

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2019-B-293 Solriamfetol**

Stand: Januar 2020

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Solriamfetol zur Behandlung von exzessiver Schläfrigkeit obstruktiver Schlafapnoe

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*siehe Tabelle II. „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Für die Therapie der obstruktiven Schlafapnoe:

- Atemwegs-Überdrucktherapie,
- chirurgische Intervention.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Solriamfetol - Sunosi®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der Behandlung exzessiven Tagesschläfrigkeit [bei Erwachsenen mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) und]* bei Erwachsenen mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine OSA-Therapie, z.B. CPAP-Behandlung, nicht zufriedenstellend behandelt werden kann.
	<i>Keine zugelassenen Arzneimittel</i>

\* Das Anwendungsgebiet Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie ist nicht Gegenstand der vorliegenden Bestimmung der ZVT.

Quellen: AMIS-Datenbank, Stand 12/2019

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2019-B-293 (Solriamfetol)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 8. Januar 2020

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	17
Referenzen .....	19
Anhang .....	20

## Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
CGI-C	Clinical global impression of change
CPAP	Continuous positive airway pressure
EDS	Excessive daytime sleepiness
ESS	Epworth sleepiness scale
FOSQ	Functional Outcomes of Sleep Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MSLT	Multiple sleep latency test
MWT	Maintenance of wakefulness test
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OCEBM	Oxford Centre for Evidence-based Medicine
OSAS	Obstructive sleep apnea syndrome
OR	Odds Ratio
RES	Residual excessive sleepiness
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Exzessive Tagesschläfrigkeit bei Erwachsenen mit obstruktiver Schlafapnoe, insbesondere bei Patienten, deren übermäßige Tagesschläfrigkeit durch eine OSA-Therapie, wie z.B. CPAP-Beatmung, nicht zufriedenstellend behandelt werden kann.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Schlafapnoe* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 10.12.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 450 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 4 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es konnten keine relevanten G-BA Beschlüsse identifiziert werden.

### 3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

### 3.3 Systematische Reviews

---

**Avellar AB et al., 2016 [1].**

Pharmacotherapy for residual excessive sleepiness and cognition in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnea syndrome: A systematic review and meta-analysis

#### **Fragestellung**

We conducted a meta-analysis to summarize and quantify the effects of pharmacological treatment in adults with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) who experience residual excessive sleepiness (RES) despite adequate continuous positive airway pressure (CPAP) use.

#### **Methodik**

##### Population:

- CPAP-treated patients with OSAS and excessive sleepiness

##### Intervention/Komparator:

- Regarding types of intervention, we included studies that compared pharmacotherapy, combined with CPAP, with another active pharmacological intervention, with placebo alone, or in combination with psychosocial interventions. We placed no restrictions on class of pharmacological treatment.
- Three comparisons were carried out: modafinil vs. placebo, armodafinil vs. placebo, and psychostimulants vs. placebo.

##### Endpunkte:

- primary outcomes: improvement of RES (assessed by the Epworth sleepiness scale (ESS), multiple sleep latency test (MSLT), or maintenance of wakefulness test (MWT)) and improvement in cognition.
- secondary outcomes: treatment effectiveness, measured as the number (proportion) of participants who, by the end of the treatment period, had experienced improvement on the clinical global impression of change (CGI-C) consistent at least with "minimal improvement" from baseline, among the seven possible CGI-C ratings; the number (proportion) of the three most common adverse events (headache, dizziness, and anxiety) and quality of life.

### Recherche/Suchzeitraum:

- We performed a search of the MEDLINE (via PubMed), EMBASE, PsycINFO, LILACS, and Cochrane central register of controlled trials (CENTRAL) electronic databases, with no limits on date, publication, or language, ending December 2014.

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool und GRADE

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight randomized clinical trials (n= 1146 patients)

### Charakteristika der Population:

- Most participants were male, with mean ages of 49.8-51 years in the intervention group and 49.2-54 years in the placebo group. Three studies reported the racial distribution of the sample; in all, white participants predominated (siehe Tab.1, Anhang).

### Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bittencourt et al. [58]	?	+	-	?	?	-	-
Greve et al. [61]	?	?	+	?	+	+	?
Herring et al. [63]	+	+	+	+	+	-	-
Hirshkowitz et al. [60]	?	-	-	?	+	-	-
Inoue et al. [56]	+	+	+	?	+	-	-
Kingshott et al. [57]	?	+	-	?	+	-	-
Pack et al. [21]	?	+	+	?	+	-	-
Roth et al. [59]	?	+	-	?	+	-	-

### Studienergebnisse:

Improvement in sleepiness as measured with the ESS and MWT

- Modafinil + CPAP vs. CPAP, outcome: ESS < 10: more participants experienced resolution of daytime sleepiness in the modafinil group (three studies, 288 participants, RR 1.95, 95% CI 1.48 to 2.56); quality of evidence: low.
- Armodafinil + CPAP vs. CPAP, outcome: ESS (mean change from baseline): Armodafinil also yielded greater reductions in ESS scores (three studies, 665 participants, mean difference (MD): -2.24, 95% CI -3.15 to -1.32); quality of evidence: moderate
- When assessed jointly, psychostimulant therapy (modafinil or armodafinil) was superior to placebo (five studies, 1105 participants, MD -2.08, 95% CI -2.70 to -1.46) in terms of the mean change from baseline; quality of evidence: moderate

- MWT (reported as mean change from baseline): increased duration of wakefulness (reported as final mean sleep onset latency) in the modafinil group (3 studies, 356 participants, MD 3.55, 95% CI 2.33 to 4.78); quality of evidence: low
- MWT: increased time to sleep onset in armodafinil group (2 studies, 624 participants, MD 3.60, 95% CI 2.33 to 4.87); quality of evidence: moderate.
- Psychostimulants were associated with increased maintenance of wakefulness (4 studies, 960 participants, MD 3.54, 95% CI 2.57 to 4.50); quality of evidence: moderate.

Clinical improvement as measured with the CGI-C:

- Modafinil yielded superior clinical improvement as compared with placebo (two studies, 129 participants, RR 2.05, 95% CI 1.43 to 2.92); quality of evidence: low
- Armodafinil was also favorable to placebo (three studies, 641 participants, RR 1.74, 95% CI 1.48 to 2.06); quality of evidence: low
- Combination of modafinil and armodafinil (psychostimulants) was also superior to placebo (five studies, 770 participants, RR 1.79, 95% CI 1.54 to 2.08); quality of evidence: moderate.

Quality of life:

- No evidence that pharmacotherapy (modafinil or armodafinil) as an adjunct to CPAP improves quality of life, memory or executive function in patients with OSAS.

Adverse events:

- Modafinil: adverse event rates were higher for headache (three studies, 499 participants, RR 2.11, 95% CI 1.18 to 3.78), vertigo (one study, 157 participants, RR 2.71, 95% CI 0.51 to 14.40), and anxiety (two studies, 385 participants, RR 3.69, 95% CI 1.00 to 13.69).
- Armodafinil: adverse event rates were also higher for headache (3 studies, 691 participants, RR 2.16, 95% CI 1.35 to 3.45), vertigo (two studies, 651 participants, RR 3.14, 95% CI 1.06 to 9.27), and anxiety (two studies, 651 participants, RR 4.99, 95% CI 1.41 to 17.64).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

There is moderate-quality evidence in favor of reduced excessive sleepiness (as measured by the ESS), increased wakefulness (as measured by the MWT in minutes), and clinical effectiveness (as measured by the CGI-C) with psychostimulant treatment, with a mean duration of six weeks, in CPAP-treated patients with OSAS.

There is low-quality evidence supporting the use of modafinil to improve attention, but the overall impact of pharmacotherapy as an adjunct to CPAP on quality of life, episodic memory, and working memory remains unclear. Headache, anxiety, and vertigo were the most common adverse effects attributable to modafinil and armodafinil.

---

**Kuan YC et al., 2016 [4].**

Effects of Modafinil and Armodafinil in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

### **Fragestellung**

To evaluate the efficacy of modafinil and armodafinil in treating excessive daytime sleepiness (EDS) in patients with obstructive sleep apnea (OSA).

### **Methodik**

#### Population:

- Patients with OSA

#### Intervention/Komparator:

- Modafinil vs. Placebo
- Armodafinil vs. Placebo

#### Endpunkte:

- Primary outcomes: subjective sleepiness (using the Epworth Sleepiness Scale(ESS), the Karolinska Sleepiness Scale, and a daytime sleepiness visual analog scale) and objective sleepiness (using sleep latency (SL) according to the Mean SL Test or the Maintenance of Wakefulness Test).
- Secondary outcomes: clinical impression (Clinical Global Impression of Change), functional outcome (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire), and neurocognitive performance (driving ability)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Different databases and published before October 2015

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs of modafinil involving 723 patients and 5 RCTs of armodafinil involving 1009 patients.

#### Charakteristika der Population:

- All patients had been diagnosed with OSA and were aged 46 to 76 years.
- Eleven studies required that patients receive regular CPAP use between 4 weeks and 1 year before inclusion and during the treatment period.
- ESS ranged from 6.4 to 16.8 among the studies.

## Qualität der Studien:

**Table II. Assessment of methodologic quality of randomized controlled trials.\***

Study	Country	Allocation Generation	Allocation Concealment	Blinding	Data Analysis	Loss to Follow-Up, %	Selective Reporting	Other Bias
<b>Modafinil</b>								
Amulf et al (1997) <sup>24</sup>	France	Unclear	Unclear	DB	ITT	0	Low risk	Unclear CPAP use; only men included
Bittencourt et al (2008) <sup>9</sup>	Brazil	Unclear	Unclear	DB	PP	9	Low risk	Unclear male-to-female ratio
Black and Hirshkowitz (2005) <sup>10</sup>	US/UK	Computer generated	Adequate	DB	PP	15	Low risk	
Chapman et al (2014) <sup>19</sup>	Australia	Electronically statistical package	Adequate	Blinded patient, clinician, and assessor	PP	6	Low risk	Only men included
Dinges and Weaver (2003) <sup>11</sup> and Pack et al (2001) <sup>17</sup>	US	Unclear	Unclear	DB	PP	9	Low risk	
Heitmann et al (1999) <sup>25</sup>	Germany	Unclear	Unclear	DB	PP	8	Low risk	Unclear CPAP use; only men included
Inoue et al (2013) <sup>14</sup>	Japan	Computer generated	Unclear	DB	ITT	0	Low risk	
Kingshott et al (2001) <sup>15</sup>	UK	Unclear	Unclear	DB	PP	6.3	Low risk	Unclear male-to-female ratio
Williams et al (2008) <sup>22</sup>	Australia	Unclear	Adequate	DB	PP	20	No AEs reported	Unclear male-to-female ratio
Williams et al (2010) <sup>23</sup>	Australia	Simple randomization	Adequate	DB	PP	4.5	No AEs reported	Only men included
<b>Armodafinil</b>								
Greve et al (2014) <sup>12</sup>	US	Unclear	Unclear	DB	PP	10	Low risk	-
Hirshkowitz et al (2007) <sup>13</sup>	US, Australia, Germany, France, Russia	Interactive voice system	Adequate	DB	PP	13	Low risk	-
Kay and Feldman (2013) <sup>20</sup>	US	Unclear	Unclear	DB	PP	7.2	Low risk	-
Krystal et al (2010) <sup>16</sup>	US	Unclear	Adequate	DB	PP	21	Low risk	-
Roth et al (2006) <sup>18</sup>	US, Canada	Interactive voice system	Unclear	DB	PP	13	Low risk	-

AE = adverse event; CPAP = continuous positive airway pressure; DB = double-blinded (patients and assessors); ITT = intent to treat; PP = per protocol.  
\*Risk for bias was assessed using the method recommended by the Cochrane Collaboration.

## Studienergebnisse:

### Subjective Sleepiness:

- Modafinil and armodafinil significantly improved subjective sleepiness compared with placebo, and no heterogeneity was reported ( $I^2 = 0\%$ ) (Figure 2).

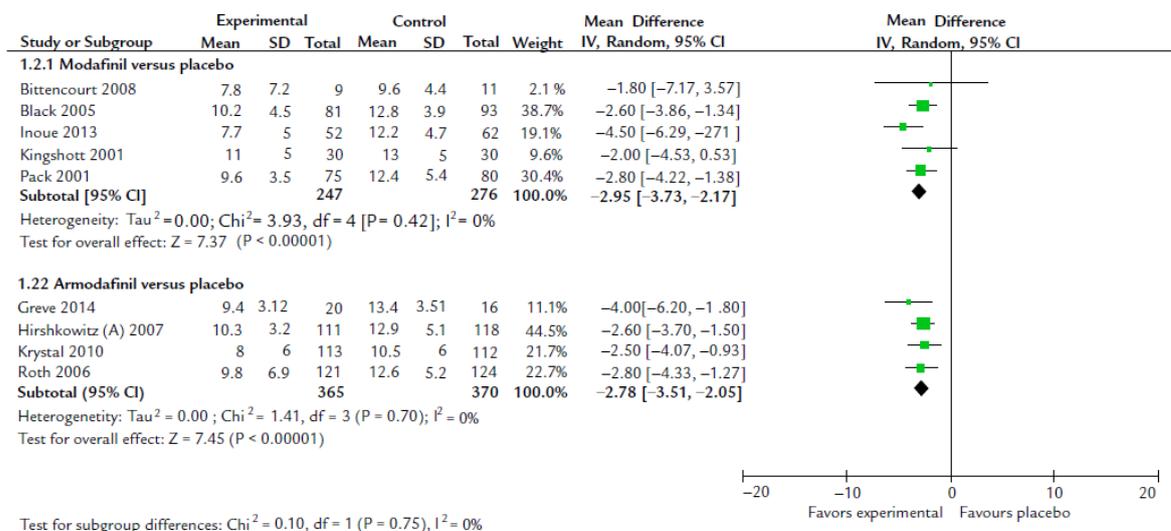


Figure 2. Epworth Sleepiness Scale scores after treatment with modafinil or armodafinil and placebo with concurrent continuous positive airway pressure use.

### Objective Sleepiness

- Sleep latency with CPAP use was significantly prolonged in the modafinil group versus the placebo group (four studies, WMD, 2.51 [95% CI, 1.5 to 3.52]), and armodafinil was associated with significant improvement compared with placebo (three studies, WMD, 2.71 [95% CI, 0.04 to 5.37])
- However, a meta-analysis of data from 3 RCTs that compared the effects of modafinil and placebo on sleep latency, revealed no significant differences (WMD, 2.85 [-0.54 to 6.25]).

### Overall Clinical Impression and Daily Functioning

- significant improvement in both the modafinil (3 RCTs) and armodafinil groups (4 RCTs) versus the placebo group, with pooled risk ratios of 1.94 (95% CI, 1.53–2.44) and 1.48 (95% CI, 1.17–1.87), respectively.
- the modafinil treated group (1 RCT) exhibited significant improvement in the total FOSQ score compared with the placebo group, with a mean difference of 1.28 (95% CI, 0.64–1.91).

### Adverse events

- Adverse events (AE) occurred more frequently in the modafinil and armodafinil groups than in the placebo group.
- In general, the AEs were mild or moderate.
- Headache was the most commonly reported AE with both medications, with risk ratios of 1.78 (95% CI, 1.20–2.65) in the modafinil group and 2.04 (95% CI, 1.36–3.05) in the armodafinil group.
- Other AEs included nausea, anxiety or nervousness, insomnia, and dizziness

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The findings from our study suggest that modafinil or armodafinil treatment significantly improved sleepiness, clinical global impression, and total FOSQ scores in patients with OSA and excessive sleepiness with or without concurrent CPAP use. The results on neuro-cognitive performance with modafinil or armodafinil treatment were inconsistent. Moreover, although patients may experience some AEs with the use of either medication, most of these effects are well-tolerated. Using either medication in patients with OSA and residual excessive sleepiness may be reasonable. Furthermore, the medications may be a well-tolerated alternative bridging therapy for symptomatic patients in whom CPAP treatment is delayed or withdrawn acutely. However, the long-term risk for cardiovascular complications must be evaluated further.

### *Kommentare zum Review*

In two studies performed by Williams et al. CPAP was halted during modafinil treatment (1–2 days). The studies on modafinil by Arnulf et al. and Heitmann et al. did not indicate whether patients received CPAP treatment.

## 3.4 Leitlinien

---

### Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), 2017 [3].

S3 Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“; AWMF-Register Nr. 063/001, Version 2.0 (August 2017)

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

- Bei der vorliegenden Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen handelt es sich um ein Update des Kapitels „Schlafbezogene Atmungsstörungen“ der 2009 in der Zeitschrift Somnologie publizierten S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Die Literaturrecherche wurde für alle Studien durchgeführt, die bis April 2014 in der Pub-Med-Datenbank und Cochrane Library publiziert wurden. Darüber hinaus wurde aktuelle Literatur bis 12/2015 berücksichtigt, sofern sie den u. g. Kriterien genügte bzw. als wichtig erachtet wurde. Einzige Ausnahme stellt das Update des AASM Manual dar, dass 2016 veröffentlicht wurde.

##### LoE/GoR

Studienformen, Oxford Level of Evidence

Evidenzgrad	Beschreibung
1a	Evidenz durch systematisches Review randomisierter kontrollierter Studien
1b	Evidenz durch eine geeignete geplante RCT
1c	„Alle-oder-Keiner“-Prinzip
2a	Evidenz durch systematisches Review gut geplanter Kohortenstudien
2b	Evidenz durch eine gut geplante Kohortenstudie/RCT mäßiger Qualität (z. B. <80 % Follow-Up)
2c	Evidenz durch Outcome-Research Studien
3a	Evidenz durch systematisches Review gut geplanter Fall-Kontrollstudien
3b	Evidenz durch eine Fall-Kontrollstudie
4	Evidenz durch Fallserien/Kohorten und Fall-Kontrollstudien mäßiger Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschungsergebnissen oder „first principles“

## Zuordnung von Empfehlungsgraden zu Evidenzgraden

Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
A	1a, 1b, 1c
B	2a-c, 3a,3b
C	4,5

Im Rahmen des Konsentierungsprozesses können in begründeten Fällen auch abweichende Empfehlungsgrade verabschiedet werden.

## Sonstige methodische Hinweise

Die Leitlinie ist bis zum 22.12.2019 gültig. Die Fertigstellung des Updates ist für den 31.5.2020 geplant.

## **Empfehlungen**

### 5.20.6 Medikamentöse Therapie bei residualer Tagesschläfrigkeit unter CPAP-Therapie

Modafinil („off-label“) kann zur Behandlung der residualen Tagesschläfrigkeit unter CPAP-Therapie bei OSA erwogen werden, wenn andere Ursachen ausgeschlossen wurden (C).

Hintergrundinformationen:

Zur Prävalenz dieses Beschwerdebildes liegen nur sehr wenige, zumeist retrospektive Untersuchungen vor. Im Mittel leiden etwa 10% aller CPAP-Patienten unter persistierender Tagesschläfrigkeit trotz effektiver CPAP-Therapie, wenn alle möglichen Ursachen wie unzureichende Nutzung, Leckagen, andere Schlafstörungen sowie weitere organische oder psychische Ursachen für Tagesschläfrigkeit ausgeschlossen wurden [157]. Bisher lassen sich keine Prädiktoren für das Auftreten einer persistierenden Schläfrigkeit unter CPAP-Therapie definieren.

In 7 Placebo-kontrollierten Studien wurden 1023 Patienten mit 200 oder 400mg Modafinil oder Armodafinil behandelt, wobei sich eine gegenüber Placebo **signifikante, klinisch relevante, jedoch moderate Besserung der Tagesschläfrigkeit in subjektiven und objektiven Parametern zeigte**. Relevante unerwünschte Wirkungen, insbesondere eine Zunahme des arteriellen Blutdrucks, wurden nicht beobachtet, sodass der Einsatz empfohlen wurde [200, 254]. Die europäische Arzneimittelagentur zog Ende 2010 die Zulassung für Modafinil zur Behandlung der residualen Tagesschläfrigkeit bei OSA trotz effektiver CPAP-Therapie zurück, da große, Placebo-kontrollierte Studien und ausreichende Daten zur Pharmakovigilanz fehlten und die residuale Schläfrigkeit als klinische Entität angezweifelt wurde. Die inversen Histamin-3-Rezeptor-Agonisten Pitolisant und MK-0249 wurden bisher nicht bzw. unzureichend bezüglich der Verringerung der residualen Tagesschläfrigkeit bei OSA untersucht [188].

Referenzen:

188. Herring WJ, Liu K, Hutzelmann J, Snively D et al (2013) Alertness and psychomotor performance effects of the histamine-3 inverse agonist MK-0249 in obstructive sleep apnea patients on continuous positive airway pressure therapy with excessive daytime sleepiness: a randomized adaptive crossover study. *SleepMed14(10):955–963*
200. Inoue Y, Takasaki Y, Yamashiro Y (2013) Efficacy and safety of adjunctive modafinil treatment on residual excessive daytime sleepiness among nasal continuous positive airway pressure-treated japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *JClinSleepMed9(8):751–757*
254. Launois SH, Tamisier R, Lévy P et al (2013) On treatment but still sleepy: cause and management of residual sleepiness in obstructive sleep apnea. *CurrOpinPulmMed19(6):601–608*

### 5.20.9 Lagetherapie

Für Patienten mit leicht- bis mittelgradiger, lageabhängiger OSA kann eine Therapie zur Rückenlageverhinderung erwogen werden, wenn eine andere in dieser LL empfohlene Therapie nicht möglich ist bzw. diese nicht ausreichend toleriert wird (C).

Hintergrundinformationen:

Zum Vergleich zwischen einer Lage und der CPAP-Therapie liegen drei randomisierte Studien und eine darauf aufbauende Metaanalyse vor. Die Studie von [420] verglich eine einmonatige Therapie mit Hilfe einer modifizierten „Tennisball“-Methode mit einer CPAP-Therapie. Eine Reduktion des AHI konnte in beiden Gruppen erzielt werden. Die CPAP-Therapie erwies sich in Bezug auf die Reduktion des AHI und die Verbesserung der mittleren Sauerstoffsättigung als überlegen, während die Compliance und das Nebenwirkungsprofil in der Lagetherapie-Gruppe günstiger ausfiel. **Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf Parameter der Tagesschläfrigkeit und der Lebensqualität zeigte sich nicht.**

Jokic et al. konnten bereits 1999 mit einem ähnlichen Hilfsmittel eine signifikante Reduktion der subjektiven und objektiven Zielparame-ter in beiden Therapiearmen nachweisen [222]. Die CPAP Therapie erwies sich der Lagetherapie in Bezug auf die Reduktion des AHI und die Verbesserung der minimalen Sauerstoffsättigung als überlegen, **keine Unterschiede ergaben sich jedoch in Bezug auf die Tagesschläfrigkeit** und die Vigilanz bzw. auf psychomotorische Testverfahren.

Permut et al. verwendeten eine Art Kunststoff-Block, der über einen Gurt am Rücken aufgeschnallt wird und gegen über dem „Tennisball“ eine zuverlässigere Verhinderung der Rückenlage erreichen soll [355]. Sie konnten damit in ihrem Kollektiv eine signifikante Reduktion des AHI in beiden Gruppen feststellen, wobei die CPAP-Therapie der Lagetherapie-Gruppe signifikant überlegen war. In Bezug auf den Anteil der Patienten, deren AHI unter einen Wert von 5 reduziert werden konnte, waren die beiden Therapien jedoch gleichwertig.

Eine Metaanalyse aus den drei genannten Studie kommt zu dem Schluss, dass die CPAP-Therapie in Bezug auf die Reduktion des AHI und die Verbesserung der nächtlichen Sauerstoffsättigung der Lagetherapie überlegen ist, sich die übrigen untersuchten schlafmedizinischen Kennwerte zwischen den Gruppen jedoch nicht unterschieden und die klinische Relevanz des geringen Vorteils in Bezug auf die respiratorischen Parameter fraglich ist [190].

#### Referenzen:

190. Hirai HW, Tsoi KK (2014) Comparison of positional therapy versus continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized trials. *Sleep Med Rev* 18(1):19–24  
222. Jokic R, Klimaszewski A, Crossley M et al (1999) Positional treatment vs. Continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 115(3):771–781  
355. Permut I, Diaz-Abad M, Chatila W et al (2010) Comparison of positional therapy to CPAP in patients with positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 6:238e43  
420. Skinner MA, Kingshott RN, Filsell S et al (2008) Efficacy of the 'tennis ball technique' versus nCPAP in the management of position-dependent obstructive sleep apnoea syndrome. *Respirology* 13:708e15

### 5.20.10 Chirurgische Therapieverfahren

Operationen zur Verbesserung der Nasenatmung sollten bei behinderter Nasenatmung und daraus resultierender CPAP-Intoleranz erwogen werden (B).

Bei Tonsillenhyperplasie und oropharyngealer Obstruktion soll eine Tonsillektomie durchgeführt werden, insbesondere dann, wenn eine andere Therapie (CPAP, MAD) nicht möglich ist bzw. diese nicht ausreichend toleriert wird (A). Ggf. kann sie mit einer Uvulopalatopharyngoplastik kombiniert werden (C).

Neurostimulationsverfahren des N. hypoglossus können bei fehlenden anatomischen Auffälligkeiten und mittel- bis schwergradiger OSA eingesetzt werden, wenn die Positivdrucktherapie unter oben genannten Bedingungen nicht angewendet werden kann. Sie sollte nur bei Patienten mit CPAP-Unverträglichkeit bzw. -ineffektivität mit einem AHI 15–50/h und einer Adipositas Schweregrad  $\leq$  I zum Einsatz kommen, wenn keine konzentrische Obstruktion in der Schlafendoskopie dokumentiert wurde (B).

Bei entsprechendem anatomischen Befund mit kleinem Unterkiefer und engem Gesichtsschädelaufbau (Zungengrund-Rachenhintergrund-Abstand, posterior airway space PAS, < 10mm im Fernröntgenbild FRS) soll eine Vorverlagerung des Ober- und/ oder Unterkiefers (bimaxilläres Advancement) erwogen werden, insbesondere dann, wenn eine andere Therapie (CPAP, UPS) nicht möglich ist bzw. diese nicht ausreichend toleriert wird (A).

Muskelresezierende Operationstechniken am Weichgaumen sind nicht zu empfehlen (A).

Einige weitere operative Verfahren können in Abhängigkeit vom anatomischen Befund im Einzelfall sinnvoll sein (C).

#### Hintergrundinformationen:

Bei den chirurgischen Verfahren wird zwischen resektiven und nichtresektiven Operationsmethoden und den gesichtsskelettverlagernden Verfahren (Osteotomien) unterschieden. Ein weiteres Verfahren ist die Tracheotomie, die die OSA zuverlässig beseitigt [80], jedoch als Ultima ratio anzusehen ist. Operationen zur Verbesserung der Nasenatmung sind in einem anderen Kontext zu betrachten, denn sie verbessern die Atmungsstörung in der Regel nicht, **reduzieren jedoch Tagesschläfrigkeit**, Schnarchen sowie den erforderlichen CPAP-Druck und verbessern die generelle Akzeptanz der CPAP-Therapie [261]. [...] Resektive Verfahren sind alle chirurgischen Maßnahmen, die zum Ziel haben, durch Resektionen im Bereich der oberen Atemwege Obstruktionen bzw. Behinderungen des Luftflusses zu beseitigen bzw. zu korrigieren. [...] Nichtresektive Verfahren sollen durch Verlagerung von Pharynxstrukturen oder durch

das Einbringen von Implantaten die Kollapsibilität des pharyngealen Atemwegs reduzieren. Es liegen Daten mit ausreichender Evidenz für die Weichgaumenimplantate, die Radiofrequenzchirurgie des Weichgaumens und des Zungengrundes, die Hyoidsuspension, die Zungensuspension und die Stimulationstherapie der oberen Atemwege vor.

#### Referenzen

80. Camacho M, Ceral V, Brietzke SE et al (2014) Tracheostomy as treatment for adult obstructive sleep apnea: a systematic review and metaanalysis. *Laryngoscope*124(3):803–811

261. Li HY, Wang PC, Chen YP et al (2011) Critical appraisal and meta-analysis of nasal surgery for obstructive sleep apnea. *AmJRhinol* 25:45–49

---

## **Verse T et al., 2016 [2].**

*ArGe Schlafmedizin der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie*

Leitlinie: „HNO-spezifische Therapie der obstruktiven Schlafapnoe bei Erwachsenen“; Stand 09/2015

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Im Folgenden wird zur „HNO spezifischen Therapie der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) des Erwachsenen“ detaillierter und spezifischer aus Hals-Nasen-Ohren-ärztlicher Sicht Stellung bezogen. Die Leitlinie richtet sich in erster Linie an klinisch tätige Hals-Nasen-Ohren-Ärzte.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: bis zum 05.09.2020 gültig

#### Recherche/Suchzeitraum:

jeweils eine systematische Literaturrecherche der zum jeweiligen Thema vorhandenen Literatur von Januar 2009 bis einschließlich März 2014. Soweit vorhanden wurde auf die Ergebnisse der gleichartigen Literaturrecherche der Vorgängerversion dieser Leitlinie zurückgegriffen, welche den Publikationszeitraum bis einschließlich Dezember 2008 berücksichtigte. Waren Ergebnisse vorhanden, wurden diese bis einschließlich März 2014 ergänzt.

#### LoE/GoR:

Die gefundenen deutsch- und englischsprachigen Arbeiten wurden gemäß den Empfehlungen des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) [bezüglich ihres wissenschaftlichen Werts analysiert.

Aus der tabellarischen Aufstellung der Veröffentlichungen zur jeweiligen Therapiemaßnahme resultiert jeweils ein Grad der Empfehlung, wobei Grad A durch Studien mit höchster Evidenz und Grad D durch Studien mit geringster Evidenz abgesichert ist, wobei in begründeten Fällen von dieser Zuordnung abgewichen werden kann.

Grade of Recommendation	Level of Evidence	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm
<b>A</b>	<b>1a</b>	Systematic review (with homogeneity) of randomized controlled trials
	<b>1b</b>	Individual randomized controlled trial (with narrow Confidence Interval)
	<b>1c</b>	All or none
<b>B</b>	<b>2a</b>	Systematic review (with homogeneity) of cohort studies
	<b>2b</b>	Individual cohort study (including low quality randomized controlled trials; e.g., < 80% follow-up)
	<b>2c</b>	“Outcomes” Research
	<b>3a</b>	Systematic review (with homogeneity) of case-control studies
	<b>3b</b>	Individual case-control studies
<b>C</b>	<b>4</b>	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)
<b>D</b>	<b>5</b>	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”

*Tab. 1. Evidenzgrade und Empfehlungsgrade gemäß Vorschlag der OCEBM vom 23.11.1999*

### Sonstige methodische Hinweise

Die Leitlinie wurde mittels eines formalen Konsensusverfahrens nach den Richtlinien der Leitlinien Kommission der AWMF im Sinne einer „S2e-Leitlinie“ erstellt.

## **Empfehlungen**

### 3.5.5 Stimulation des Nervus hypoglossus während des Schlafs

Die atmungssynchrone Stimulation des N. hypoglossus kann bei mittel- bis schwergradiger OSA und Ineffektivität oder Unverträglichkeit der CPAP-Therapie empfohlen werden (OCEBM-Empfehlungsgrad B).

Hintergrundinformationen:

Atemsynchrone Stimulation

Das erste voll implantierbare System (Inspire 1) vor 15 Jahren bestand aus einem transsternalen Drucksensor zur Detektion der Atmung, einer am N. hypoglossus befestigten Stimulationselektrode und einem infraklavikulär implantierten Pulsgenerator zur Synchronisierung von Atmungs- und Stimulationssignalen [196]. Die Pilotstudie an 8 Patienten ergab eine deutliche Reduktion des AHI und eine Zunahme des Tiefschlafs während der Stimulation, allerdings bestanden technische Probleme. Bei dem aktuell auf dem Markt befindlichen Nachfolgesystem Inspire UAS® wird die Stimulationselektrode gezielt um jene distalen Äste des N. hypoglossus gelegt, welche eine Zungenprotrusion bewirken und der Drucksensor zwischen die Interkostalmuskeln eingeschoben [199]. Europäische Arbeitsgruppen definierten in einer prospektiven Fallserie die Selektionskriterien „Ausschluss eines vollständigen konzentrischen retropalatalen Kollapses in der Endoskopie in Sedierung“, „BMI<32“ und „AHI<50“ [197, 200], auf deren Grundlage dann in einer Multicenterstudie an 126 Patienten mit hohem Followup in zwei Drittel der Patienten eine vollständige Beseitigung der Atmungsstörung und **eine signifikante Verbesserung von Tagesschläfrigkeit** und Lebensqualität gelang [198], ein Ergebnis, welches über 18 Monate persistierte [201]. Auch konnte gezeigt werden, dass die Erweiterung des Atemwegs mit der Stimulationsstärke korreliert [202] und dass im Rahmen eines randomisierten Therapieentzugs der atmungssynchronen Stimulation über eine Woche die OSA wiederauftritt, wenn die Therapie unterbrochen wird [198]. Aufgrund der aktuellen Datenlage (Tabelle atemsynchrone Hypoglossusstimulation) kann die isolierte atmungssynchrone Stimulationstherapie bei Beachtung der definierten Selektionskriterien als wirksam betrachtet werden.

Kontinuierliche Stimulation

Erste Studienergebnisse für die kontinuierliche Stimulation mit dem ImThera®-System zeigten bei 13 Patienten eine signifikante Reduktion des AHI 12 Monate nach Implantation [203]. Klare Prädiktoren für den Therapieerfolg ergeben sich aus dieser Publikation nicht. Ein Auslassversuch über eine Nacht lässt zumindest für kurze Zeit einen persistierenden Effekt der kontinuierlichen Stimulation auf die OSA vermuten [204]. Aufgrund der noch geringen publizierten Fallzahl kann die kontinuierliche Stimulation bisher noch nicht ausreichend beurteilt werden.

Referenzen:

196. Schwartz AR, Bennett ML, Smith PL, De Backer W, Hedner J, Boudewyns A, Van de Heyning P, Ejjnell H, Hochban W, Knaack L, Podszus T, Penzel T, Peter JH, Goding GS, Erickson DJ, Testerman R, Ottenhoff F, Eisele DW. Therapeutic electrical stimulation of the hypoglossal nerve in obstructive sleep apnea. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 127: 1216-1223

197. van de Heyning PH, Badr MS, Baskin JZ, Cramer Bornemann MA, De Backer WA, Dotan Y, Hohenhorst W, Knaack L, Lin HS, Maurer JT, Netzer A, Odland RM, Oliven A, Strohl KP, Vanderveken OM, Verbraecken J, Woodson BT. Implanted upper airway stimulation device for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2012; 122: 1626-1633
198. Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, Hanson RD, Padhya TA, Steward DL, Gillespie MB, Woodson BT, Van de Heyning PH, Goetting MG, Vanderveken OM, Feldman N, Knaack L, Strohl KP; STAR Trial Group. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 139-149
199. Maurer JT, Van de Heyning P, Lin HS, Baskin J, Anders C, Hohenhorst W, Woodson BT. Operative Technique of Upper Airway Stimulation - An Implantable Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Operative Techniques in Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2012; 23: 227-233
200. Vanderveken OM, Maurer JT, Hohenhorst W, Hamans E, Lin HS, Vroegop AV, Anders C, de Vries N, van de Heyning PH. Evaluation of drug induced sleep endoscopy as a patient selection tool for implanted upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 433-438
201. Woodson BT, Gillespie MB, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Steward DL, Baskin JZ, Padhya TA, Lin HS, Mickelson S, Badr SM, Strohl KP, Strollo PJ Jr; on behalf of STAR Trial Investigators; on behalf of STAR Trial Investigators. Randomized Controlled Withdrawal Study of Upper Airway Stimulation on OSA: Short- and Long-term Effect. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 151: 880-887
202. Safiruddin F, Vanderveken OM, de Vries N, Maurer JT, Lee K, Ni Q, Strohl KP. Effect of upper-airway stimulation for obstructive sleep apnoea on airway dimensions. *Eur Respir J* 2015; 45: 129-138
203. Mwenge GB, Rombaux P, Dury M, Lengelé B, Rodenstein D. Targeted hypoglossal neurostimulation for obstructive sleep apnoea: a 1-year pilot study. *Eur Respir J* 2013; 41: 360-367
204. Rodenstein D, Rombaux P, Lengele B, Dury M, Mwenge GB. Residual effect of THN hypoglossal stimulation in obstructive sleep apnea: a disease-modifying therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1276-1278

### 3.6.2 Invasive Multi-Level-Chirurgie

Die invasive Multi-Level- Chirurgie kann als sekundäre Therapie bei den Patienten, die einer Beatmungstherapie nicht oder nicht mehr zugänglich sind, empfohlen werden (OCEBM-Empfehlungsgrad B).

Hintergrundinformationen:

Invasivere Therapieschemata umfassen auf Höhe des Weichgaumens immer eine Tonsillektomie, sofern die Tonsillen noch vorhanden sind. Kombiniert wird mit einer UPPP oder einer ihrer Modifikationen. Zur Therapie der hypopharyngealen Enge werden unterschiedliche Verfahren aus dem in den vorangegangenen Kapiteln dargestellten Operationsspektrum empfohlen. Zum Zeitpunkt der Vorgängerversion dieser Leitlinie lagen bereits Daten von 1640 Patienten aus retrospektiven Studien und aus prospektiven Fallserien vor. Der durchschnittliche AHI lag präoperativ bei 43,9 und postoperativ bei 20,3. Die Erfolgsrate nach Sher liegt bei 53,8%. Zwischenzeitlich liegen 2663 Datensätze aus 66 Studien vor. Die meisten Studien sind Fallserien, 16 kontrolliert und vier randomisiert. Das ergibt einen Empfehlungsgrad B. Der AHI lässt sich im Durchschnitt von präoperativ 40,2 auf postoperativ 19,7 absenken, was einer durchschnittlichen Reduktion um 51,0% entspricht. **Die Tagesschläfrigkeit gemessen in der ESS reduziert sich von 13,0 vor der Operation auf 7,2 nach der Operation.** Das Nachsorgeintervall variiert von 1,5 bis 39,4 Monate. Die OP-Techniken sind verschieden, so dass aus der Studienlage keine vergleichenden Aussagen zu einzelnen OP-Techniken bzw. deren Kombinationen abgeleitet werden können.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2019) am 10.12.2019**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Sleep Apnea, Obstructive] explode all trees
#2	(sleep next apn*):ti,ab,kw AND (obstructive OR hypopnea OR upper next airway next resistance*):ti,ab,kw
#3	#1 OR #2
#4	#3 with Cochrane Library publication date Between Dec 2014 and Dec 2019

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 10.12.2019

#	Suchfrage
1	Sleep Apnea, Obstructive[MeSH Terms]
2	(Sleep Apn*[Title/Abstract]) AND (Obstructive[Title/Abstract] OR Hypopnea[Title/Abstract] OR Upper Airway Resistance*[Title/Abstract])
3	(OSAHS[Title/Abstract] OR OSAS[Title/Abstract] OR OSA[Title/Abstract])
4	#1 OR #2 OR #3
5	Sleepiness[MeSH Terms] OR Disorders of Excessive Somnolence[mh:noexp] OR Sleep Deprivation[MeSH Terms]
6	(sleepiness[Title/Abstract] OR tiredness[Title/Abstract] OR somnolence*[Title/Abstract] OR hypersomn*[Title/Abstract])
7	((sleep*[Title/Abstract] OR sleep-wake*[Title/Abstract])) AND (depriv*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract] OR disturb*[Title/Abstract] OR fragment*[Title/Abstract] OR insufficien*[Title/Abstract])
8	(#5 OR #6 OR #7)
9	(#4 AND #8)
10	(#9) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR

	citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
11	(#10) AND ("2014/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 10.12.2019

#	Suchfrage
1	Sleep Apnea Syndromes[MeSH Major Topic]
2	(sleep apn*[Title]) OR (OSAHS[Title] OR OSAS[Title] OR OSA[Title])
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2014/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

## Referenzen

1. **Avellar AB, Carvalho LB, Prado GF, Prado LB.** Pharmacotherapy for residual excessive sleepiness and cognition in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2016;30:97-107.
2. **Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie.** HNO-spezifische Therapie der obstruktiven Schlafapnoe bei Erwachsenen [online]. AWMF-Registernummer 017-069. 01.10.2017. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2015. [Zugriff: 10.12.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-069l\\_S2e\\_Obstruktive\\_Schlafapnoe\\_Erwachsene\\_2015-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-069l_S2e_Obstruktive_Schlafapnoe_Erwachsene_2015-12.pdf).
3. **Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM).** Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen; Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 063-001. 23.12.2016. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2016. [Zugriff: 10.12.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/063-001l\\_S3\\_SBAS\\_2017-08\\_2.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-001l_S3_SBAS_2017-08_2.pdf).
4. **Kuan YC, Wu D, Huang KW, Chi NF, Hu CJ, Chung CC, et al.** Effects of Modafinil and Armodafinil in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 2016;38(4):874-888.

## Anhang

**Avellar A. B. et al., 2016 [1].**

**Tabelle 1: Main characteristics of the included studies**

**Table 1**  
Main characteristics of the included studies.

Authors, year	Methods and setting	Participants	Interventions and duration	Outcomes
<b>Armodafinil</b>				
Roth T et al., 2006 [59]	RCT, "multi-arm" United States and Canada (37 centers) Funded by Cephalon, Inc.	395 participants randomized Males (71% armodafinil vs. 69.2% placebo) Age (y), mean/SD (49.2/8.9 armodafinil vs. 50.1/0.4 placebo) BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean/SD (36.5/8.2 armodafinil vs. 37/7.5 placebo) ESS, mean/SD (15.4/3.6 armodafinil vs. 15.9/3.6 placebo)	Armodafinil 150 mg/d, armodafinil 250 mg/d, or placebo for 12 week	MWT, CGI-C, CDRB for specific cognitive domains (episodic secondary memory, memory speed, attention), ESS, BFI, AEs
Hirshkowitz M et al., 2007 [60]	RCT United States, Australia, Russia, Germany, France (36 centers) Funded by Cephalon, Inc.	263 participants randomized Males (75% armodafinil vs. 72% placebo) Age (y), mean/SD (50.7/9.2 armodafinil vs. 50.6/8.9 placebo) BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean/SD (36.3/7.8 armodafinil vs. 30.8/7.5 placebo) ESS, mean/SD (15.6/3.5 armodafinil vs. 16/3.5 placebo)	Armodafinil 150 mg/d vs. placebo for 12 week	MWT, CGI-C, CDRB for specific cognitive domains (episodic secondary memory, memory speed, attention), ESS, BFI, AEs
Greve D N et al., 2014 [61]	RCT United States Funded by Cephalon, Inc.	40 patients randomized Males (81% armodafinil vs. 74% placebo) Age (y), mean/SD (49.9/8.98 armodafinil vs. 50.7/7.95 placebo) BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean/SD (33.4/6.78 armodafinil vs. 32.1/6.17 placebo) ESS, mean/SD (14.6/3.28 armodafinil vs. 16.8/2.86 placebo)	Armodafinil 200 mg/d vs. placebo for two weeks	Cambridge neuropsychological test automated battery (CANTAB) (motor control, reaction time, episodic memory), Functional neuroimaging, Sustained attention task (10 min), ESS, CGI-C, MOS-CF6 (cognitive function), AEs
<b>Modafinil</b>				
Kingshott R N et al., 2001 [57]	RCT, crossover United Kingdom	32 patients randomized Age (y), mean/SD (53/7) BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean/SD (32/4) ESS, mean/SD (15/3)	Period 1: modafinil 400 mg vs. placebo for two weeks, followed by a one-week washout, followed by modafinil 400 mg or placebo for an additional two weeks	MWT, MSLT, SF-36 and FOSQ, CGI-C, ESS, cognitive performance: steer clear and SURT, Trail making and PASAT, AEs
Pack A L et al., 2001 [21] & Dinges DF et al., 2003 [54]	RCT Site: 22 centers across U.S. Sponsored by Cephalon, Inc.	157 participants randomized Males (61% modafinil vs. 74% placebo) Age (y), mean (modafinil, 50; placebo, 50) BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean/SD (35.9/7.3 modafinil vs. 35/7.4 placebo) ESS, mean/SD (14.2/2.9 modafinil vs. 14.4/3.2 placebo)	Modafinil 200 mg/d for one week followed by 400 mg/d (weeks two to four)	Sustained attention (psychomotor vigilance task), FOSQ, ESS, MSLT, CGI-C, Polysomnographic parameters, AEs
Bittencourt L R et al., 2008 [58]	RCT, parallel-group Funded by Laboratoire Lafon (France)	22 participants randomized No data on gender distribution Age (y), mean/SD (51/7 modafinil vs. 54/5 placebo) BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean/SD (35/7 modafinil vs. 32/5 placebo) ESS, mean/SD (15/3 modafinil vs. 14/4 placebo)	Single-blind stage: two placebo pills in one arm, one pill in the other for 7 d Double-blind stage: modafinil 300 mg once daily or placebo for 21 d	ESS, MWT, complex reaction time (CRT-NY), CGI-C, SF-36, AEs
Inoue Y et al., 2013 [56]	RCT, parallel-group 37 specialized centers in Japan Funded by Alfresa Pharma	114 patients randomized Males (98.4% modafinil vs. 94.2% placebo) Age (y), mean/SD (49/10.4 modafinil vs. 50.5/9.2 placebo) BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean/SD (27.9/4.3 modafinil vs. 27.3/3.5 placebo) ESS, mean/SD (14.3/2.7 modafinil vs. 14.6/3.1 placebo)	Modafinil 200 mg/d or placebo for four weeks	ESS, MWT, Japanese version of the Pittsburgh Sleep quality index (PSQI) [62], AEs
Herring W et al., 2013 [63]	RCT, crossover 26 centers across the U.S. Funded by Merck Sharp & Dohme	125 patients randomized Males 80% Age (y), mean/SD (48.6/8.5) Mean ESS = 15.03	Modafinil 200 mg/d, MK-0249 at 3, 5, 8, 10, and 12 mg/d and placebo one week washout between intervention periods (two weeks each)	ESS, MWT, CGI-C, PVT, digit symbol substitution test, Hayling sentence completion test [64], Stroop test [65], computerized neuropsychological test battery [66], AEs

Abbreviations: AEs, adverse events; BFI, brief fatigue inventory; BMI, body mass index; CGI-C, clinical global impression of change; CDRB, cognitive drug research battery; CRT-NY: cognitive reflection test – New York; ESS, Epworth sleepiness scale; FOSQ, functional outcomes of sleep questionnaire; Inc.: incorporation; MOS-CF6: medical outcome survey-cognitive function; MWT, maintenance of wakefulness test; MSLT, multiple sleep latency test; RCT, randomized controlled trial; SD, standard deviation; SF-36: short form health survey

A.B.C.C. Avellar et al. / Sleep Medicine Reviews 30 (2016) 97–107

**Kuan YC et al., 2016 [4].**
**Tabelle 2: Characteristics of the selected trials (modafinil and armodafinil).**

Table I. Characteristics of the selected trials (modafinil and armodafinil). Data are presented as mean (SD) unless otherwise noted.							
Study	Study Design	Inclusion Criteria	No. of Patients (% Male)	Age, y	Baseline AHI (Under CPAP)	Baseline ESS	Intervention
<b>Modafinil</b>							
Arnulf et al (1997) <sup>24</sup>	Crossover, RCT	OSA	6 (100)	49-69	38 (24) (without CPAP)	-	M 200 mg or placebo × 2 wk → washout × 1 wk → crossover
Bittencourt et al (2008) <sup>9</sup>	RCT	18-65 y, OSA, ESS > 10, CPAP ≥ 1 mo, AHI < 5/h (CPAP)	M: 9 P: 11	M: 51 (5.7) P: 54 (4.0)	M: 4 (3) P: 4 (3)	M: 15 (3) P: 14 (4)	M: 300 mg × 21 d P: 21 d
Black and Hirshkowitz (2005) <sup>10</sup>	RCT	18-70 y, OSA, ESS ≥ 10, CPAP ≥ 4 wk, AHI < 10/h (CPAP)	M1: 104 (87) M2: 101 (68) P: 104 (72)	M1: 48.1 (10) M2: 48.7 (8.9) P: 51.2 (9.4)	M1: 4.2 (5.6) M2: 4.2 (5.6) P: 5.8 (8.1)	-	M1: 200 mg × 12 wk M2: 400 mg × 12 wk P: 12 wk
Chapman et al (2014) <sup>19</sup>	Crossover, RCT	18-70 y, untreated OSA (AHI 5-30/h), ESS ≥ 10	32 (100)	47 (10.7)	15.2 (6.4) (without CPAP)	13.7 (3.3)	M 200 mg or placebo × 2 wk → washout > 2 wk → crossover
Dinges and Weaver (2003) <sup>11</sup> and Pack et al (2001) <sup>17</sup>	RCT	OSA (RDI ≥ 15/h), ESS ≥ 10, CPAP ≥ 2 mo	M: 77 (79) P: 80 (74)	M: 50 (32-76) <sup>†</sup> P: 50 (28-72)	RDI:M: 2.5 (2.6) P: 2.1 (2.3)	M: 14.2 (2.9) P: 14.4 (3.2)	M 200 mg × 1 wk → 400 mg × 3 wk P: 4 wk
Heitmann et al (1999) <sup>25</sup>	Crossover RCT	20-60 y, OSA (RDI 5-40/h), median SL < 10 min	26 (100)	45.4 (0.59)	23.1 (12.10) (without CPAP)	-	M 300 mg or placebo × 2 d → crossover
Inoue et al (2013) <sup>14</sup>	RCT	20-70 y, OSA, ESS ≥ 11, CPAP ≥ 3 mo, AHI ≤ 10/h (CPAP)	M: 49 (94) P: 61 (98)	M: 49.0 (10.4) P: 50.5 (9.2)	M: 2.8 (2.7) P: 2.6 (2.6)	M: 14.3 (2.7) P: 14.6 (3.1)	M: 200 mg × 4 wk P: 4 wk
Kingshott et al (2001) <sup>15</sup>	Crossover RCT	18-70 y, OSA (AHI ≥ 15/h), ESS ≥ 11, CPAP ≥ 4 wk	30	53 (7)	8 (4)	15 (3)	M 400 mg or placebo × 2 wk → washout × 1 wk → crossover × 2 wk
Williams et al (2008) <sup>22</sup>	Crossover RCT	OSA under CPAP ≥ 6 mo	12	49 (10)	-	6.4 (3.1)	CPAP × 4 d → CPAP off then M 200 mg or placebo × 1 d → CPAP × 2 wk → crossover
Williams et al (2010) <sup>21</sup>	Crossover RCT	OSA (AHI > 10/h), CPAP ≥ 1 y, AHI < 10/h (CPAP)	21 (100)	55 (8)	2.6 (1.2)	8.7 (4.0)	CPAP × 8 d → CPAP off then M 200 mg or placebo × 2 d → CPAP × 5 wk → crossover
(continued)							
<b>Table I. (continued).</b>							
Study	Study Design	Inclusion Criteria	No. of Patients (% Male)	Age, y	Baseline AHI (Under CPAP)	Baseline ESS	Intervention
<b>Armodafinil</b>							
Creve et al (2014) <sup>12</sup>	RCT	18-60 y, OSA (AHI > 15/h), ESS ≥ 10, CPAP > 4 wk, mean SL < 8 min	A: 21 (81) P: 19 (74)	A: 49.9 (8.9) P: 50.7 (8.0)	A: 6.7 (1.2) P: 6.1 (1.5)	A: 14.6 (3.3) P: 16.8 (2.9)	A: 50 mg × 1 d → 100 mg × 3 d → 150 mg × 3 d → 200 mg × 7 d P: matching dose
Hirshkowitz et al (2007) <sup>13</sup>	RCT	18-65 y, OSA, ESS ≥ 10, CPAP ≥ 4 wk, AHI ≤ 10/h (CPAP)	A: 129 (75) P: 130 (72)	A: 50.7 (9.2) P: 50.6 (8.9)	A: 1.1 (2.1) P: 1.4 (2.3)	A: 15.6 (3.5) P: 16 (3.5)	A: 50 mg × 3 d → 150 mg × 12 wk P: 50 mg × 3 d → 150 mg × 12 wk
Kay and Feldman (2013) <sup>20</sup>	RCT	21-64 y, OSA (AHI > 15/h), ESS ≥ 12, CPAP naive	A: 34 (88.2) P: 35 (83)	A: 46.2 (11.2) P: 46 (8.5)	43.12 (26.1) (without CPAP)	16.8 (3.0) (all patients)	A: 150 mg × 2 wk → CPAP × 6 wk P: matching dose × 2 wk → CPAP × 6 wk
Krystal et al (2010) <sup>16</sup>	RCT	18-65 y, OSA, ESS ≥ 10, CPAP > 4 wk, AHI ≤ 10/h (CPAP)	A: 125 (46) P: 124 (47)	A: 49.5 (10.3) P: 49.5 (9.7)	-	A: 14.3 (3.1) P: 15.3 (3.4)	A: 50 mg × 1 d → 100 mg × 3 d → 150 mg × 3 d → 200 mg × 3 d → 150 - 250 mg × 11 d P: matching dose × 21 d
Roth et al (2006) <sup>18</sup>	RCT	18-65 y, ESS ≥ 10, CPAP ≥ 4 wk	A1: 131 (74) A2: 131 (68) P: 130 (69)	A1: 49.3 (9.2) A2: 49.1 (8.7) P: 50.1 (9.4)	A1: 1.7 (4.7) A2: 1.7 (2.7) P: 1.1 (1.8)	A1: 15.4 (3.5) A2: 15.3 (3.6) P: 15.9 (3.6)	A1: 150 mg × 12 wk A2: 250 mg × 12 wk P: 12 wk
<p>A = armodafinil; AHI = apnea-hypopnea index; CPAP = continuous positive airway pressure; ESS = Epworth Sleepiness Scale; M = modafinil; OSA = obstructive sleep apnea; P = placebo; RCT = randomized control trial; RDI = respiratory disturbance index; SL = sleep latency.</p> <p><sup>†</sup>Mean (range).</p>							