



Apnéskinnebehandling av obstruktiv søvnapné: Effekter og begrensninger

AV ULRİK LEIDLAND OPSAHL¹

Tannlege / spesialist i oral protetik

¹ Institutt for klinisk odontologi, Universitetet i Bergen

Obstruktiv søvnapné (OSA) er en søvnrelatert respirasjonsforstyrrelse karakterisert av gjentatte episoder med delvis eller fullstendig obstruksjon av øvre luftveier under søvn (1). Tilstanden medfører periodevis hypoksi, hyperkapni og søvnfragmentering, og er assosiert med dagtids-trøtthet, fatigue og redusert funksjon, i tillegg til økt forekomst av kardiovaskulær sykdom, diabetes og fedme (1). I en systematisk litteraturoversikt fra 2017 ble forekomsten av moderat til alvorlig OSA anslått til 6-17 % (2).

Positivt luftveistrykk (PAP) er etablert som gullstandarden for behandling av OSA (3), og vurderes derfor som førstevalget ved behandling av OSA for de fleste land globalt, inkludert Norge (4). PAP er den mest effektive behandlingen for å redusere antall pustestopphendelser per time søvn (AHI) (5), men den kliniske nytten begrenses av suboptimal behandlingsetterlevelse hos en betydelig andel pasienter (6, 7).

Kirurgisk behandling av OSA, særlig uvulopalatofaryngoplastikk (UPPP), har historisk vært hyppig benyttet ved OSA og snoring, men evidensen for effekt på populasjonsnivå er begrenset (8). En systematisk litteraturoversikt om UPPP-behandling fra 2005 viste liten forbedring av objektive utfallsmål, men derimot betydelige komplikasjoner (8). Nyere oversiktsartikler har også vist beskjedne reduksjoner av AHI, hovedsakelig basert på ikke-randomiserte studier, der den eneste randomiserte kontrollerte studien viste ingen signifikant forbedring av AHI (9). Mer avanserte kirurgiske teknikker som flernivåkirurgi («multi-level surgery») har vist bedre objektiv effekt, men er assosiert med betydelig risiko for komplikasjoner (10). Avanserte kirurgiske behandlingsmetoder, som hypoglossusnervestimulering og maksillomandibulær fremflytning, har vist lovende resultater, men er kostbare og forbundet med bivirkninger (11, 12). Kirurgisk behandling av OSA forbeholdes derfor i hovedsak tilfeller der andre behandlingsoalternativer ikke har vist tilstrekkelig effekt.

Livsstilsintervensjoner, inkludert vektreduksjon og redusert alkoholkonsum, er relevante for de fleste pasienter med OSA, men er sjelden tilstrekkelige som eneste behandlingstiltak (13). Farmakologisk behandling har tradisjonelt ikke vært primærbehandling, men har fått økt oppmerksomhet etter identifikasjon av såkalte ikke-anatomiske endotypiske trekk som medvirkende etiologiske faktorer hos enkelte OSA-pasienter (14). Likevel foreligger det per i dag begrenset evidens og kun beskjedne behandlingseffekter av farmakoterapi ved behandling av OSA (14). Posisjonsterapi kan være et aktuelt behandlingsoalternativ for enkelte pasienter med ryggleieavhengig OSA eller med markant forverring av OSA i ryggleie. Manglende standardisering og begrenset dokumentasjon av langtidseffekt gjør imidlertid at posisjonsterapi sjeldent egner seg som eneste behandling (15).

Behandling med apnéskinner vurderes derfor ofte som det mest aktuelle behandlingsoalternativet for pasienter med OSA som ikke oppnår tilstrekkelig etterlevelse med PAP-behandling.

Apnéskinnebehandling

En apnéskinnes funksjon er primært å opprettholde størst mulig volum i pasientens øvre luftveier under søvn. Dette oppnås ved at pasientens underkjeve føres noe opp og frem, slik at tungen trekkes anteriort for å skape økt plass i de øvre luftveiene, samtidig som muskulaturen i de øvre luftveiene strammes og blir mer motstandsdyktig mot kollaps (16). Effekten av

apnéskinnebehandling på reduksjon av AHI er rapportert å variere betydelig: En systematisk litteraturoversikt fra 2016 viste at apnéskinnebehandling kan redusere AHI med 21-80 %. I majoriteten av studiene rapporteres imidlertid en gjennomsnittlig reduksjon av AHI i størrelsesorden 60-65 % (17). Etterlevelse med apnéskinnebehandling er derimot rapportert å være relativt god. Tallene er ofte basert på selvrapportert bruk, men studier som har målt etterlevelse objektivt, viser at 60-83 % av pasientene benyttet apnéskinnen sin mer enn 4 timer, minst 5 netter per uke (18, 19).

Bivirkninger ved apnéskinnebehandling deles vanligvis inn i initiale og permanente bivirkninger. De initiale bivirkningene kan omfatte myalgi i tyggemuskulaturen, hypersalivasjon og xerostomi, og er i de fleste tilfeller forbigående etter noen ukers behandling (20, 21). Den viktigste permanente bivirkningen ved langvarig apnéskinnebehandling er okklusjonsforandringer, hovedsakelig som følge av proklinasjon av underkjevens incisiver og retroklinasjon av overkjevens incisiver (22). Dette resulterer gjennomsnittlig i 1–2 mm redusert horisontalt og vertikalt overbitt (23), og har som regel ingen klinisk odontologiske konsekvenser utover mulig endret tyggek Komfort for pasienten. Det er vist at pasientene sjeldent er oppmerksomme på disse okklusjonsendringene selv (24), men det anbefales likevel at pasientene informeres om dette før behandlingsstart, ettersom reversering av slike okklusjonsforandringer etter langvarig bruk kan innebære omfattende og kostbar behandling.

Effekt apnéskinnebehandling

Systematiske litteraturoversikter har vist at apnéskinnebehandling generelt medfører signifikant forbedring av dagtidstrøtthet (17) og livskvalitet (25), og det er i tillegg rapportert bedring i symptomer som hodepine og fatigue etter behandling (26, 27). Det er også vist at apnéskinnebehandling kan redusere systolisk blodtrykk med om lag 1,8-2,1 mmHg og diastolisk blodtrykk med 1,9-2,2 mmHg (28, 29). I tillegg kan behandlingen være assosiert med forbedret glukosemetabolisme og redusert insulinresistens (30), samt bedring i kognitiv funksjon (31).

Studier som har sammenliknet behandling med apnéskinne og PAP viser at PAP gjennomsnittlig gir en større reduksjon i AHI (5,8 hendelser mer), samt en større forbedring av laveste oksygenmetning (SaO₂ nadir) med 0,72 prosentpoeng (32). Det har ikke blitt vist noen signifikant forskjell i reduksjon av systolisk eller diastolisk blodtrykk mellom behandling med PAP

og apnéskinne (33), og begge behandlinger viser stort sett lik forbedring av dagtidstrøtthet (34, 35).

En studie fra 2013 som sammenlignet effekten av PAP-behandling og apnéskinne på ulike kliniske utfall hos pasienter med moderat og alvorlig OSA, fant ingen forskjeller i effekt på 24-timers blodtrykk, søvnighet, simulert kjøring eller livskvalitet, til tross for at PAP reduserte AHI signifikant mer enn apnéskinnebehandling (36). I en prospektiv kohortstudie fra 2013 var kardiovaskulær mortalitet høyest hos pasienter med ubehandlet alvorlig OSA, mens pasienter behandlet med PAP eller apnéskinne hadde tilsvarende mortalitet som kontroller uten OSA etter 6,5 års oppfølging (37).

Behandling med apnéskinner vurderes derfor ofte som det mest aktuelle behandlingsalternativet for pasienter med OSA som ikke oppnår tilstrekkelig etterlevelse med PAP-behandling.

Observasjonen av tilsvarende helseutfall til tross for større reduksjon av AHI med PAP dannet grunnlaget for introduksjonen av begrepet «gjennomsnittlig sykdomslindring» i 2013 (38). Begrepet adresserer en behandlingseffektivitet heller enn kun den rene effekten av behandlingen, og er da produktet av hvor godt behandlingen virker og i hvilken grad pasienten etterlever behandlingen. Apnéskinnebehandling anses derfor å gi sammenlignbar «gjennomsnittlig sykdomslindring» med PAP, ettersom bedre behandlingsetterlevelse kan kompensere for noe lavere behandlingseffekt på populasjonsnivå.

Hvilken posisjon bør apnéskinnene fremstilles i?

Den mest brukte protokollen ved fremstilling og justering av apnéskinner innebærer at skinnene fremstilles med minimal interincisal avstand, det vil si så tynne som mulig, kombinert med fremstilling i maksimal komfortabel protrusjon av underkjeven (39). Økt protrusjon er vist å kunne gi økt luftveisvolum (40) og større reduksjon i AHI (41). Ved manglende behandlingseffekt protruderes derfor underkjeven ofte ytterligere, slik at apnéskinnen ofte ender i 70–90 % av maksimal protrusjon. Men økt protrusjon er også assosiert med høyere forekomst av bivirkninger (20, 21), noe som kan redusere etterlevelsen med behandlingen. Målet med apnéskinnebehandlingen er derfor å finne den minst protruderte posisjonen av underkjeven som gir tilstrekkelig effekt.

Nyere studier har imidlertid vist at tilstrekkelig, og i noen tilfeller bedre, behandlingseffekt kan oppnås ved mindre protrusjon enn maksimal komfortabel protrusjon. En studie fra 2017 viste at 39 % av pasientene oppnådde tilstrekkelig effekt av apnéskinnebehandling uten protrusjon. Altså var det tilstrekkelig for disse



Foto: SomnoMed



Foto: Resmed

pasientene kun å hindre at underkjeven falt tilbake under søvn (42). En annen studie undersøkte optimal protrusjonsgrad av apnéskinnen gjennom trinnsvis protrusjon og kontroll etter hver justering med polysomnografi. Studien viste at optimal protrusjonsgrad var henholdsvis 39 %, 63 % og 69 % av maksimal protrusjon for pasienter med mild, moderat og alvorlig OSA (43), altså betydelig mindre enn hva man ofte ender med ved standard protokoll med maksimal komfortabel protrusjon.

Det er likevel en utfordring ved behandlingen å lokalisere optimal protrusjonsgrad og posisjon av apnéskinnen. Protokollen i ovennevnte studie (43), der protrusjonen gradvis økes fra 0 % og hver justering evalueres med søvnregistrering, er svært omfattende og ressurskrevende. Det er også vist at justering av apnéskinnen basert utelukkende på snorking og subjektive OSA-symptomer har lav treffsikkerhet, ettersom selvrapportert snorking korrelerer dårlig med OSA-alvorlighetsgrad (44), og en betydelig andel pasienter med OSA mangler uttalte symptomer som dagtidstrøtthet (45). I tillegg kan andre årsaker til dagtidstrøtthet, som depresjon og kort søvntid, påvirke slike vurderinger (46).

Det er gjort forsøk på å individualisere tilpasningen av apnéskinner ved bruk av en fjernstyrt apnéskinne, der underkjevens posisjon justeres under nattlig søvnregistrering for å identifisere optimal protrusjonsgrad (47). En annen tilnærming er endoskopisk vurdering av luftveiene under medikamentelt induisert søvn, kombinert med manuell justering av underkjevens posisjon for å evaluere optimal protrusjon (48). Disse metodene er imidlertid komplekse, kostbare og relativt invasive, og er derfor lite egnet for implementering i vanlig klinisk praksis. Det er derfor et klart behov for enklere og mer tilgjengelige metoder for individualisering av apnéskinnebehandling som kan benyttes i klinisk praksis. En teknikk som kalles akustisk

faryngometri har vist svært lovende resultater for individualisering av apnéskinnebehandling i én retrospektiv studie (49). Det er imidlertid behov for flere studier med mer robuste studiedesign for å bekrefte disse funnene.

Apnéskinnedesign

Det finnes hundrevis av forskjellige apneskinnedesign å velge mellom når det først er besluttet at det skal fremstilles en apnéskinne.

Et grunnleggende valg ved apnéskinnebehandling er om det skal benyttes en individuelt fremstilt skinne, tilpasset den enkelte pasient, eller en prefabrikkert skinne som formes ved oppvarming og tilpasses av pasienten selv. Studier som sammenliknet disse to designene har vist at individuelt tilpassede apnéskinner gir noe større reduksjon av AHI, bedre behandlingsetterlevelse og en tydelig pasientpreferanse sammenliknet med prefabrikerte skinner. Prefabrikerte skinner er også assosiert med flere bivirkninger, ofte relatert til at pasientene selv tilpasser skinnen med for stor protrusjonsgrad (50). Derfor anbefales individuelt tilpassede skinner fremfor prefabrikerte skinner for alle pasienter med OSA.

Individuelt tilpassede apnéskinner kan videre klassifiseres som monoblokk- eller biblokkskinner, etter hva slags festemekanisme skinnen har. Monoblokkskinner består av én sammenkoblet enhet, mens biblokkskinner har to separate deler forbundet med et justerbart element som holder underkjeven i ønsket posisjon under søvn. Studier som har sammenliknet disse skinnetyperne, viser sprikende resultater, med rapportert bedre effekt for både monoblokk- og biblokkskinner (51, 52). Likevel tyder litteraturen på at biblokkskinner foretrekkes av de fleste pasienter og benyttes derfor ofte som førstevalg, særlig på grunn av enklere

justeringsmuligheter. Det finnes imidlertid begrenset evidens for hvilket design som er best egnet for ulike pasientgrupper.

Det er derimot vist at en biblokkskinne enkelt kan «konverteres» til en monoblokkskinne ved å forbinde over- og underkjeveskinnene med strikker, noe som kan forbedre behandlingseffekten hos pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt med biblokkskinne alene (53). Denne tilnærmingen kan være en enkel og effektiv måte å øke behandlingseffekten på, særlig hos pasienter med gjenværende AHI i ryggleie etter behandling, og hos pasienter med stor gapeevne (>50 mm).

Pasientsелеksjon for apnéskinnebehandling

Endotyping av pasienter, det vil si inndeling av pasientene i undergrupper basert på underliggende biologiske sykdomsmekanismer, fremstår som en lovende tilnærming for å identifisere hvilke pasienter som responderer på apnéskinnebehandling. For pasienter med OSA innebærer dette at pasientene ikke bare klassifiseres etter antall pustestopphendelser per time søvn, men at de også klassifiseres etter de underliggende årsakene til disse pustestopphendelsene, som kan variere betydelig. Historisk har OSA i hovedsak blitt betraktet som et rent anatomisk problem i øvre luftveier. Den store variasjonen i luftveisanatomi mellom pasienter har imidlertid bidratt til økt forståelse av at andre faktorer også spiller en rolle. I senere tid har det derfor blitt foreslått at utviklingen av OSA påvirkes av tre ikke-anatomiske faktorer, i tillegg til anatomiske forhold (54). For å vurdere i hvilken grad anatomiske forhold bidrar til en pasients OSA, benyttes ofte begrepet luftveiskollapsabilitet. Dette uttrykker hvor høyt PAP-trykk som kreves for å holde øvre luftveier åpne under søvn. Høy luftveiskollapsabilitet innebærer behov for høyere PAP-trykk, og er assosiert med at ikke-anatomiske faktorer spiller en mindre rolle i patogenesen. Ved lavere luftveiskollapsabilitet antas derimot ikke-anatomiske faktorer å ha større betydning (55). De tre identifiserte ikke-anatomiske faktorene ved OSA er responsen fra dilatormusklene i øvre luftveier på økt negativt trykk, ventilatorisk kontroll («loop gain») og terskelen for oppvåkning («arousal threshold») (56, 57).

Apnéskinners primære virkningsmekanisme er anatomisk modifikasjon av øvre luftveier, og hos pasienter der ikke-anatomiske faktorer dominerer, vil en apnéskinne derfor sannsynligvis ha begrenset effekt (16, 58). Hos pasienter med høy luftveiskollapsabilitet vil apnéskinnebehandling ofte heller ikke gi tilstrekkelig effekt, ettersom den anatomiske modifikasjonen en apnéskinne kan bidra med ofte ikke er tilstrekkelig til å motvirke

det høye negative trykket hos disse pasientene (59). En studie fra 2025 viste at jo flere av de endotypiske trekkene høy luftveiskollapsabilitet, høy «loop gain» og lav oppvåkningsterskel som var til stede samtidig, desto høyere var sannsynligheten for manglende respons på apnéskinnebehandling (60). Det er imidlertid behov for flere studier med mer robuste studiedesign før bruk av disse variablene kan implementeres i pasientsелеksjonen i klinikken.

Langtidseffekt apnéskinner

En annen utfordring med apnéskinnebehandling er mangelen på data om langtidseffekt. Ved PAP-behandling gjøres det kontinuerlig monitorering av både behandlingseffekt og etterlevelse, samt automatisk trykkjustering gjennom natten ved behov. Dette gir mer forutsigbar langtidseffekt hos pasienter som oppnår tilstrekkelig korttidseffekt og etterlevelse. Til sammenligning er det ingen kontinuerlig overvåkning av behandlingseffekt av apnéskinnebehandling, og objektiv effekt kan derfor kun evalueres ved hjelp av en søvnregistrering. Vurdering av behandlingsetterlevelse baseres i stor grad på subjektiv rapportering, ettersom objektive metoder for monitorering av etterlevelse ikke blir rutinemessig implementert.

For det finnes hundrevis av forskjellige apnéskinnedesign å velge mellom når det først er besluttet at det skal fremstilles en apnéskinne.

Det foreligger kun et begrenset antall studier som har undersøkt langtidseffekten av apnéskinnebehandling. Disse studiene rapporterte relativt gode, men gradvis reduserte behandlingsresultater etter henholdsvis 5 år (61) og 10 år (35). Det mangler imidlertid langtidsstudier om behandlingseffekt med apnéskinner, noe som gjør det vanskelig å fastsette optimale intervaller og varighet for klinisk oppfølging og eventuell justering av behandlingen.

Oppsummering

Apnéskinnebehandling gir adekvat behandlingseffekt på populasjonsnivå og er assosiert med flere gunstige helseutfall. Selv om den rene behandlingseffekten ofte er noe lavere enn ved PAP-behandling, har flere studier vist tilsvarende helsegevinst, trolig som følge av bedre behandlingsetterlevelse ved bruk av apnéskinne. For videre utvikling av apnéskinnebehandling er det behov for metoder for å identifisere optimal posisjon av apnéskinnen som er enkle og lite ressurskrevende. Videre er det behov for mer presise prediktorer som tydelig skiller pasienter som trolig responderer godt på behandlingen fra ikke-responsdere. I tillegg er det behov for langtidsstudier med oppfølging utover 4-5 år for å kunne gi bedre grunnlag for anbefalinger om oppfølgingsintervaller og justering av behandlingen.

REFERANSER:

- Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112.
- Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):263-76.
- Hrubos-Strom H, Berge T, Vold M, Bjorvatn B, Lehmann S. Nasjonal anbefaling for praktisk utredning og behandling av obstruktiv søvnnapné hos voksne. *SØVN.* 2024;1:27-37.
- 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):335-43.
- McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2016;375(10):919-31.
- Malhotra A, Crocker ME, Willes L, Kelly C, Lynch S, Benjafield AV. Patient Engagement Using New Technology to Improve Adherence to Positive Airway Pressure Therapy: A Retrospective Analysis. *Chest.* 2018;153(4):843-50.
- Sundaram S, Bridgman SA, Lim J, Lasserson TJ. Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):CD001004.
- Maniaci A, Di Luca M, Lechien JR, Iannella G, Grillo C, Grillo CM, et al. Lateral pharyngoplasty vs. traditional uvulopalatopharyngoplasty for patients with OSA: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2022;26(4):1539-50.
- Su YY, Lin PW, Lin HC, Chang CT, Lin CY, Friedman M, et al. Systematic review and updated meta-analysis of multi-level surgery for patients with OSA. *Auris Nasus Larynx.* 2022;49(3):421-30.
- Kompelli AR, Ni JS, Nguyen SA, Lentsch EJ, Neskey DM, Meyer TA. The outcomes of hypoglossal nerve stimulation in the management of OSA: A systematic review and meta-analysis. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2019;5(1):41-8.
- Knudsen TB, Laulund AS, Ingerslev J, Homoe P, Pinholt EM. Improved apnea-hypopnea index and lowest oxygen saturation after maxillomandibular advancement with or without counterclockwise rotation in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(4):719-26.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000;284(23):3015-21.
- Lee YC, Lu CT, Chuang LP, Lee LA, Fang TJ, Cheng WN, et al. Pharmacotherapy for obstructive sleep apnea - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev.* 2023;70:101809.
- Beyers J, Deltjens M, Kastoer C, Opdebeeck L, Boudewyns AN, De Volder I, et al. Evaluation of a Trial Period With a Sleep Position Trainer in Patients With Positional Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(4):575-83.
- Bamagoos AA, Cistulli PA, Sutherland K, Ngiam J, Burke PGR, Bilston LE, et al. Dose-dependent effects of mandibular advancement on upper airway collapsibility and muscle function in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2019;42(6).
- Serra-Torres S, Bellot-Arcis C, Montiel-Company JM, Marco-Algarra J, Almerich-Silla JM. Effectiveness of mandibular advancement appliances in treating obstructive sleep apnea syndrome: A systematic review. *Laryngoscope.* 2016;126(2):507-14.
- Deltjens M, Verbruggen AE, Braem MJ, Wouters K, Verbraecken JA, De Backer WA, et al. Determinants of Objective Compliance During Oral Appliance Therapy in Patients With Sleep-Disordered Breathing: A Prospective Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(10):894-900.
- Gjerde K, Lehmann S, Bjorvatn B, Berge M, Thuen F, Berge T, et al. Partner perceptions are associated with objective sensor-measured adherence to oral appliance therapy in obstructive sleep apnea. *J Sleep Res.* 2022;31(2):e13462.
- Schell TG. Avoiding and Managing Oral Appliance Therapy Side Effects. *Sleep Med Clin.* 2018;13(4):503-12.
- Martins OFM, Chaves Junior CM, Rossi RRP, Cunali PA, Dal-Fabbro C, Bittencourt L. Side effects of mandibular advancement splints for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a systematic review. *Dental Press J Orthod.* 2018;23(4):45-54.
- Chen Y, Alhozgi AI, Almeida FR. Dentoskeletal changes of long-term oral appliance treatment in patients with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *J Prosthodont.* 2025;34(S1):62-79.
- Pliska BT, Nam H, Chen H, Lowe AA, Almeida FR. Obstructive sleep apnea and mandibular advancement splints: occlusal effects and progression of changes associated with a decade of treatment. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(12):1285-91.
- Marklund M. Subjective versus objective dental side effects from oral sleep apnea appliances. *Sleep Breath.* 2020;24(1):111-7.
- Rangarajan H, Padmanabhan S, Ranganathan S, Kailasam V. Impact of oral appliance therapy on quality of life (QoL) in patients with obstructive sleep apnea - a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2022;26(3):983-96.
- Park JW, Mehta S, Fastlicht S, Lowe AA, Almeida FR. Changes in headache characteristics with oral appliance treatment for obstructive sleep apnea. *Sci Rep.* 2021;11(1):2568.
- Kazemeini E, Braem MJ, Moorkens G, Balina S, Kastoer C, Op de Beeck S, et al. Scoring of Hypersomnolence and Fatigue in Patients With Obstructive Sleep Apnea Treated With a Titratable Custom-Made Mandibular Advancement Device. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(4):623-8.
- Bratton DJ, Gaisl T, Wons AM, Kohler M. CPAP vs Mandibular Advancement Devices and Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015;314(21):2280-93.
- de Vries GE, Wijkstra PJ, Houwerzijl EJ, Kerstjens HAM, Hoekema A. Cardiovascular effects of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;40:55-68.
- Bozic J, Galic T, Supe-Domic D, Ivkovic N, Ticinovic Kurir T, Valic Z, et al. Morning cortisol levels and glucose metabolism parameters in moderate and severe obstructive sleep apnea patients. *Endocrine.* 2016;53(3):730-9.
- Tegelberg A, Wilhelmsson B, Erixon-Lindroth N, Lindstrom LH. Improved cognitive functions after treatment with an oral appliance in obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep.* 2012;4:89-96.
- Pattipati M, Gudavalli G, Zin M, Dhulipalla L, Kolack E, Karki M, et al. Continuous Positive Airway Pressure vs Mandibular Advancement Devices in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2022;14(1):e21759.

33. Bratton DJ, Gaisl T, Schlatter C, Kohler M. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):869-78.
34. Yamamoto U, Nishizaka M, Tsuda H, Tsutsui H, Ando SI. Crossover comparison between CPAP and mandibular advancement device with adherence monitor about the effects on endothelial function, blood pressure and symptoms in patients with obstructive sleep apnea. *Heart Vessels.* 2019;34(10):1692-702.
35. Uniken Venema JAM, Doff MHJ, Joffe-Sokolova D, Wijkstra PJ, van der Hoeven JH, Stegenga B, et al. Long-term obstructive sleep apnea therapy: a 10-year follow-up of mandibular advancement device and continuous positive airway pressure. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(3):353-9.
36. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ, et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(8):879-87.
37. Anandam A, Patil M, Akinnusi M, Jaoude P, El-Solh AA. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnoea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: an observational study. *Respirology.* 2013;18(8):1184-90.
38. Vanderveken OM, Dieltjens M, Wouters K, De Backer WA, Van de Heyning PH, Braem MJ. Objective measurement of compliance during oral appliance therapy for sleep-disordered breathing. *Thorax.* 2013;68(1):91-6.
39. Dieltjens M, Vanderveken OM, Heyning PH, Braem MJ. Current opinions and clinical practice in the titration of oral appliances in the treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Med Rev.* 2012;16(2):177-85.
40. Chan AS, Lee RW, Srinivasan VK, Darendeliler MA, Grunstein RR, Cistulli PA. Nasopharyngoscopic evaluation of oral appliance therapy for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2010;35(4):836-42.
41. Aarab G, Lobbezoo F, Hamburger HL, Naeije M. Effects of an oral appliance with different mandibular protrusion positions at a constant vertical dimension on obstructive sleep apnea. *Clin Oral Investig.* 2010;14(3):339-45.
42. Anitua E, Duran-Cantolla J, Almeida GZ, Alkhraisat MH. Minimizing the mandibular advancement in an oral appliance for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2017;34:226-31.
43. Ma Y, Yu M, Gao X. The effect of gradually increased mandibular advancement on the efficacy of an oral appliance in the treatment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(8):1369-76.
44. Sowho M, Sgambati F, Guzman M, Schneider H, Schwartz A. Snoring: a source of noise pollution and sleep apnea predictor. *Sleep.* 2020;43(6).
45. Arnardottir ES, Bjornsdottir E, Olafsdottir KA, Benediktssdottir B, Gislason T. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. *Eur Respir J.* 2016;47(1):194-202.
46. Keenan BT, Kim J, Singh B, Bittencourt L, Chen NH, Cistulli PA, et al. Recognizable clinical subtypes of obstructive sleep apnea across international sleep centers: a cluster analysis. *Sleep.* 2018;41(3).
47. Okuno K, Pliska BT, Hamoda M, Lowe AA, Almeida FR. Prediction of oral appliance treatment outcomes in obstructive sleep apnea: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2016;30:25-33.
48. Kazemeini E, Van de Perck E, Dieltjens M, Willemsen M, Verbraecken J, Op de Beeck S, et al. Critical to Know Pcrit: A Review on Pharyngeal Critical Closing Pressure in Obstructive Sleep Apnea. *Front Neurol.* 2022;13:775709.
49. Opsahl UL, Berge M, Lehmann S, Bjorvatn B, Opsahl P, Johansson A. Acoustic pharyngometry - A new method to facilitate oral appliance therapy. *J Oral Rehabil.* 2021;48(5):601-13.
50. Uniken Venema JAM, Rosenmoller B, de Vries N, de Lange J, Aarab G, Lobbezoo F, et al. Mandibular advancement device design: A systematic review on outcomes in obstructive sleep apnea treatment. *Sleep Med Rev.* 2021;60:101557.
51. Lee WH, Wee JH, Lee CH, Kim MS, Rhee CS, Yun PY, et al. Comparison between mono-bloc and bi-bloc mandibular advancement devices for obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(11):2909-13.
52. Lettieri CJ, Paolino N, Eliasson AH, Shah AA, Holley AB. Comparison of adjustable and fixed oral appliances for the treatment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2011;7(5):439-45.
53. Opsahl UL, Berge M, Lehmann S, Bjorvatn B, Johansson A. Elastic Bands Improve Oral Appliance Treatment Effect on Obstructive Sleep Apnoea: A Randomised Crossover Trial. *J Oral Rehabil.* 2025;52(1):27-36.
54. Edwards BA, Redline S, Sands SA, Owens RL. More Than the Sum of the Respiratory Events: Personalized Medicine Approaches for Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(6):691-703.
55. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):996-1004.
56. Deng H, Duan X, Huang J, Zheng M, Lao M, Weng F, et al. Association of adiposity with risk of obstructive sleep apnea: a population-based study. *BMC Public Health.* 2023;23(1):1835.
57. Sands SA, Edwards BA, Terrill PI, Taranto-Montemurro L, Azarbarzin A, Marques M, et al. Phenotyping Pharyngeal Pathophysiology using Polysomnography in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(9):1187-97.
58. Edwards BA, Andara C, Landry S, Sands SA, Joosten SA, Owens RL, et al. Upper-Airway Collapsibility and Loop Gain Predict the Response to Oral Appliance Therapy in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(11):1413-22.
59. Tsuiki S, Kobayashi M, Namba K, Oka Y, Komada Y, Kagimura T, et al. Optimal positive airway pressure predicts oral appliance response to sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2010;35(5):1098-105.
60. Opsahl UL, Berge M, Lehmann S, Bjorvatn B, Johansson A. Prediction of non-responders to oral appliance treatment of obstructive sleep apnea: a pilot study. *Sleep Breath.* 2025;29(2):159.
61. Vecchierini MF, Attali V, Collet JM, d'Ortho MP, Goutorbe F, Kerbrat JB, et al. Mandibular advancement device use in obstructive sleep apnea: ORCADES study 5-year follow-up data. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(8):1695-705.