR mice:ti OR swine:ti OR porcine:ti OR murine:ti OR sheep:ti OR lambs:ti OR pigs:ti OR piglets:ti OR rabbit:ti OR rabbits:ti OR cat:ti OR cats:ti OR dog:ti OR dogs:ti OR cattle:ti OR bovine:ti OR monkey:ti OR monkeys:ti OR trout:ti OR marmoset*:ti) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))	3117866
#5	#3 NOT #4	3436177
#6	#1 AND #2 AND #5	3148
#7	('cerebrovascular disease'/de OR 'basal ganglion hemorrhage'/de OR 'cerebral artery disease'/de OR 'cerebrovascular accident'/de OR 'stroke'/de OR 'carotid artery disease'/exp OR 'brain hematoma'/exp OR 'brain hemorrhage'/exp OR 'brain infarction'/exp OR 'brain ischemia'/exp OR 'cerebrovascular malformation'/exp OR 'intracranial aneurysm'/exp OR 'occlusive cerebrovascular disease'/exp OR 'stroke unit'/de OR stroke) AND patient:ti,ab,kw OR stroke:ti,ab,kw OR poststroke:ti,ab,kw OR 'post stroke':ti,ab,kw OR cerebrovasc*:ti,ab,kw OR 'brain vasc*':ti,ab,kw OR 'cerebral vasc*':ti,ab,kw OR cva*:ti,ab,kw OR apoplex*:ti,ab,kw OR sah:ti,ab,kw OR (((brain* OR cerebr* OR cerebell* OR intracran* OR intracerebral) NEAR/5 (isch?emi* OR infarct* OR thrombo* OR emboli* OR occlus*)):ti,ab,kw) OR (((brain* OR cerebr* OR cerebell* OR intracerebral OR intracranial OR subarachnoid) NEAR/5 (haemorrhage* OR hemorrhage* OR haematoma* OR hematoma* OR bleed*)):ti,ab,kw) OR 'hemiparesis'/de OR 'hemiplegia'/de OR 'paresis'/de OR hemipleg*:ti,ab,kw OR hemipar*:ti,ab,kw OR paresis:ti,ab,kw OR paretic:ti,ab,kw	609075
#8	'heart failure'/exp OR (((heart* OR cardiac* OR myocard*) NEAR/2 (fail* OR insuff*)):ti,ab) OR ((heart* NEAR/2 decomp*):ti,ab)	511903
#9	('ischemic optic neuropathy'/exp OR 'optic nerve disease'/exp OR 'optic nerve'/exp OR (((nerve* OR neuropath*) NEAR/3 optic*):ti,ab)) AND (isch*emic*:ti,ab OR ((non NEAR/1 arter*):ti,ab) OR nonarter*:ti,ab OR naion:ti,ab)	4079
#10	'glaucoma'/exp OR 'intraocular hypertension'/exp OR glaucoma*:ab,ti OR (((intra*ocular OR ocular*) NEAR/3 (hypertension* OR tension* OR pressure*)):ab,ti) OR iop:ab,ti	117836
#11	#6 AND #7	194
#12	#6 AND #8	264
#13	#6 AND #9	1

#14	#6 AND #10	6
#15	#14 AND [embase]/lim	6
#16	#13 AND [embase]/lim	1
#17	#12 AND [embase]/lim	255
#18	#11 AND [embase]/lim	187

The Cochrane Library

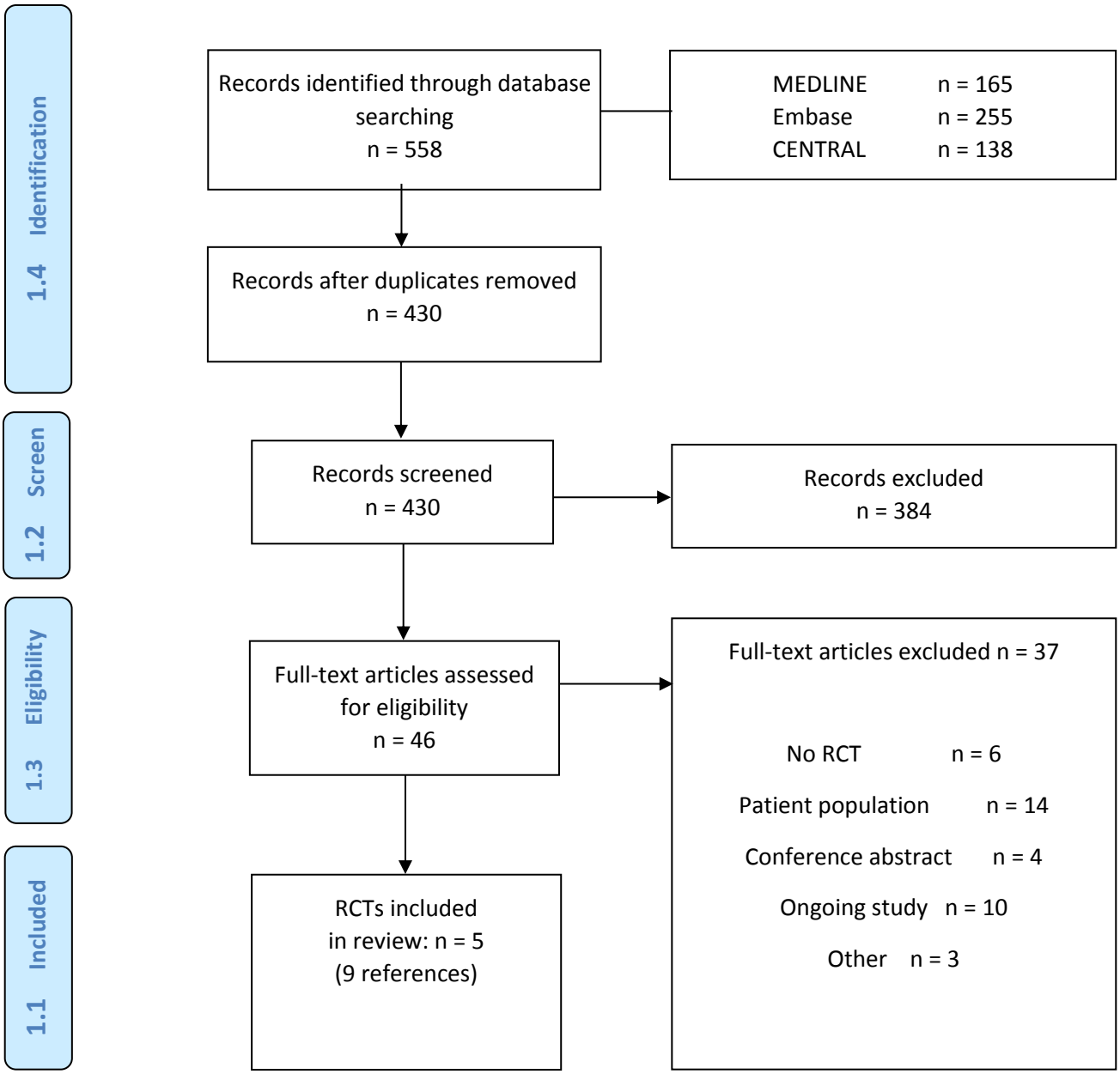
Heart failure: line 50; Cerebrovascular accident: line 49; NAION: line 51; Glaucoma: line 52

#1	MESH DESCRIPTOR Mandibular Advancement EXPLODE ALL TREES	151
#2	MESH DESCRIPTOR Continuous Positive Airway Pressure EXPLODE ALL TREES	913
#3	((oral adj appliance*) or (Mandibular adj (Advancement or repositioning or positioning) adj (Device* or splint* or appliance*)) or dental device* or Klearway OR (sleep-apn?ea adj2 (applianceor mouth-guard)) OR "oral airway dilator" OR Silensor OR "snoring mouthpiece" OR SomnoDent OR SomnoGuard OR "Thornton Adjustable Positioner" or (positive-pressure adj (breathing or ventilation or respiration)) or "continuous positive airway pressure" or CPAP or cppv or (hyperbaric adj (respiration or ventilation)) or PEEP or "positive endexpiratory pressure breathing"):ti,ab,ky	6815
#4	#1 OR #2 OR #3	6858
#5	MESH DESCRIPTOR Sleep Apnea Syndromes EXPLODE ALL TREES	2116
#6	MESH DESCRIPTOR Snoring EXPLODE ALL TREES	186
#7	((sleep adj3 (apnea or apnoea or hypopnea or hypopnoea)) or (upper adj airway adj resistance) or (sleep adj disordered adj breathing) or snore or snoring):ti,ab,ky	5698
#8	#5 OR #6 OR #7	5723
#9	#4 AND #8	2369
#10	MeSH descriptor Cerebrovascular Disorders, this term only	0
#11	MeSH descriptor Cerebrovascular Disorders	1381
#12	MeSH descriptor Basal Ganglia Cerebrovascular Disease explode all trees	26
#13	MeSH descriptor Brain Ischemia explode all trees	3042
#14	MeSH descriptor Carotid Artery Diseases explode all trees	1075
#15	MeSH descriptor Intracranial Arterial Diseases explode all trees	1031
#16	MeSH descriptor Intracranial Arteriovenous Malformations explode all trees	56
#17	MeSH descriptor Intracranial Embolism and Thrombosis explode all treeMeSH descriptor Intracranial Hemorrhages explode all trees	0
#17	MeSH descriptor Intracranial Embolism and Thrombosis explode all trees	286
#18	MeSH descriptor Stroke explode all trees	7729
#19	MeSH descriptor Brain Infarction explode all trees	1041
#20	MESH DESCRIPTOR Vasospasm, Intracranial	135
#21	MeSH descriptor Vertebral Artery Dissection	6
#22	MeSH descriptor Hemiplegia	619
#23	MeSH descriptor Paresis explode all trees	727
#24	(stroke or poststroke or post?stroke or cerebrovasc* or brain vasc* or cerebral vasc* or cva* or apoplex* or SAH):TI,AB,KY	

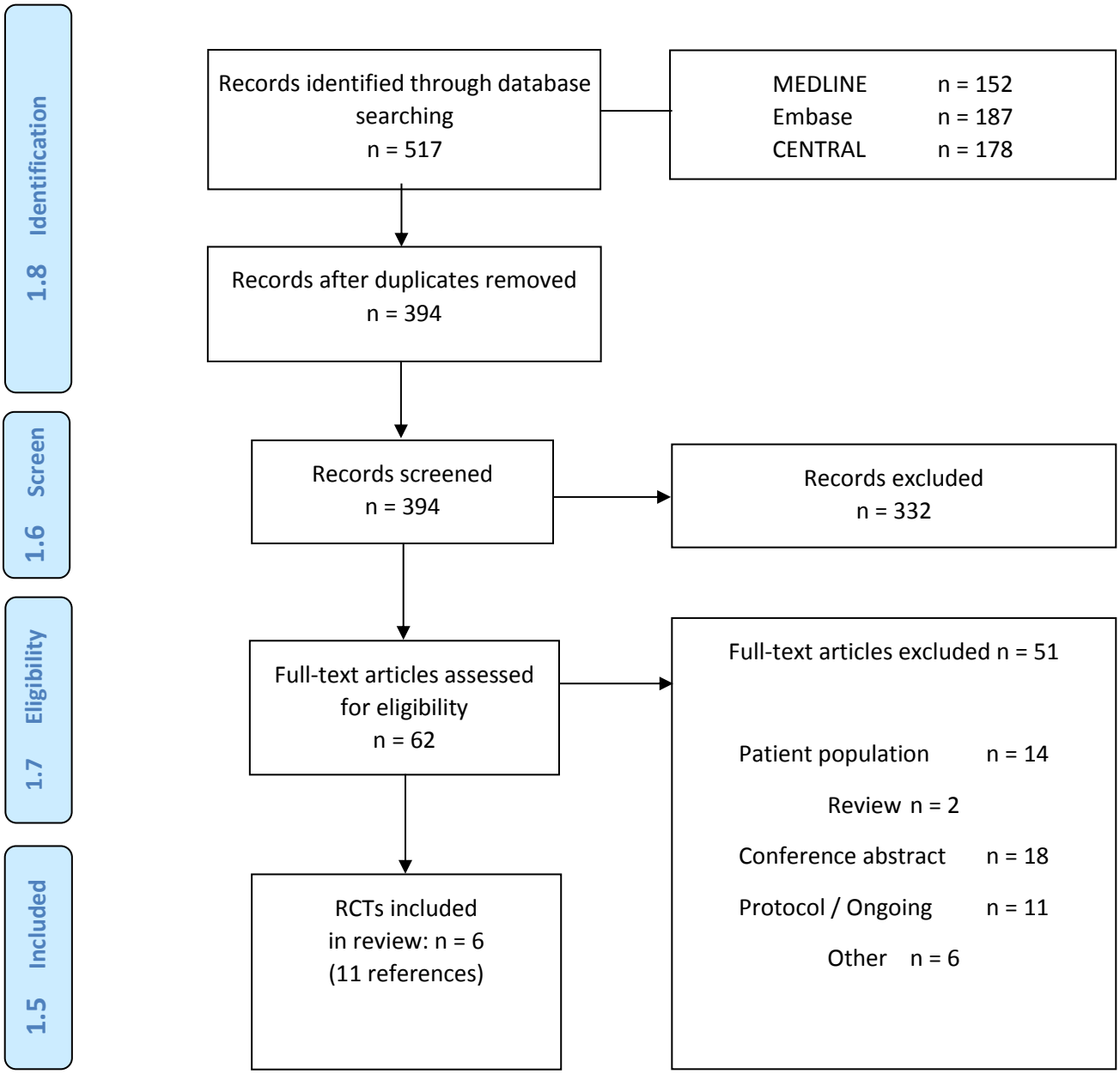
#25	(stroke or poststroke or post-stroke or cerebrovasc* or brain-vasc* or cerebral-vasc* or cva* or apoplex* or SAH):TI,AB,KY	46377
#26	((brain* or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracranial or subarachnoid) Adj5 (haemorrhage* or hemorrhage* or haematoma* or hematoma* or bleed*)):TI,AB,KY	6808
#27	(hemipleg* or hemipar* or paresis or paretic):TI,AB,KY	4341
#28	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	53455
#29	MESH DESCRIPTOR Heart Failure EXPLODE ALL TREES	7979
#30	(((heart* or cardiac* or myocard*) adj2 (fail* or insuff*))):TI,AB,KY	21270
#31	(heart* adj2 decomp*):TI,AB,KY	38
#32	#29 OR #30 OR #31	21297
#33	MeSH descriptor Optic Neuropathy, Ischemic explode all trees	48
#34	MeSH descriptor Optic Nerve Diseases explode all trees	387
#35	MeSH descriptor Optic Nerve explode all trees	316
#36	(optic* adj (nerve* or neuropath*)):TI,AB,KY	1188
#37	#33 OR #34 OR #35 OR #36	1431
#38	isch*emic:TI,AB,KY	21547
#39	((non adj arter*) or (nonarter* or NAION)):TI,AB,KY	697
#40	#38 OR #39	22086
#41	#37 AND #40	148
#42	MeSH descriptor Glaucoma explode all trees	2913
#43	MeSH descriptor Ocular Hypertension explode all trees	3223
#44	MeSH descriptor Intraocular Pressure explode all trees	3234
#45	glaucoma*:TI,AB,KY	6223
#46	(((intra*ocular or ocular*) adj3 (hypertension* or tension* or pressure*))):TI,AB,KY	7497
#47	IOP:TI,AB,KY	4224
#48	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	9626
#49	#9 and #28	178
#50	#9 and #32	138
#51	#9 and #41	0
#52	#9 and #48	2

Bijlage 2. Study flows

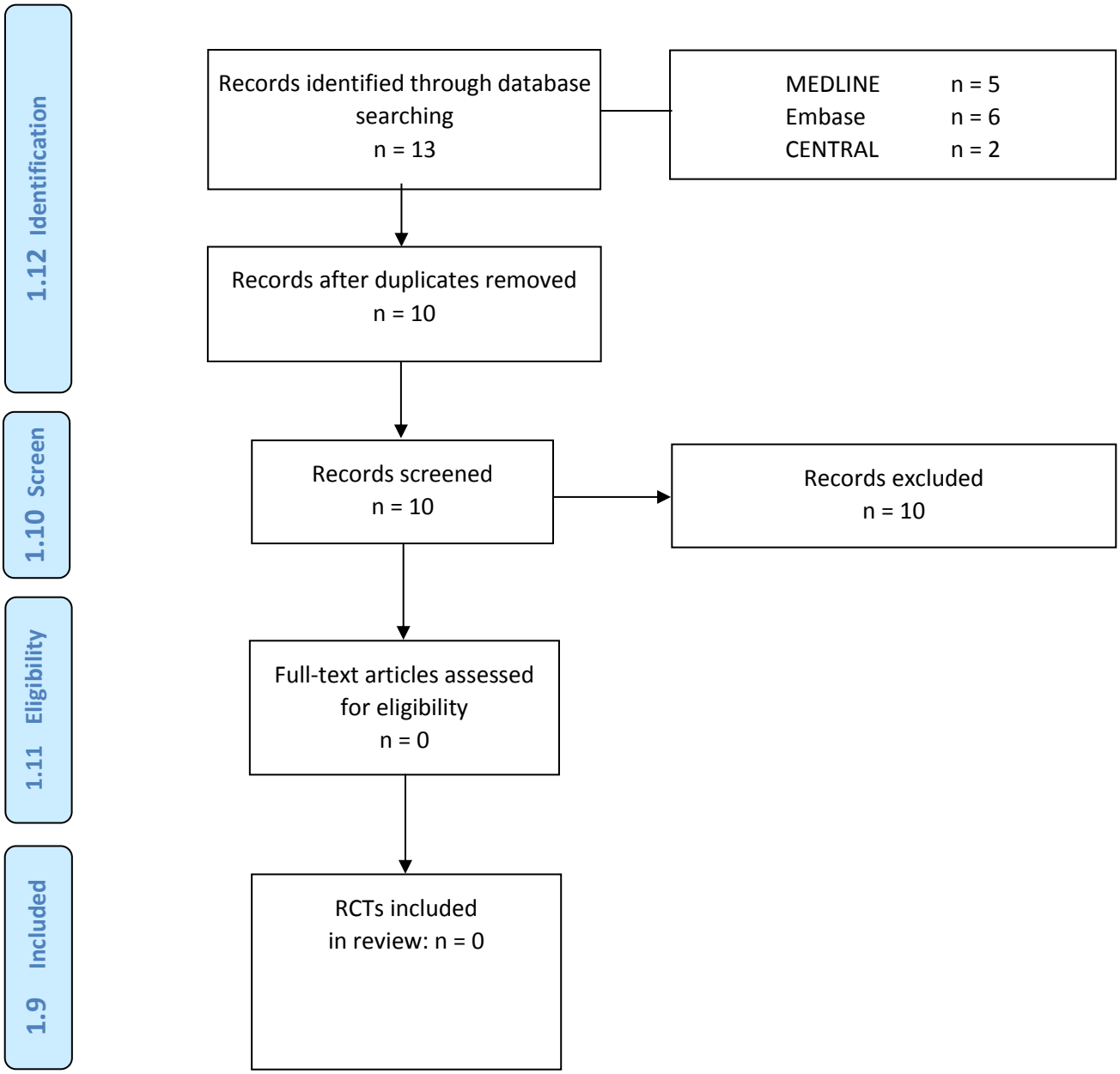
Study flow of the selection of RCTs regarding the effect of treatment with CPAP or MRA on heart failure-specific outcomes in patients with OSA and heart failure (HF)



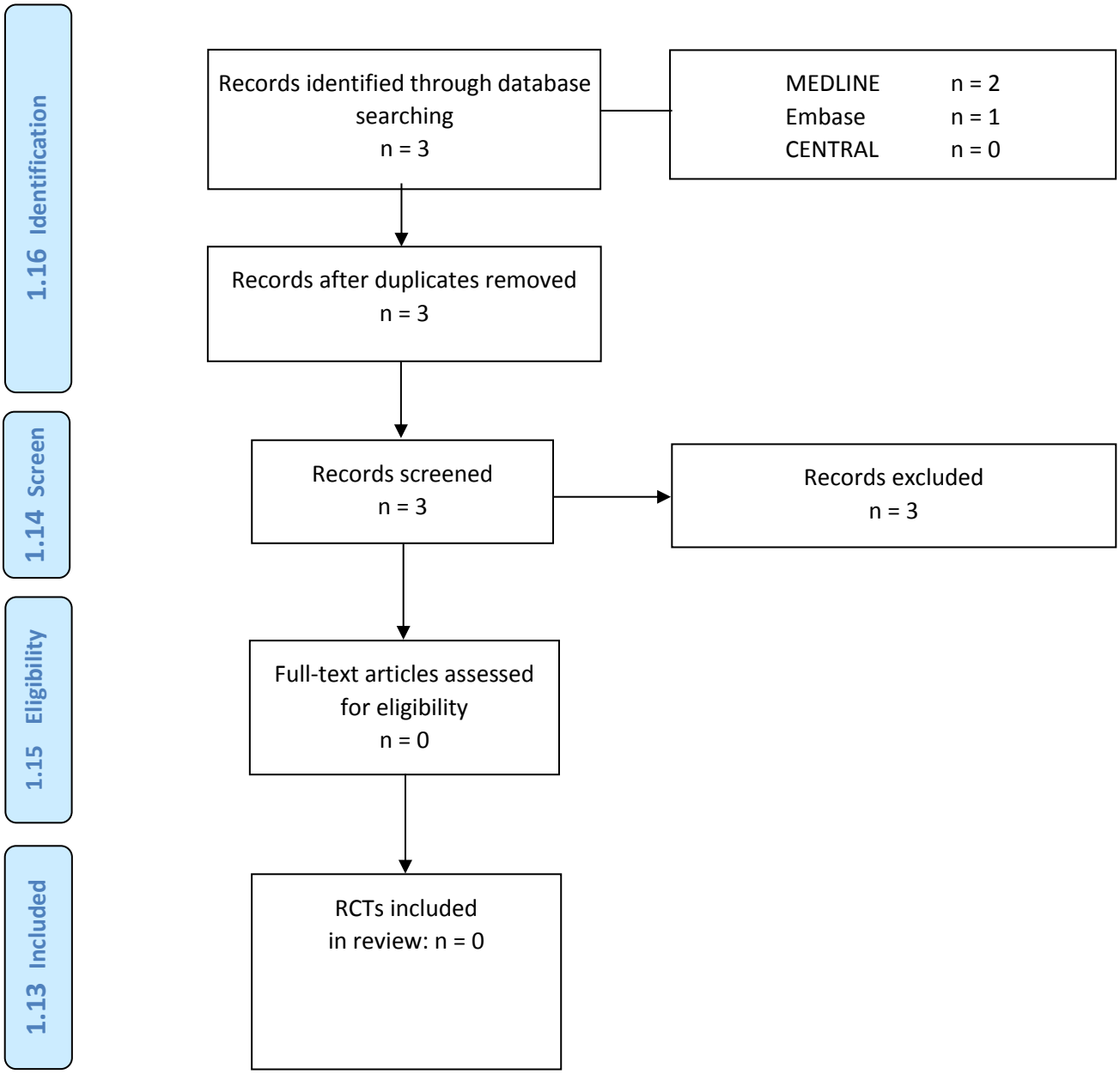
Study flow of the selection of RCTs regarding the effect of treatment with CPAP or MRA on CVA-specific outcomes in patients with OSA and a cerebrovascular accident (CVA)



Study flow of the selection of RCTs regarding the effect of treatment with CPAP or MRA on glaucoma-specific outcomes in patients with OSA and glaucoma



Study flow of the selection of RCTs regarding the effect of treatment with CPAP or MRA on NAION-specific outcomes in patients with OSA and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION)



Bijlage 3. Excluded studies

Excluded studies regarding the effect of treatment with CPAP or MRA on HF-specific outcomes in patients with OSA and heart failure (HF) (n=37)

Reference	Reason for exclusion
Arzt 2013	Excluded on population: sleep disordered breathing
Arzt 2005	Excluded on population: Central sleep apnea
Birnier 2014	Excluded on population: Central sleep apnea
Bittencourt 2015	Conference abstract
Collop 2016	Excluded on study design: Commentary on SAVE trial
Davies 1993	Excluded on population: sleep disordered breathing
Egea-Santaolalla 2004	Conference abstract
Eskafi 2004	Excluded on study design: Non RCT
Ferrier 2008	Excluded on study design: Non RCT
Gilman 2004	Unable to retrieve full text of this MSc thesis
Hall 2014	Excluded on outcomes: no relevant outcomes for the review
Hastings 2010	Excluded on study design: Non RCT
Hetzenecker 2016	Excluded on population: mixed population with limited subgroup analysis
Kasai 2010	Excluded on population: mixed population (OSA/CSA)
Khayat 2009	Excluded on population: people with existing heart failure with an acute decompensation and no specific diagnosis of OSA (but sleep disordered breathing) + a very short follow-up (3 days (NCT00701038)
Mansfield 2002	Conference abstract
Matassini 2016	Excluded on study design: Commentary in Italian
Matsumoto 2018	Excluded on population: sleep disordered breathing
McMillan 2015	Excluded on population: OSA with no co-morbidity
Morrell 2007	Excluded on population: sleep disordered breathing
NCT00404807	NCT record: trial terminated
Magalang 2016 (NCT01136122)	NCT record: trial terminated (low recruitment, no results online)
Egea Santaolalla 2011 (NCT01347411)	NCT record: completed trial, no results online, no linked publication
Tamisier 2017 (NCT01900379)	NCT record: completed. No results posted or found.
NCT00679549	NCT record: completed. No results posted or found.
Gottlieb 2018 (NCT01807897)	NCT record: recruiting
Sharma 2016 (NCT02963597)	NCT record: unknown, no results online, no linked publication
Lee 2019 (NCT02948894)	NCT record: recruiting, no results online, no linked publication.
Stansbury 2018 (NCT03056443)	NCT record: active, not recruiting, no results online, no linked publication
Hwang 2019 (NCT03647891)	NCT record: recruiting, no results online, no linked publication

Nerbass 2016	Excluded on population: obstructive cardiomyopathy + no sleep apnea assessment (NCT01631006)
O'Connor 2017	Excluded on population: mixed population (OSA/CSA)
Burwash 2015	Conference abstract
Randerath 2012	Excluded on population: mixed population (OSA/CSA)
Verbraecken 2014	Excluded on study design: Editorial
Zhao 2006a	Excluded on population: mixed population (OSA/CSA)
Zhao 2006b	In Chinese, likely to be reporting on the same study as excluded Zhao 2006a

Excluded studies regarding the effect of treatment with CPAP or MRA on CVA-specific outcomes in patients with OSA and a cerebrovascular accident (CVA) (n= 51)

Reference	Reason for exclusion
Aaronson 2016	Conference abstract
Alshaer 2018	Subgroup analysis of adherent users (median use ≥4 h/night for 70% of the time) from included Ryan 2011
Anderson 2018	Conference abstract
Antic 2015	Design and rationale of the SAVE trial
Barnett 2018	Conference abstract
Bassetti 2015	NCT record; ongoing study, no results posted or found. Mixed population
Bravata 2010	Excluded on participants: Not all included participants had OSA: patients with TIA were randomised to CPAP or usual care, only the usual care group received polysomnography at baseline, 57% (12/21) had OSA. Intervention group started CPAP and it was discontinued after 2 nights for those without sleep apnea as measured on the CPAP machine (67% (30/45) were assessed eligible to continue CPAP; at 3 months follow-up they received polysomnography and 16/30 (53%) had OSA). [NCT00251290]
Bravata 2011	Excluded on participants: Not all included participants had OSA: patients with stroke were randomised to CPAP or usual care, only the usual care group received polysomnography at baseline, 87% (13/15) had OSA (based on 15/24 with complete polysomnography data). Intervention group started CPAP and it was discontinued after 2 nights for those without evidence of sleep apnea as measured on the CPAP machine (52% (16/31) were assessed eligible to continue CPAP; at 1 month follow-up they received polysomnography and 65% had OSA). [NCT00368628]
Bravata 2017	Excluded on participants: Not all included participants had OSA: patients with stroke or TIA were randomised to CPAP or usual care, patients in the CPAP group received polysomnography at baseline, patients in the control group received polysomnography at the end of the study. Not all included participants had OSA. [NCT00984308; GoToSleep trial]
Bravata 2018	Excluded on participants: Not all included participants had OSA: patients with stroke or TIA were randomised to CPAP or usual care, patients were subsequently diagnosed with OSA or no OSA (OSA prevalence was as follows: control, 69%; standard CPAP, 74%; and enhanced CPAP, 80%) [NCT01446913]
Carlo 2017	Conference abstract
Cereda 2017	Conference abstract
Cereda 2012	Rationale and design of SAS CARE study. NCT record; ongoing study, no results posted or found

Chai-Coetzer 2012	Conference abstract
Collop 2016	Summary of SAVE trial
Covassin 2016	Review
Craig 2012	Excluded on population: no specific co-morbidity
Dimsdale 2016 (NCT00952211)	NCT record; protocol-no results, study terminated due to low recruitment
Harbison 2002	Letter to the editor commenting on 3 CPAP studies
Heeley 2016	Statistical analysis plan for SAVE trial
Heeley 2012	Conference abstract
Hofman 2016	Conference abstract
Hoyos 2016	Conference abstract
Kepplinger 2013	Protocol. NCT record; ongoing study, no results posted or found
Khot 2016	Excluded on population: No diagnostic testing for OSA prior to enrollment. On discharge participants were referred to polysomnography, but only 26 of 40 participants had OSA evaluation
Kohler 2018 NCT02493673	No comorbidity NCT record; Completed but no results posted online and no linked publication
Lettau 2018	Conference abstract
Matthias 2014	Qualitative substudy (nested within the main RCT)
McEvoy 2016	SAVE trial, includes subgroup analysis for CVA for one outcome but with no baseline data for the subgroup
McEvoy 2018	Conference abstract
Minnerup 2012	Excluded on population: polysomnography done post randomisation, night 3. Not all patients had OSA: 10.2 vs. 11.3% were central apnea, 3.2 vs 12.5% mixed apneas in each group [NCT00151177]
Loffler 2018	Conference abstract
NCT00984308	ClinicalTrials.gov record of excluded Bravata 2017
NCT01446913	NCT record, no results online, companion paper Yaggi 2016 is protocol with no results
NCT01561677	NCT record; Status: Recruiting. No results posted or found
NCT02551757	NCT record; Completed September 16, 2015 but no results online or linked publication
Ott 2017	Conference abstract
Ou 2018	SAVE trial, post hoc analysis, no separate CVA results.
Parra 2008a	Conference abstract
Parra 2008b	Conference abstract
Parra 2009	Conference abstract
Parra 2015	Corrigendum
Rajabalan 2017	Conference abstract
Sanchez-Armengol 2015	Corrigendum
Sandberg 2001	Excluded on population: some people without OSA have been included (median for obstructive AHI events/hour: 7, range: 0-43, IQR: 1-21). Cut off for including participants was AHI >5, but that was for both central and obstructive events.
Shukla 2015	Conference abstract
Strollo 2017	Commentary on the SAVE trial

Tomfohr 2012	Review
Wheeler 2016	Excluded on comparison: Not CPAP: Nasal expiratory positive airway pressure (EPAP) vs. no EPAP; 1 night cross over trial [NCT01703663]
Yaggi 2016	Describes the methods of the SleepTight study (NCT01446913, excluded Bravata 2017) and BestAIR study (NCT01261390, excluded as only 2% have a stroke)
Zappetti 2017	Summary of the SAVE trial

Excluded studies regarding the effect of treatment with CPAP or MRA on CVA-specific outcomes in patients with OSA and glaucoma (n= 10)

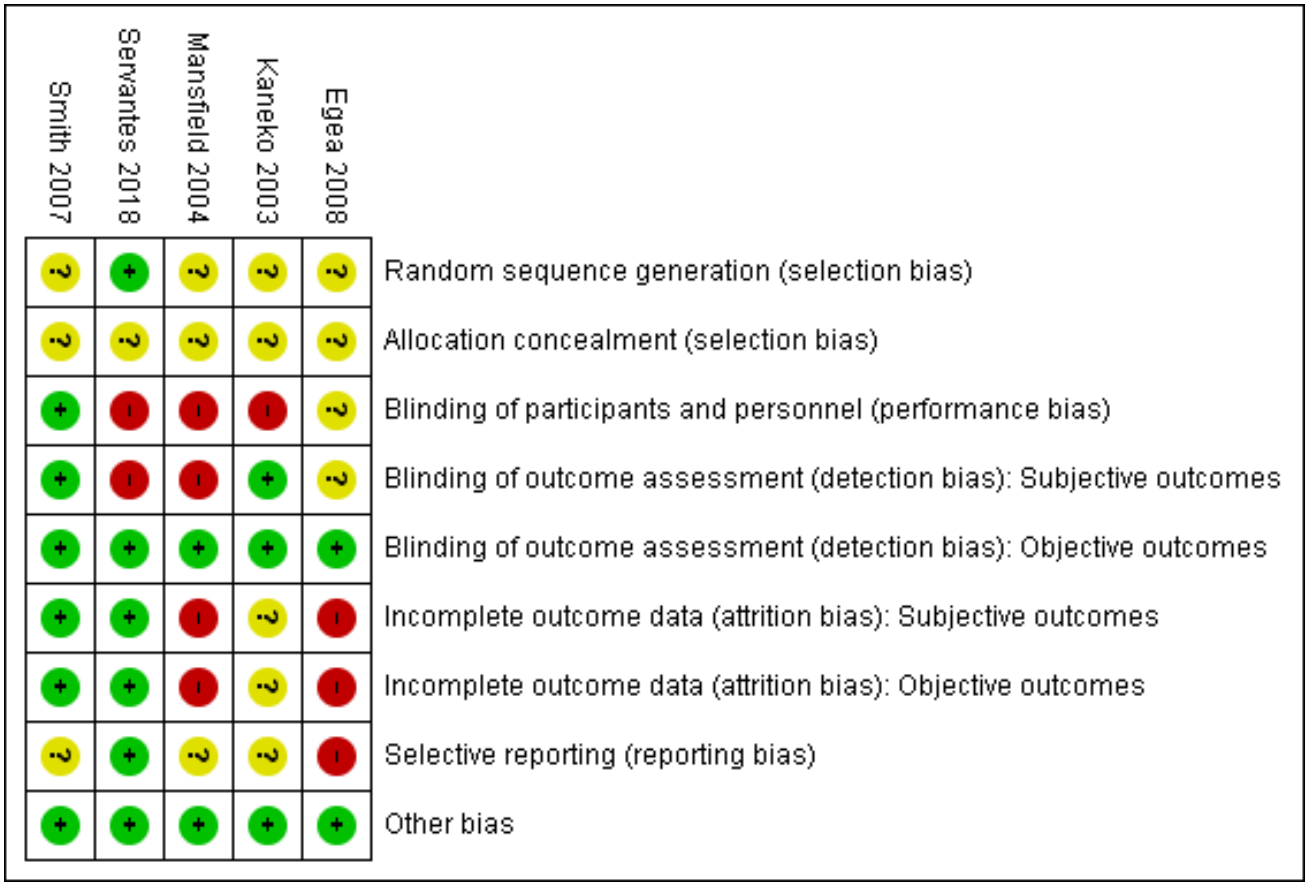
Reference	Reason for exclusion
Abdal 2006	Excluded on study design: Non RCT
Aguilar Andujar 2012	Excluded on study design: Non RCT
Chen 2014	Excluded on study design: Non RCT
Cohen 2015	Excluded on study design: Non RCT
Hashim 2014	Excluded on study design: Non RCT
Khayi 2011	Excluded on study design: Non RCT
Lin 2018	Excluded on study design: Non RCT
Rosenberg 2009	Excluded on study design: Non RCT
Ulusoy 2015	Excluded on study design: Non RCT
Yim 2017	Excluded on study design: Non RCT

Excluded studies regarding the effect of treatment with CPAP or MRA on CVA-specific outcomes in patients with OSA and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) (n= 3)

Reference	Reason for exclusion
Abdal 2006	Excluded on study design: Non RCT
Aptel 2017	Excluded on study design: Non RCT
Liguori 2018	Excluded on study design: Non RCT

Bijlage 4. Overview of the risk of bias in included studies

Results of the risk of bias assessments for the included RCTs regarding the effect of treatment with CPAP on heart failure-specific outcomes in OSA patients with heart failure



Egea 2008

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	'The subjects selected were randomized to receive CPAP or sham-CPAP'. No further information given.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Unclear, no information given.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	Unclear blinding of personnel. Methods of treatment indicate blinding (sham-CPAP placebo control) but no blinding is described.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Unclear risk	Sham CPAP was delivered to the control group but there was no description of blinding.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	No description of blinding, but we assume a low risk of bias for objective outcomes (mortality).
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	High risk	7 out of 35 did not complete the study in the CPAP arm (2 refused for personal reasons, 5 CPAP intolerant) and 6 out of 38 in the sham-CPAP arm (1 death, 1 angina, 4 sham-CPAP intolerant), and these participants were not included in the analyses.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	High risk	7 out of 35 did not complete the study in the CPAP arm (2 refused for personal reasons, 5 CPAP intolerant) and 6 out of 38 in the sham-CPAP arm (1 death, 1 angina, 4 sham-CPAP intolerant), and these participants were not included in the analyses.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	There is no trial registry number or protocol to check that planned outcomes were reported. However, 'Dyspnea using the Borg scale' was stated to be measured in the methods but no data is reported. Dyspnea is a relevant outcome for our review.
Other bias	Low risk	No indication of other bias.

Kaneko 2003

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Method of random sequence generation was not reported. 'The patients were then randomly assigned to either a control group that continued to receive optimal drug therapy or a treatment group that received continuous positive airway pressure in addition to optimal drug therapy'.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No description
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	No description of blinding. Control group was usual care only.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Low risk	'all data were acquired and analysed by blinded investigators', we assume a low risk of bias for AHI and ODI assessed by study personnel. We would have assumed a high risk of bias for any self-assessed outcomes since the study was not blinded to participants.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	'echocardiographer who was unaware of the patient's treatment assignment'. 'all data were acquired and analysed by blinded investigators' We assume low risk-of-bias for objective outcomes.
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Unclear risk	The Kaneko 2003 publication states, "Twelve patients were randomly assigned to the control group, and 12 to the group given continuous positive airway pressure; all 24 completed the study"; however, the Gilman 2008 substudy reports that 29 participants were randomised in the main RCT (citing Kaneko 2003; 15 to the CPAP and 14 to control group). It is unclear from the reports whether this difference is due to the RCT continuing past the cited publication or incomplete outcome data.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Unclear risk	The Kaneko 2003 publication states, "Twelve patients were randomly assigned to the control group, and 12 to the group given continuous positive airway pressure; all 24 completed the study"; however, the Gilman 2008 substudy reports that 29 participants were randomised in the main RCT (citing Kaneko 2003; 15 to the CPAP and 14 to control group). It is unclear from the reports whether this difference is due to the RCT continuing past the cited publication or incomplete outcome data.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	No protocol or online trial registration to check against reported results. Within the study there appears to be no selective outcome reporting although they weren't clearly specified.
Other bias	Low risk	No indication of other bias.

Mansfield 2004

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	”randomized controlled trial”, no further details were reported
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Participants could not be blinded to treatment since control was usual care (without a sham treatment), no information provided about personnel
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High risk	Patients were not blinded, consequently we assume a high risk of bias for self-assessed quality of life.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	The study was not blinded, but we assume a low risk of bias for mortality and “the objective measurements (left ventricular ejection fraction and urinary norepinephrine) were analyzed by scientists blinded to the patients’ treatment status”
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	High risk	High attrition, with reasons - CPAP group lost 9 (intolerant of CPAP, personal reasons, unstable requiring new class of therapy, cardiac transplant, received new drug likely to impact LVEF, deaths). Control group lost 6 (personal reasons, unstable requiring new class of therapy, received pacemaker, received new drug likely to impact LVEF). 15/55 patients did not complete and were not included in analysis
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	High risk	High attrition, with reasons - CPAP group lost 9 (intolerant of CPAP, personal reasons, unstable requiring new class of therapy, cardiac transplant, received new drug likely to impact LVEF, deaths). Control group lost 6 (personal reasons, unstable requiring new class of therapy, received pacemaker, received new drug likely to impact LVEF). 15/55 patients did not complete and were not included in analysis
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	No protocol or online trial registration available, outcomes described in methods were reported in the results
Other bias	Low risk	No indications of other bias.

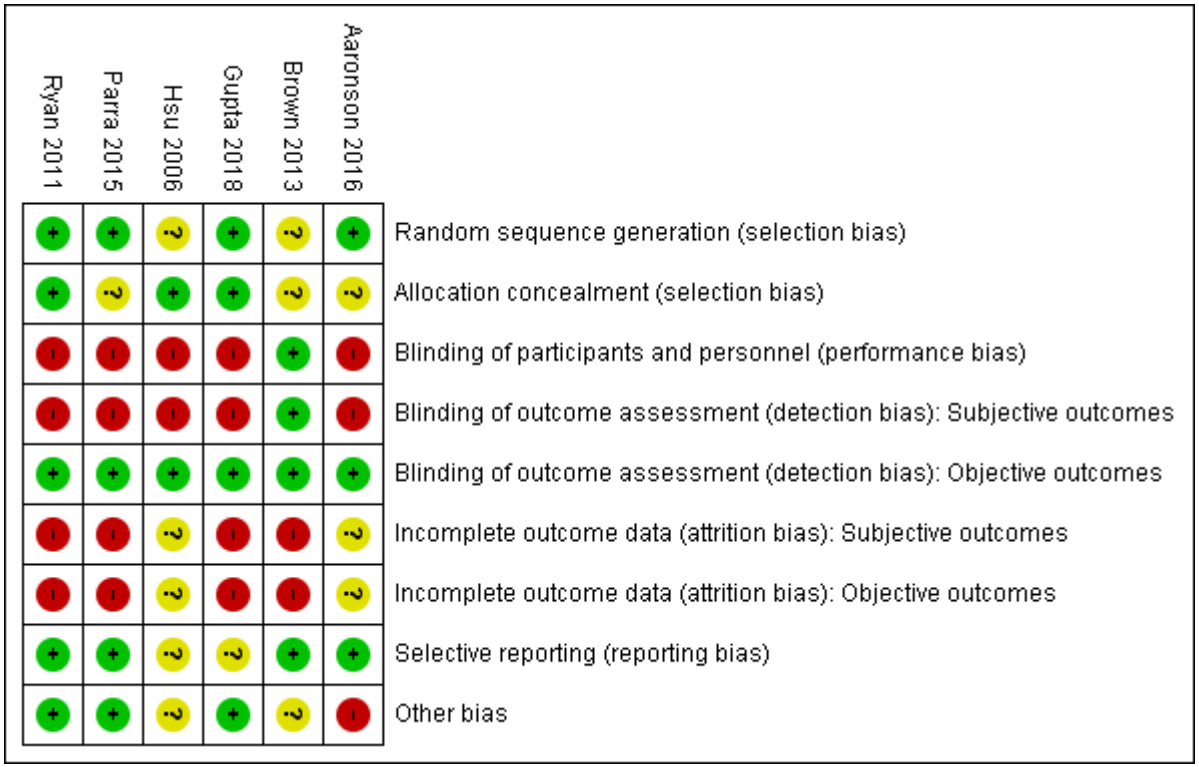
Servantes 2018

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Patients were randomized by drawing cards
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Not reported, but the trial was not sham-controlled for CPAP, so participants would have been aware of their allocated intervention.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High risk	All polysomnograms were scored blindly by the same experienced sleep technician and reviewed by a sleep medicine physician. These professionals did not know to whom the examination materials belonged or which group they were in. Assume low risk of bias for AHI, but a high risk-of-bias for self-assessment of quality of life due to lack of sham controls.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	The trial was not sham-controlled, but we assume a low risk of bias for objective outcomes such as mortality.
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Low risk	70 patients randomised and 65 completed, control group, one decompensated HF; exercise group, one decompensated HF; CPAP group, one did not tolerate CPAP (out of 16; 6%); and exercise + CPAP group, one decompensated HF and one moved to another city. Authors state, “The method of intention-to-treat last-observation-carried-forward was used to verify if the dropouts had an effect on the results, and no difference was observed”; however, these results are not reported. We assume a low risk of attrition bias since withdrawals were balanced between groups and reasons were reported with only one due to the intervention.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Low risk	70 patients randomised and 65 completed, control group, one decompensated HF; exercise group, one decompensated HF; CPAP group, one did not tolerate CPAP (out of 16; 6%); and exercise + CPAP group, one decompensated HF and one moved to another city. Authors state, “The method of intention-to-treat last-observation-carried-forward was used to verify if the dropouts had an effect on the results, and no difference was observed”; however, these results are not reported. We assume a low risk of attrition bias since withdrawals were balanced between groups and reasons were reported with only one due to the intervention.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported in trial registration (NCT01538069) were reported in the paper

Smith 2007

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	It was not described how the randomisation sequence was generated: 'Randomisation to treatment order was performed following baseline assessment using sealed envelopes and a balanced block design with six patients per block'
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	'sealed envelopes' unclear opacity
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	'Double blind'. 'Study participants themselves were advised that two different types of breathing devices were being tested and that they would receive both in a random order'. Sham CPAP used.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Low risk	'Study investigators performing assessments were blinded to treatment modality; they were not involved in randomization, device education or follow up'. Patients were also blinded; sham CPAP was used. We assume a low risk of bias for the self-assessed outcome quality of life.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	'Study investigators performing assessments were blinded to treatment modality; they were not involved in randomization, device education or follow up'. We assume a low risk of bias for objective outcomes such as mortality.
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Low risk	'One withdrew after completion of the first limb of the study because of mask claustrophobia' in the Sham CPAP arm. 'One patient was excluded from the final analysis because multiple changes to drug therapy… deemed to influence trial end points'. Unclear which group they were originally from.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Low risk	'One withdrew after completion of the first limb of the study because of mask claustrophobia' in the Sham CPAP arm. 'One patient was excluded from the final analysis because multiple changes to drug therapy… deemed to influence trial end points'. Unclear which group they were originally from.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	No protocol or online trial registry number was available to check against the reported outcomes. Plasma neurohormonal markers was stated as a secondary outcome in the methods but was not reported. However, this was not a key outcome and it is unclear whether this data/bloodwork was collected
Other bias	Low risk	No indications of other bias.

Results of the risk of bias assessments for the included RCTs regarding the effect of treatment with CPAP on CVA -specific outcomes in OSA patients with a cerebrovascular accident



Aaronson 2016

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomisation was conducted using the minimization method to balance the groups for age, severity of OSA, stroke subtype, and severity of cognitive impairment.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Participants were not blinded. Trial registration reports single blinding (outcome assessor)
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High risk	Participants were not blinded. Protocol states that assessors of cognitive and functional outcome measures will be blinded to treatment allocation. Trial registration reports single blinding (outcome assessor)
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	No objective outcomes were reported; objective outcomes such as mortality would have been assessed as low risk of bias.
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Unclear risk	Three patients in the CPAP group and 2 in the control group withdrew from the study before the 4-week RCT assessment. Reasons not reported. Additionally, five patients were lost to follow-up in the extension study, including 2 in CPAP group due to hospitalization. Other reasons not provided.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Unclear risk	Had objective outcomes been reported: Three patients in the CPAP group and 2 in the control group withdrew from the study before the 4-week RCT assessment. Reasons not reported. Additionally, five patients were lost to follow-up in the extension study, including 2 in CPAP group due to hospitalization. Other reasons not provided.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Outcomes as reported in trial registration and protocol publication
Other bias	High risk	Sample size (n=36) was substantially smaller than targeted in the protocol (n=70).

Brown 2013

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	"blinding to subject condition was successfully maintained", trial registration reports double blinding participant and investigator. "Subjects, treating physicians, and outcome assessors were masked to intervention allocation".
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Low risk	"blinding to subject condition was successfully maintained", trial registration reports double blinding, participant and investigator. "Subjects, treating physicians, and outcome assessors were masked to intervention allocation". We assume a low risk of bias for Activities of daily living outcomes.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	"Subjects, treating physicians, and outcome assessors were masked to intervention allocation". Trial registration reports double blinding, participant and investigator. We assume a low risk of bias for mortality.
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	High risk	11/17 control and 8/15 CPAP analysed. Withdrawals presented in figure 1- intolerance to titration (1 control, 3 intervention), intolerance to CPAP (2 from control), death (one in each group), did not take CPAP home (1 from intervention), withdrew during home treatment (2 from intervention), withdrawn by study or clinical team (2 from controls)
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	High risk	11/17 control and 8/15 CPAP analysed. Withdrawals presented in figure 1- intolerance to titration (1 control, 3 intervention), intolerance to CPAP (2 from control), death (one in each group), did not take CPAP home (1 from intervention), withdrew during home treatment (2 from intervention), withdrawn by study or clinical team (2 from controls)
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Reports all outcomes listed in trial registration (NCT00282815)
Other bias	Unclear risk	Protocol change - For the first 46 subjects, sleep apnea was screened by full nocturnal polysomnography. Because of subjects' intolerance of polysomnography and the logistical challenges inherent in testing after acute stroke (see Results), polysomnography was discontinued, and screening for sleep apnea was performed with a portable respiratory monitor (ApneaLink; ResMed, San Diego, CA) for subject 47 and beyond. The ApneaLink monitors nasal pressure with a nasal cannula and monitors oxygen saturation and pulse with a flexible oxygen saturation probe. Also 'Initially subjects with an AHI>60 or a minimum oxygen saturation <65% on sleep apnea screening were considered too severe to be randomized into a placebo-controlled trial and were excluded. The AHI cut off was raised to >100 later in the trial'.

Gupta 2018

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	randomized by computer-generated random numbers
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	the sheets (with numbers printed) were sealed in opaque envelopes
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Patients were not blinded. Outcome assessment investigators were blinded for OSA treatment status of patients.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High risk	Patients were not blinded. We assumed a high risk of bias for subjective outcomes (activities of daily living).
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	Outcome assessment investigators were blinded for OSA treatment status of patients. We assumed a low risk of bias for objective outcomes (mortality and recurrent stroke).
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	High risk	Four patients randomised to CPAP crossed over to non-CPAP arm due to inability to use CPAP and these patients were analysed in the non-CPAP arm. We assume a high risk of attrition bias since the reasons for cross over were due to the intervention.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	High risk	Four patients randomised to CPAP crossed over to non-CPAP arm due to inability to use CPAP and these patients were analysed in the non-CPAP arm. We assume a high risk of attrition bias since the reasons for cross over were due to the intervention.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Reports all outcomes from trial registration (CTRI, India Registration No: CTRI/2016/07.007104)), however, this trial registry highlights that the trial was registered retrospectively (2 years after study completion). Insufficient information regarding the a priori protocol.
Other bias	Low risk	No indications of other bias.

Hsu 2006

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	'Patients were randomly allocated', no further details were reported
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	"MV allocated treatment using sealed opaque envelopes with balanced blocks of six and delivered the treatment"
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Not reported, but no sham or placebo treatment was provided so we assume a high risk of performance bias.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High risk	Patients were not blinded, we assume a high risk of bias for self-assessed subjective outcomes (Quality of life measures)
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	'Outcomes were measured blind to treatment allocation at 8 weeks and 6 months after stroke'. C-YH was blind to the allocated treatment and carried out all outcome assessments. 'To ensure blinding to treatment allocation, MV informed the patient, care give or nursing staff to hide any CPAP machine when C-YH visited the patient'. We assume a low risk of bias for objective outcomes (investigator-assessed activities of daily living and mortality)
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	Unclear risk	The paper states that analyses were based on intention to treat population but for some measures one or two participants are not included in the reported results and the reason for this is unclear.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	Unclear risk	The paper states that analyses were based on intention to treat population but for some measures one or two participants are not included in the reported results and the reason for this is unclear.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	No protocol or online trial registration was available to verify that all planned outcomes were reported.
Other bias	Unclear risk	Smaller than planned sample size (trial terminated before reaching target of 80 patients because recruitment was much more difficult than expected and funding ended). There was low compliance with CPAP.

Parra 2015

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	computer-generated random list
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open label
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High risk	Open label trial. We assume a high risk of bias for self-assessed and investigator-assessed outcomes (activities of daily living, quality of life).
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	Although this was an open label trial, we assume a low risk of bias for the objective outcomes of death, stroke, and myocardial infarction.
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	High risk	Per protocol analysis. 20 (28.2%) out of the 71 patients assigned to the CPAP arm refused treatment due to machine discomfort after 1-3 nights in hospital (n=14, excluded from analyses) or during mean 10 months follow up (n=6, not excluded from analyses). No patients were lost from control group. We assume a high risk of attrition bias since the reasons for withdrawals were due to the intervention.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	High risk	Per protocol analysis. 20 (28.2%) out of the 71 patients assigned to the CPAP arm refused treatment due to machine discomfort after 1-3 nights in hospital (n=14, excluded from analyses) or during mean 10 months follow up (n=6, not excluded from analyses). No patients were lost from control group. We assume a high risk of attrition bias since the reasons for withdrawals were due to the intervention.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Reports all outcomes from trial registration (NCT00202501).
Other bias	Low risk	No indications of other bias.

Ryan 2011

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Eligible patients were randomly assigned by a computer-generated randomization schedule in random blocks of 2 and 4
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	allocation concealment by opaque, sequentially numbered, sealed envelopes
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open label; patients were not blinded
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	High risk	Open label; patients were not blinded. We assume a high risk of bias for self-assessed outcomes.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Low risk	Functional, motor, and neuropsychological assessments were administered by individuals blinded to subject randomization. We assume a low risk of bias for investigator-assessed outcomes and mortality.
Incomplete outcome data (attrition bias) Subjective outcomes	High risk	3/25 (12%) withdrew from intervention group vs. 1/23 from control; no reasons given. These were not included in the analysis.
Incomplete outcome data (attrition bias) Objective outcomes	High risk	3/25 (12%) withdrew from intervention group vs. 1/23 from control; no reasons given. These were not included in the analysis.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Reports all outcomes planned in trial registration (NCT00221065)
Other bias	Low risk	No indications of other bias.