Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-187 Pitolisant

Stand: September 2020

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

Pitolisant
zur Behandlung von exzessiver Tagesschläfrigkeit bei 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 zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V vor. Richtlinie Methode vertragsärztlicher Versorgung (MVV-RL): laufendes Beratungsverfahren auf Überprüfung der MVV-RL gemäß § 135 Abs. 1 SGB V zur Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen[1]
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*

[1] Beschluss vom 17. Mai 2018: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/beratungsthemen/3342/

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pitolisant N07XX11 Ozawave®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> *„Ozawave is indicated in the treatment of Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in patients with Obstructive Sleep Apnoea (OSA) and treated by Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) but still complaining of EDS, or in patients with OSA refusing/not tolerating CPAP."* Freie Übersetzung ins Deutsche: "Ozawave wird angewendet zur Behandlung exzessiver Tagesschläfrigkeit (EDS) bei Patienten mit Obstruktiver Schlafapnoe (OSA), die trotz einer CPAP-Therapie [kontinuierlicher Atemwegsüberdruck] über EDS klagen, oder bei Patienten mit OSA, die eine CPAP-Therapie verweigern oder nicht vertragen."
Solriamfetol N06BA14 Sunosi®	[…] Sunosi wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS ‑ Excessive Daytime Sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.

Quellen: AMIS-Datenbank

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-187 (Pitolisant)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	31. Juli 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....9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 31
Referenzen 33
Anhang 34

Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
(C)PAP	(Continuous) Positive Airway Pressure
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DoD	Department of Defense
ECRI	ECRI Guidelines Trust
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
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MMA	maxillo-mandibuläres Advancement
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OA	Oral Appliances
OR	Odds Ratio
OSA	obstructive sleep apnea
PTSD	Posttraumatic Stress Disorder
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TE	Tonsillektomie
TRIP	Turn Research into Practice Database
UPS	Unterkieferprotrusionsschiene
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik
VA	Department of Veterans Affairs
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted Mean Difference

1 Indikation

Behandlung exzessiver Tagesschläfrigkeit (EDS) bei Patientinnen und Patienten mit Obstruktiver Schlafapnoe (OSA), die trotz einer CPAP-Therapie [kontinuierlicher Atemwegsüberdruck] über EDS klagen, oder bei Patientinnen und Patienten mit OSA, die eine CPAP-Therapie verweigern oder nicht vertragen.

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 07.07.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, 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.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 491 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten Dokumente identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Dokumente identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Kuan YC et al., 2016 [5].

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:

- PubMed, EMBASE, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov until 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.
- Six studies with crossover design

Charakteristika der Population:

- All patients had been diagnosed with OSA and were aged 46 to 76 years.
- Eleven studies required that patients receive concurrent CPAP with modafinil or armodafinil
- CPAP halted during modafinil treatment (1–2 days) in 2 studies
- Two studies on modafinil did not indicate whether patients received CPAP treatment.
- Two studies of modafinil included untreated patients with OSA.
- 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
Modafinil								
Amulf et al (1997)[24]	France	Unclear	Unclear	DB	ITT	0	Low risk	Unclear CPAP use; only men included
Bittencourt et al (2008)[9]	Brazil	Unclear	Unclear	DB	PP	9	Low risk	Unclear male-to-female ratio
Black and Hirshkowitz (2005)[10]	US/UK	Computer generated	Adequate	DB	PP	15	Low risk	
Chapman et al (2014)[19]	Australia	Electronically statistical package	Adequate	Blinded patient, clinician, and assessor	PP	6	Low risk	Only men included
Dinges and Weaver (2003)[11] and Pack et al (2001)[17]	US	Unclear	Unclear	DB	PP	9	Low risk	
Heitmann et al (1999)[25]	Germany	Unclear	Unclear	DB	PP	8	Low risk	Unclear CPAP use; only men included
Inoue et al (2013)[14]	Japan	Computer generated	Unclear	DB	ITT	0	Low risk	
Kingshott et al (2001)[15]	UK	Unclear	Unclear	DB	PP	6.3	Low risk	Unclear male-to-female ratio
Williams et al (2008)[22]	Australia	Unclear	Adequate	DB	PP	20	No AEs reported	Unclear male-to-female ratio
Williams et al (2010)[21]	Australia	Simple randomization	Adequate	DB	PP	4.5	No AEs reported	Only men included
Armodafinil								
Greve et al (2014)[12]	US	Unclear	Unclear	DB	PP	10	Low risk	–
Hirshkowitz et al (2007)[13]	US, Australia, Germany, France, Russia	Interactive voice system	Adequate	DB	PP	13	Low risk	–
Kay and Feldman (2013)[20]	US	Unclear	Unclear	DB	PP	7.2	Low risk	–
Krystal et al (2010)[16]	US	Unclear	Adequate	DB	PP	21	Low risk	–
Roth et al (2006)[18]	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).

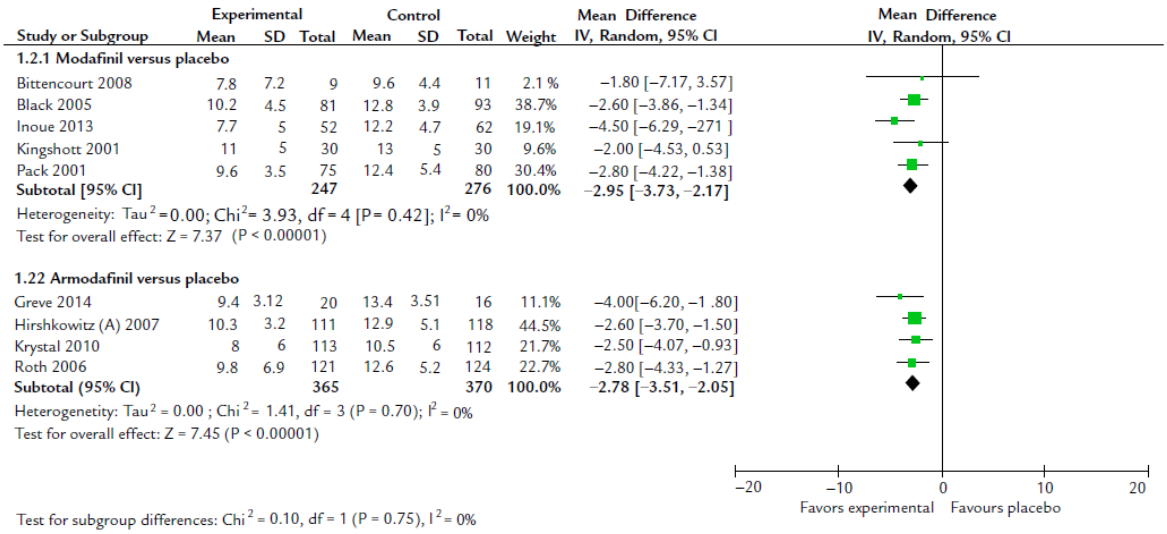


Figure 2. Epworth Sleepiness Scale scores after treatment with modafinil or armodafinil and placebo with concurrent continuous positive airway pressure use.

Objective Sleepiness

- Objective sleepiness was evaluated using sleep latency (SL) accordingtothe Mean SL Test or the Maintenance of Wakefulness Test.
- 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) in the Clinical Global Impression of Change.
- 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 Autorinnen und 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

Meta-Analyse mit Random-Effects-Modell unabhängig von der beobachteten Heterogenität verwendet.

Tabelle der Studiencharakteristika im Anhang dargestellt.

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)

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), 2020 [4].

Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. AWMF-Registernummer 063-001.

Zielsetzung/Fragestellung

Bei der Überprüfung der Empfehlungen der derzeit gültigen Version des Kapitels „Schlafbezogene Atmungsstörungen des Erwachsenen“ der Leitlinie „Nicht-erholsamer Schlaf / Schlafstörungen“ durch die Steuerungsgruppe der Leitlinie wurden basierend auf neuer wissenschaftlicher oder klinischer Erkenntnisse eine Reihe von Empfehlungen bzw. Kapiteln als überarbeitungs- bzw. aktualisierungsbedürftig identifiziert. Hierzu gehörten ausgewählte Kapitel zur Diagnostik (klinische Untersuchung, Polysomnographie, Polygraphie, sowie die Diagnostik mit reduzierten und alternativen Systemen) und zur Therapie (Lagetherapie, chirurgische Verfahren) der schlafbezogenen Atmungsstörungen sowie die Kapitel zur obstruktiven Schlafapnoe und Demenz und zur Schlafbezogenen Hypoventilation/Schlafbezogenen Hypoxämie. Diese Kapitel wurden entsprechend der Methodik einer S3-Leitlinie aktualisiert. Die übrigen Empfehlungen und Kapitel der Leitlinie hingegen behalten bis auf weiteres ihre Gültigkeit.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt, kein externes Begutachtungsverfahren durchgeführt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Durch die Teilaktualisierung wurde die Gültigkeit der gesamten Leitlinie bis 22.12.2021 verlängert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Originale Leitlinie:
  - Bis April 2014 in der PubMed-Datenbank und Cochrane Library
  - Darüber hinaus wurde aktuelle Literatur bis 12/2015 berücksichtigt sowie das Update des AASM Manual, dass 2016 veröffentlicht wurde.
- Teilaktualisierung:
  - 1. April 2014 bis 30. April 2019 in PubMed

LoE

- 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, Laborforschungsresultaten 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 für das AWG relevanten Kapitel zu Chirurgischen Verfahren und Lagetherapie wurden überarbeitet. Alle weiteren dargestellten Teile wurden ohne Änderungen als aktuell durch die Teil-Aktualisierung der Leitlinie befunden.

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:

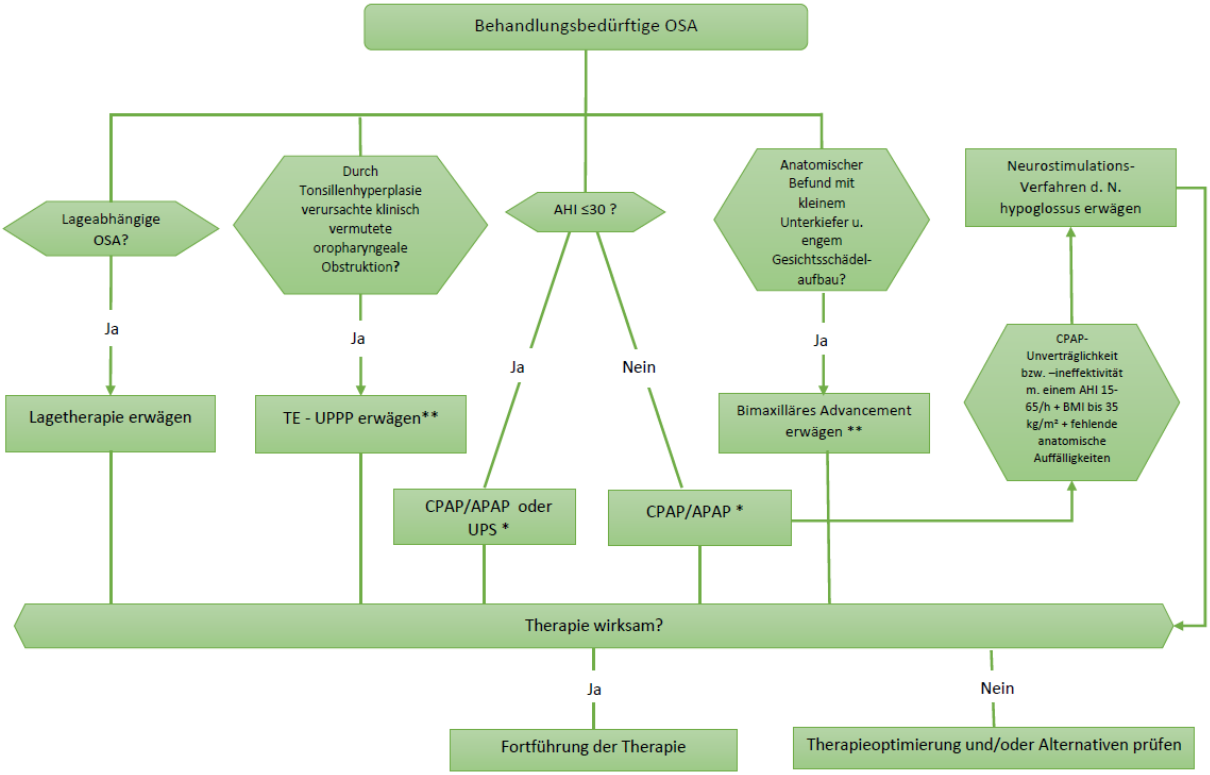
Zur Prävalenz dieses Beschwerdebildes liegen nur sehr wenige, zumeist retrospektive Untersuchungen vor. Im Mittel leiden etwa 10% aller CPAP-Patienten unter persistierender Tagesschläfrigkeit trotz effektiver CPAP-Therapie, wenn alle möglichen Ursachen wie unzureichende Nutzung, Leckagen, andere Schlafstörungen 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, Snavely 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 andmanagement of residual sleepiness in obstructive sleep apnea. CurrOpinPulmMed19(6):601–608

Teilaktualisierung

6.2.2 Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe.



*Bei CPAP-Intoleranz und Nasenatmungsbehinderung Operation zur Verbesserung der Nasenatmung erwägen
** insbesondere dann, wenn eine andere Therapie (CPAP, UPS) nicht möglich ist bzw. diese nicht ausreichend toleriert wird

4.2.1 Lagetherapie

Empfehlung

Modifiziert:

- Bei Patienten mit leicht- bis mittelgradiger lageabhängiger OSA sollte eine Therapie zur Rückenlageverhinderung mit validierten Systemen erwogen werden (Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad B).

Die Empfehlung zur Lagetherapie wurde mit starkem Konsens (9/11) angenommen.

Hintergrundinformationen:

Eine aktuelle Metaanalyse beinhaltet drei randomisierte Studien, in denen aktive Verfahren mit Hilfe eines Lagetrainers gegenüber einer CPAP-Therapie verglichen wurden. Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass es sich hauptsächlich nur um ein System in diesen Metaanalysen handelte. Zwei von diesen Studien zeigten, dass CPAP eine stärkere Reduktion des AHI mit einer mittleren Differenz von 6,4 Ereignissen pro Stunde (95% CI 3,00 bis 9,79) im Vergleich zur Lagetherapie ergab (Srijithesh2019). **Positive Effekte auf die Tagesschläfrigkeit waren unter Lagetherapie und CPAP vergleichbar** (Srijithesh2019). **Schlussfolgerungen hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, Lebensqualität und Langzeiteffekten waren nicht möglich** (Srijithesh2019). In einer aktuellen randomisierten cross-over Studie über einen Zeitraum von jeweils 6 Wochen war die mittlere nächtliche Nutzungszeit mit einem Lagetrainer ca. 1h länger als mit der CPAP-Therapie

(Berry2019). Es traten in beiden Gruppen keine schweren unerwünschten Ereignisse auf. Die Rate an unerwünschten Ereignissen war unter Lagetherapie geringer als unter automatischer CPAP-Therapie (4,2% versus 18,8%) (Berry2019). Unter Lagetherapie wurden Schmerzen im Bereich des Rückens, der Schulter und des Nackens (3,4%, 4/117) sowie abdominelle Hautirritationen (<1%, 1/117) berichtet. **Beide Therapien besserten signifikant die Tagesschläfrigkeit, jedoch nicht relevant die krankheitsspezifische Lebensqualität** (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire, FOSQ) (Berry2019).
In einer weiteren randomisierten Studie war **die aktive Lagetherapie der Therapie mit einer Unterkieferprotrusionsschiene bei lageabhängiger OSA ebenbürtig** (Benoist2017) und in einer weiteren Studie zeigte sich die **Kombination beider Therapien signifikant wirksamer als die einzelnen Therapien** (Dieltjens2015).
Die aktive war der passiven Lagetherapie hinsichtlich der Vermeidung der Rückenlage ebenbürtig, zeigte jedoch deutlich bessere Compliance, Mean Disease Alleviation, Schlafqualität und Lebensqualität (Eijsvogel2015). In einer Langzeitstudie mit einer aktiven Lagetherapie (Lagetrainer) betrug die Abbruchrate innerhalb eines Jahres 16% (9/58) (Beyers2019). Die aktive Lagetherapie scheint daher auch eine realistische langfristige Therapiemethode der Rückenlage-abhängigen obstruktiven Schlafapnoe darzustellen. Dies war bei den meisten passiven Lagetherapien (z.B. „Tennisballmethode“) nicht gegeben.

Referenzen:

Benoist L, de Ruiter M, de Lange J, de Vries N. A randomized, controlled trial of positional therapy versus oral appliance therapy for position-dependent sleep apnea. Sleep Med. 2017 Jun;34:109-117. doi: 10.1016/j.sleep.2017.01.024. Epub 2017 Mar 27. PubMed PMID: 28522078.

Berry RB, Uhles ML, Abaluck BK, Winslow DH, Schweitzer PK, Gaskins RA, Jr., et al. NightBalance Sleep Position Treatment Device Versus Auto-Adjusting Positive Airway Pressure for Treatment of Positional Obstructive Sleep Apnea. J Clin Sleep Med. 2019;15(7):947-56.

Dieltjens M, Vroegop AV, Verbruggen AE, Wouters K, Willemen M, De Backer WA,Verbraecken JA, Van de Heyning PH, Braem MJ, de Vries N, Vanderveken OM. A promising concept of combination therapy for positional obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2015 May;19(2):637-44. doi: 10.1007/s11325-014-1068-8.

Eijsvogel MM, Ubbink R, Dekker J, Oppersma E, de Jongh FH, van der Palen J, Brusse-Keizer MG. Sleep position trainer versus tennis ball technique in positional obstructive sleep apnea syndrome. J Clin Sleep Med. 2015 Jan 15;11(2):139-47. doi: 10.5664/jcsm.4460.

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

Jackson M, Collins A, Berlowitz D, Howard M, O'Donoghue F, Barnes M. Efficacy of sleep position modification to treat positional obstructive sleep apnea. Sleep Medicine 16 (2015) 545–552

Laub RR, Tonnesen P, Jennum PJ. A Sleep Position Trainer for positional sleep apnea: a randomized, controlled trial. J Sleep Res. (2017) 26, 641–65

de Ruiter MHT, Benoist LBL, de Vries N, de Lange J. Durability of treatment effects of the Sleep Position Trainer versus oral appliance therapy in positional OSA: 12-month follow-up of a randomized controlled trial. Sleep Breath (2018) 22:441–450, DOI 10.1007/s11325-017-1568-4

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

Srijithesh PR, Aghoram R, Goel A, Dhanya J. Positional therapy for obstructive sleep apnoea. Cochrane Database Syst Rev. 2019;5:CD010990.

5.20.10 Chirurgische Therapieverfahren

Empfehlungen

Geprüft und belassen:

- Operationen zur Verbesserung der Nasenatmung sollten bei behinderter Nasenatmung und daraus resultierender CPAP-Intoleranz erwogen werden (Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad B).
- Bei entsprechendem anatomischen Befund mit kleinem Unterkiefer und engem Gesichtsschädelaufbau 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 (Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad A).

Modifiziert:

- Bei einer durch eine Tonsillenhyperplasie verursachten klinisch vermuteten oropharyngealen Obstruktion soll eine Tonsillektomie mit Uvulopalatopharyngoplastik erwogen werden, insbesondere dann, wenn eine andere Therapie (CPAP, MAD) nicht möglich ist bzw. diese nicht ausreichend toleriert wird (Evidenzlevel 1a, Empfehlungsgrad A).
- Neurostimulationsverfahren des N. hypoglossus sollten bei Patienten mit CPAP-Unverträglichkeit bzw. -ineffektivität mit einem AHI 15–65/h und einem BMI bis 35 kg/m2 sowie bei fehlenden anatomischen Auffälligkeiten und mittel- bis schwergradiger OSA erwogen werden (Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad B)

Die Empfehlungen zu den chirurgischen Therapieverfahren wurden mit starkem Konsens angenommen (Empfehlung zur Tonsillektomie/UPPP mit 11/12, restliche Empfehlungen mit 13/13).

Hintergrundinformationen:

Werden chirurgische Verfahren bei OSA-Patienten angewendet, so erfordern diese eine vorherige schlafmedizinische Diagnostik. Die Prädiktoren für einen Operationserfolg und damit die Selektionskriterien für die Wahl der geeigneten chirurgischen Therapie bei OSA-Patienten müssen für jede Intervention separat herausgearbeitet werden. Sie unterscheiden sich zum Teil erheblich und sind nicht für alle Operationen vorhanden**. Insbesondere die Adipositas ist ein negativer Prädiktor**, jedoch mit unterschiedlichen und zum Teil noch unbekannten Schwellenwerten je nach Intervention.

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 (Li2011). Da die zugrundeliegenden Studien an Patienten mit bestehender Nasenatmungsbehinderung – also einer **bestehenden rhinologischen Indikation** – durchgeführt wurden, sind operative Verfahren zur Verbesserung der Nasenatmung auf dieses Kollektiv beschränkt.

Tonsillektomie, Uvulopalatopharyngoplastik und deren Modifikationen

In zwei randomisierten Studien wurde die Kombination von Tonsillektomie und Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) in Patientengruppen untersucht, die ausschließlich oder überwiegend einengende Tonsillen aufwiesen. In diesen Gruppen war die Operation dem alleinigen Abwarten über 6 Monate in Bezug auf die Reduktion der respiratorischen Ereignisse hochsignifikant überlegen. So zeigte sich eine Reduktion des AHI von 60% versus 11% sowie ein Therapieerfolg (Reduktion des AHI > 50 % auf einen AHI < 20) in 59% vs.6 % (Browald2013) bzw. eine Reduktion des AHI von 35,7±19,4 auf 28,6±19,3 in der Kontrollgruppe und 33,7±14,5 auf 15,4±14,1 in der OP-Gruppe (Sommer2016). Dementsprechend konnte auch ein systematisches Review dieser Studien eine **signifikante Überlegenheit der Tonsillektomie mit UPPP in Bezug auf AHI, Schnarchen, und Tagesschläfrigkeit gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe** bei Patienten mit klinisch diagnostizierter isolierter oropharyngealer Obstruktion zeigen (Stuck2018).

[…]

Ob die initiale Wirkung der operativen Maßnahme über die Zeit abnimmt, ist aufgrund inkonsistenter Daten noch Gegenstand der Diskussion (Browaldh2011, Walker-Engström2002). Die Ergebnisse von 24 Monatsdaten jüngeren Datums sprechen jedoch im Gegensatz zu älteren Daten - zumindest im Fall der TE-UPPP - gegen eine Abschwächung des Effekts mit der Zeit (Browaldh2018).

Anhaltende Nebenwirkungen wie z. B. Veränderungen der Stimme, Fremdkörpergefühl oder Schluckbeschwerden sind in Abhängigkeit vom Operationsverfahren möglich, jedoch selten (Stuck2018, Caples2010). Die Tonsillektomie und Uvulopalatopharyngoplastik wird in entsprechenden Übersichtsarbeiten Patienten mit leicht- bis mittelgradiger OSA,

insbesondere **bei Unverträglichkeit der CPAP-Therapie**, bei geeigneter Anatomie (Tonsillenhyperplasie mit klinisch vermuteter oropharyngealer Obstruktion) entsprechend empfohlen, da sie einer „nicht-Therapie“ bei vertretbaren Nebenwirkungen überlegen ist (Camacho2016). **Ob die UPPP gegenüber der alleinigen TE einen Vorteil bietet, kann anhand der aktuell verfügbaren Studienlage nicht definiert werden.**

Obere Atemwegsstimulation (Stimulation des Nervus hypoglossus)

Die Stimulation des Nervus hypoglossus (HS) zur Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) hat in den letzten Jahren einen festen Stellenwert erhalten. […] Aktuell gibt es unterschiedliche Verfahren zur Stimulation des N. hypoglossus, die aufgrund Ihrer klinischen Ergebnisse auch unterschiedlich betrachtet werden müssen (Heiser 2019, Costantino 2019). Zum Verfahren der atmungsgesteuerten selektiven Stimulation des N. hypoglossus existiert die größte Evidenz. Es liegen umfangreiche klinische Daten sowohl aus einer kontrollierten Multi-Center-Studie mit randomisiertem Therapieentzug und einem Nachsorgezeitraum von 5 Jahren als auch aus weiteren kontrollierten Studien sowie der Routineversorgung vor (Strollo2014, Strollo2015, Woodson2016, Woodson2018, Woodson2014). **In allen Studien zeigt sich unter der atmungssynchronen Stimulation des N. hypoglossus anhaltende Effekte in der Reduktion der respiratorischen Ereignisse bei mittel- bis schwergradiger OSA** bei einer hohen Nutzung, der zu einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. Patientenalter und Voroperationen am oberen Atemweg beeinflussen die Wirksamkeit des Verfahrens nicht. Die Morbidität des Verfahrens ist als gering zu bezeichnen (Heiser2019). In den ersten klinischen Studien lag die Rate der Revisionsoperationen bei 6% über einen Zeitraum von 5 Jahren (Strolle2014, Costantino 2019) und konnte nach den Angaben der anschließenden umfangreichen Registerstudie (ADHERE-Register) auf 1% reduziert werden (Heiser2019).

Die atmungsgesteuerte Stimulation ist nur bei Patienten ohne Tonsillenhypertrophie und mittel- bis schwergradiger OSA sinnvoll. Da sich aus vorangegangenen Untersuchungen ergab, dass ein vollständiger konzentrischer Kollaps auf Weichgaumenebene in der Schlafendoskopie mit einem wesentlich höheren Nichtansprechen einherging, muss dieser präoperativ ausgeschlossen werden (Vanderveken2013). Zudem zeigte sich bereits in frühen Untersuchungen, dass ein Ansprechen auf die Therapie abgängig vom BMI und der Höhe des Apnoe Hypopnoe Index (AHI) war. Zwar schloss die STAR-Studie primär Patienten mit einem BMI < 32 kg/m2 und einen AHI zwischen 20 und 50/h ein, Ergebnisse von Kohortenstudien und der internationalen Registerstudie (ADHERE) legen jedoch nahe, dass die Indikationskriterien weiter gefasst werden können (BMI 35 kg/m² statt 32 und AHI zwischen 15 und 65/h statt 20 und 50/h) (Strollo2014, Heiser 2017, Steffen 2018, Heiser2019, Steffen 2019).

Die kontinuierliche atmungsunabhängige Stimulation des N. hypoglossus besteht hauptsächlich in der Stabilisierung des oberen Atemwegs und im Gegensatz zur atmungsgesteuerten selektiven Stimulation eher nicht in der aktiven Öffnung (Friedman2016, Costantino 2019). Die kontinuierliche atmungsunabhängige Stimulation kann bei Patienten mit einem AHI 20 – 65/h und einem BMI bis 35 kg/m2 und auch bei Patienten mit konzentrischem Kollaps der oberen Atemwege in Erwägung gezogen werden.

Eine Erfolgsrate nach den Sher-Kriterien (≥50% AHI-Reduktion und AHI <20/h unter Therapie) konnte nach 12 Monaten bei den einzelnen Systemen bei 72% der 211 Patienten mit der atmungsgesteuerten selektiven Stimulation des N. hypoglossus und bei 77% der 13 Patienten mit der kontinuierlichen atmungsunabhängigen Stimulation des N. hypoglossus erreicht werden (Costantino2019). Randomisierte Vergleichsstudien zwischen den einzelnen Stimulationsverfahren oder mit anderen Therapien (z.B. MAD) gibt es bislang nicht (Costantino2019).

Osteotomien

Osteotomien zur Vorverlagerung von Ober- und Unterkiefer (maxillo-mandibuläres Advancement) vergrößern den pharyngealen Atemweg und erhöhen dadurch den pharyngealen Muskeltonus. […] Sie können bei angeborenen Fehlbildungen (u. a. Pierre-Robin-Sequenz, Crouzon-Syndrom, Apert-Syndrom) oder bei anatomischen Besonderheiten der oberen Atemwege wie Mikrogenie (kleinem Unterkiefer), mandibulärer Retrognathie (Rücklage des Unterkiefers in Relation zur vorderen Schädelbasis) und dem damit verbundenen engen sagittalen Gesichtsschädelaufbau, jedoch auch bei normognathen Patienten eine hocheffektive Therapie der OSA darstellen. […] In einer Metaanalyse mit 627 Patienten wird eine **substantielle Besserung des AHI** um 86% angegeben, ein AHI < 5 wird in 43,2 % erreicht (Holty2010). Der Therapieeffekt war in den Serien mit Langzeitdaten nach mehr als 2 Jahren unverändert vorhanden. Sowohl in Kohortenstudien als auch in einer randomisierten Studie zeigte sich **kein Unterschied in der Wirksamkeit im Vergleich zur Ventilationstherapie** (Pirklbauer2011, Vicini2010). In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2015 zeigt sich zusammengefasst eine Reduktion des AHI um 47,8/h (±4,7) (Zaghi2015). Der präoperative ESS von 13,5 (±2,8) konnte auf einen postoperativen Wert von 3,2 (±3,2) reduziert werden (minimale Nachsorgezeit im Median 6 Monate, Range 2-6 Monate). An unerwünschten Wirkungen werden häufig transiente Parästhesien (Sensibilitätsveränderungen) des 2. und/oder 3. Trigeminusastes angegeben (Holty2010), die nach 12 Monaten aber noch bei 14 % der Patienten nachzuweisen sind. Ästhetischen Auswirkungen werden von mehr als 90 % der Patienten als positiv oder neutral eingestuft (Pirklbauer2011).

Weitere chirurgische Verfahren

Die R**adiofrequenzablation (RFTA) und die Weichgaumenimplantate als minimalinvasive Operationen sind verträglicher als die resektiven Eingriffe, scheinen in der Wirkung diesen jedoch deutlich unterlegen** (Amali2017,

Choi2013, Farrar2008). Mit der RFTA ist bisher eine nur 31%ige und nur kurzzeitige Reduktion der Schläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) nachgewiesen (Farrar2008). So konnte in einer Placebo-kontrollierten Studie durch eine einmalige Behandlung kein Effekt bei OSA nachgewiesen werden (Bäck2009). Für die Zungengrund-RFTA fehlt bisher der gesicherte Nachweis einer Wirkung, von Einzelstudien abgesehen (Woodson2003). Die Radiofrequenzchirurgie des Weichgaumens scheint zumindest bei OSA-Patienten keinen Effekt auf den AHI, die Tagesschläfrigkeit und das subjektive Schnarchen zu haben (Holmlund2014).Für die Weichgaumenimplantate ist eine geringe bis moderate Wirksamkeit für die Reduktion des Schnarchens und der OSA mit hoher Evidenz nachgewiesen, wobei von nahezu 10 % der Patienten über eine Extrusion berichtet wurde (Choi2013, Maurer2012).

Die **sog. Multilevelchirurgie wird derzeit vielfach propagiert, jedoch fehlen hier durch kontrollierte Studien gesicherte Daten zum Nachweis des Erfolges**, wenn auch eine in allen Fallserien relativ konstante Ansprechrate von 50–70 % (im gewichteten Mittel 66,4 %) berichtet wird (lin2008). Die Ansprechraten unterscheiden sich nicht, wenn für den retrolingualen Eingriff die Zungensuspension anstatt der am häufigsten verwendeten Verfahren Genioglossus-Advancement ohne bzw. mit Hyoidsuspension eingesetzt wird (Handler2014). In einer weiteren Untersuchung ergab sich auch kein Unterschied zwischen einer Entfernung der Zungengrundtonsille (mittels CO2-Laser) und einer Hyoidsuspension in Kombination mit einer Radiofrequenztherapie des Zungengrundes (Verse2015). Babadamez et al. (Babadamez2011) konnten in einer randomisierten Studie keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen drei verschiedenen Zungengrundresektionen jeweils in Kombination mit einer UPPP darstellen (Babadamez2011). Über einen Zeitraum von 5 Jahren kann die Ansprechrate abnehmen (Hon2012).

Das bereits in der vorangegangenen Version dieser Leitlinie dargestellte niedrige Evidenzniveau der Hyoidsuspension, der Midline-Glossektomie (kalte Chirurgie, Laser, Roboter-assistiert) und der Lingualplastik hat sich während des nun untersuchten Zeitraumes nicht verändert (Friedman2012, Won2008). Für folgende Therapieverfahren liegt keine ausreichende Evidenz vor: laserassistierte Weichgaumenchirurgie, Uvulakappung, „cautery-assisted palatal stiffening operation“, „injection snoreplasty“, Radiofrequenzchirurgie der Tonsillen, „transpalatal advancement pharyngoplasty“ und das isolierte Genioglossus-Advancement.

Referenzen:

Amali A, Motiee-Langroudi M, Saedi B, Rahavi-Ezabadi S, Karimian A, Amirzargar B. A Comparison of Uvulopalatopharyngoplasty and Modified Radiofrequency Tissue Ablation in Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Clinical Trial. J Clin Sleep Med. 2017 Sep 15;13(9):1089-1096. doi: 10.5664/jcsm.6730. PMID: 28760194

Bäck et al. 2009 (Review): zugehörige Referenz im Literaturverzeichnis nicht identifiziert.

Bäck LJ, Liukko T, Rantanen I, Peltola JS et al (2009) Radiofrequency surgery of the soft palate in the treatment of mild obstructive sleep apnea is not effective as a single-stage procedure: a randomized single-blinded placebo-controlled trial. Laryngoscope 119:1621–1627

Babademez MA, Yorubulut M, Yurekli MF et al (2011) Comparison of minimally invasive techniques in tongue base surgery in patients with obstructive sleep apnea. Otolaryngol Head Neck Surg 145(5):858–864

Browaldh N, Nerfeldt P, Lysdahl M et al (2013) SKUP3 randomised controlled trial: polysomnographic results after uvulopalatopharyngoplasty in selected patients with obstructive sleep apnoea. Thorax 68:846–853

Browaldh N, Bring J, Friberg D. SKUP(3) RCT; continuous study: Changes in sleepiness and quality of life after modified UPPP. Laryngoscope. 2016 Jun;126(6):1484-91. doi: 10.1002/lary.25642. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26404729

Camacho M, Certal V, Brietzke SE et al (2014) Tracheostomy as treatment for adult obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. Laryngoscope 124(3):803–811

Camacho M, Teixeira J, Abdullatif J, Acevedo JL, Certal V, Capasso R, Powell NB. Maxillomandibular advancement and tracheostomy for morbidly obese obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. Otolaryngology – Head and Neck Surgery 2015;152(4):619-30

Camacho M, Li D, Kawai M, Zaghi S, Teixeira J, Senchak AJ, Brietzke SE, Frasier S, Certal V. Tonsillectomy for adult obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2016 Sep;126(9):2176-86. doi: 10.1002/lary.25931. Epub 2016 Mar 22. Review. PMID: 27005314

Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR (2010) Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. Sleep 33(10):1396–1407

Choi JH, Kim SN, Choo JH et al (2013) Efficacy of the pillar implant in the treatment of snoring and mild-to-moderate obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Laryngoscope 123:269–276

Constantino A, Rinaldi V, Moffa A, Luccarelli V, Bressi F, Cassano M, Casale M, Baptista P. Hypoglossal nerve stimulation long-term clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. Sleep and Breathing 2019 [Epub ahead of print]

Farrar J, Ryan J, Oliver E et al (2008) Radiofrequency ablation for the treatment of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Laryngoscope 118:1878–1883

Fehrm J, Friberg D, Bring J, Browaldh N. Blood pressure after modified uvulopalatopharyngoplasty: results from the SKUP3 randomized controlled trial. Sleep Med. 2017 Jun;34:156-161. doi: 10.1016/j.sleep.2017.02.030. Epub 2017 Apr 4.PMID: 28522085

Franklin KA, Anttila H, Axelsson S et al (2009) Effects and side-effects of surgery for snoring and obstructive sleep apnea – a systematic review. Sleep 32(1):27–36

Handler E, Hamans E, Goldberg AN et al (2014) Tongue suspension: an evidence-based review and comparison to hypopharyngeal surgery for OSA. Laryngoscope 124:329–336

Holmlund T, Levring-Jäghagen E, Franklin KA, Lindkvist M, Berggren D. Effects of Radiofrequency versus sham surgery of the soft palate on daytime sleepiness. Laryngoscope. 2014 Oct;124(10):2422-6. doi: 10.1002/lary.24580. Epub 2014 Aug 6. PMID: 24390800

Holty JE, Guilleminault C (2010) Maxillomandibular advancement for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev 14(5):287–297

Joar S, Danielle F, Johan B, Arne L, Roberta N, Nanna B. Sleep Quality After Modified Uvulopalatopharyngoplasty: Results From the SKUP3 Randomized Controlled Trial. Sleep. 2018 Jan 1;41(1). doi: 10.1093/sleep/zsx180. PMID: 29099950
Li HY, Wang PC, Chen YP et al (2011) Critical appraisal and meta-analysis of nasal surgery for obstructive sleep apnea. Am J Rhinol 25:45–49
Lin CC, Wang YP, Lee KS et al (2014) Effect of uvulopalatopharyngoplasty on leptin and endothelial function in sleep apnea. Ann Otol Rhinol Laryngol 123(1):40–46
Lin HC, Friedman M, Chang HW et al (2008) The efficacy of multilevel surgery of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. Laryngoscope 118:902–908
Marklund M, Verbraecken J, Randerath W (2012) Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea: mandibular advancement device therapy. Eur Respir J 39(5):1241–1247
Maurer JT, Sommer JU, Hein G et al (2012) Palatal implants in the treatment of obstructive sleep apnea: a randomised, placebo-controlled single-centre trial. Eur Arch Otorhinolaryngol 269:1851–1856
Murphey AW, Kandl JA, Nguyen SA, Weber AC, Gillespie MB. The effect of glossectomy for obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. Otolaryngology – Head and Neck Surgery 2015;153(3):334-42
Noller MW, Guilleminault C, Gouveia CJ, Mack D, Vivian C, Abdullatif J, Mangili S, Liu SY, Zaghi S, Camacho M. Mandibular advancement for adult obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. Journal of cranio-maxillo-facial surgery
Pang KP, Pang EB, Pang KA, Rotenberg B. Anterior palatoplasty in the treatment of obstructive sleep apnoea - a systemic review. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2018 Feb;38(1):1-6. doi: 10.14639/0392-100X-1641. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29087404
Pang KP, Pang EB, Win MT, Pang KA, Woodson BT. Expansion sphincter pharyngoplasty for the treatment of OSA: a systemic review and meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016 Sep;273(9):2329-33. doi: 10.1007/s00405-015-3831-2. Epub 2015 Nov 5. Review. PMID: 26541714
Pirklbauer K, Russmueller G, Stiebellehner L et al (2011) Maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review. J Oral Maxillofac Surg 69(6):e165–76
Samutsakorn P, Hirunwiwatkul P, Chaitusaney B, Charakorn N. Lingual tonsillectomy with palatal surgery for the treatment of obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. European archives of oto-rhino-laryngology 2018;275(4):1005-13
Sommer JU, Heiser C, Gahleitner C, Herr RM, Hörmann K, Maurer JT, Stuck BA. Tonsillectomy with Uvulopalatopharyngoplasty in Obstructive Sleep Apnea. Dtsch Arztebl Int. 2016 Jan 11;113(1-02):1-8. doi: 10.3238/arztebl.2016.0001. PMID: 26931522
Strollo PJ Jr, Gillespie MB, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Hanson RD, Padhya TA, Steward DL, Woodson BT, Verbraecken J, Vanderveken OM, Goetting MG, Feldman N, Chabolle F, Badr MS, Randerath W, Strohl KP; Stimulation Therapy for Apnea Reduction (STAR) Trial GroupUpper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Durability of the Treatment Effect at 18 Months. Sleep. 2015 Oct 1;38(10):1593-8
Stuck BA, Ravesloot MJL, Eschenhagen T, de Vet HCW, Sommer JU. Uvulopalatopharyngoplasty with or without tonsillectomy in the treatment of adult obstructive sleep apnea - A systematic review. Sleep Med. 2018 Oct;50:152-165. doi: 10.1016/j.sleep.2018.05.004. Epub 2018 May 12. Review. PMID: 30056286
Sundaram S, Bridgeman S, Lim J (2005) Surgery for obstructive sleep apnoea. Cochrane Database Syst Rev 19(4):CD001001
Vicini C, Dallan I, Campanini A et al (2010) Surgery vs ventilation in adult severe obstructive sleep apnea syndrome. Am J Otolaryngol 31(1):14–20
Volner K, Dunn B, Chang ET, Song SA, Liu SY, Brietzke SE, O´Connor P, Camacho M. Transpalatal advancement pharyngoplasty for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. European archives of oto-rhino-laryngology 2017;274(3):1197-1203
Wu J, Zhao G, Li Y, Zang H, Wang T, Wang D, Han D. Apnea-hypopnea index decreased significantly after nasal surgery for obstructive sleep apnea: A meta-analysis. Medicine 2017;96(5):e6008
Zaghi S, Holty JC, Certal V, Abdullatif J, Guilleminault C, Powell NB, Riley RW,Camacho M. Maxillomandibular Advancement for Treatment of Obstructive Sleep Apnea: AMeta-analysis. JAMA otolaryngology – head and neck surgery 2016;142(1):58-66

The Management of Chronic Insomnia Disorder and Obstructive Sleep Apnea Work Group, 2019 [1].

VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Insomnia Disorder and Obstructive Sleep Apnea.

Siehe auch Mysliwiec V et al., 2020 [6].

Zielsetzung/Fragestellung

„An effort to create the Chronic Insomnia Disorder and OSA CPG was initiated in 2018. The Chronic Insomnia Disorder and OSA CPG includes objective, evidence-based information on the management of selected sleep disorders (chronic insomnia disorder and OSA). It is intended to assist healthcare providers in all aspects of patient care, including, but not limited to, screening, assessment, treatment, and follow-up. The system-wide goal of evidence-based guidelines is to improve patient health and well-being by guiding health providers who are taking

care of patients with chronic insomnia disorder and/or OSA along management pathways that are supported by evidence".

"[…] the patient population of interest for this CPG is adults with OSA and/or insomnia who are eligible for care in the VA and DoD healthcare delivery systems".

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium durch Beteiligung aller Interessengruppen; Patientenperspektive durch Fokusgruppen erfasst;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Keine formalen Konsensusprozesse durchgeführt, externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Unklar, wie Aktualität der Leitlinie gesichert wird.

Recherche/Suchzeitraum:

Table A-3. Bibliographic Database Information

Name	Date Limits	Platform/Provider
Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)	January 1, 2008 to May 15, 2018	Wiley
Database of Abstracts of Reviews of Effects	January 1, 2008 to May 15, 2018	Wiley
EMBASE (Excerpta Medica)	January 1, 2008 to May 15, 2018	Elsevier
MEDLINE	January 1, 2008 to May 15, 2018	OvidSP
PsycINFO	January 1, 2008 to May 15, 2018	OvidSP
PubMed (In-process and Publisher records)	January 1, 2008 to May 15, 2018	National Library of Medicine

LoE

Confidence in the quality of the evidence	• Is there high or moderate quality evidence that answers this question? • What is the overall certainty of this evidence?	• High • Moderate • Low • Very low

- The outcomes judged to be critical were used to determine the overall quality of evidence. Per GRADE, if the quality of evidence differs across the critical outcomes, the lowest quality of evidence for any of the relevant critical outcomes determines the overall quality of the evidence for a recommendation; the overall confidence cannot be higher than the lowest confidence in effect estimates for any outcome that is determined to be critical for clinical decision making.

GoR

- Strong For (or "We recommend offering this option ...")
- Weak For (or "We suggest offering this option ...")
- No recommendation for or against (or "There is insufficient evidence ...")

- Weak Against (or “We suggest not offering this option ...”)
- Strong Against (or “We recommend against offering this option ...”)

Note that weak (For or Against) recommendations may also be termed “Conditional,” “Discretionary,” or “Qualified.”

Table A-5. Recommendation Categories and Definitions

Evidence Reviewed*	Recommendation Category*	Definition*
Reviewed	New-added	New recommendation following review of the evidence
	New-replaced	Recommendation from the previous CPG that has been carried forward to the updated CPG and has been changed following review of the evidence
	Not changed	Recommendation from the previous CPG that has been carried forward to the updated CPG where the evidence has been reviewed but the recommendation is not changed
	Amended	Recommendation from the previous CPG that has been carried forward to the updated CPG where the evidence has been reviewed and a minor amendment has been made
	Deleted	Recommendation from the previous CPG that has been removed based on review of the evidence
Not reviewed	Not changed	Recommendation from the previous CPG that has been carried forward to the updated CPG, but for which the evidence has not been reviewed
	Amended	Recommendation from the previous CPG that has been carried forward to the updated CPG where the evidence has not been reviewed and a minor amendment has been made
	Deleted	Recommendation from the previous CPG that has been removed because it was deemed out of scope for the updated CPG

*Adapted from the NICE guideline manual (2012) [206] and Garcia et al. (2014) [207]

Abbreviation: CPG: clinical practice guideline

Empfehlungen

Treatment and Management of Obstructive Sleep Apnea

Treatment and Ma		11.	In appropriate patients with mild to moderate obstructive sleep apnea (apnea-hypopnea index <30 per hour), we suggest offering mandibular advancement devices, fabricated by a qualified dental provider, as an alternative to positive airway pressure therapy.	Weak for	Reviewed, New-added
		12.	Among patients with anatomical nasal obstruction as a barrier to positive airway pressure use, we suggest evaluation for nasal surgery.	Weak for	Reviewed, New-added

Topic	Sub-topic	#	Recommendation	Strength[a]	Category[b]
Treatment and Management of Obstructive Sleep Apnea (cont.)		13.	For patients with obstructive sleep apnea with an apnea-hypopnea index of 15 – 65 per hour and a body mass index <32 kg/m^2 who cannot adhere to positive airway pressure therapy, we suggest evaluation for surgical treatment with hypoglossal nerve stimulation therapy.	Weak for	Reviewed, New-added
		14.	For patients with severe obstructive sleep apnea who cannot tolerate or are not appropriate candidates for other recommended therapies, we suggest evaluation for alternative treatment with maxillomandibular advancement surgery.	Weak for	Reviewed, New-added
		15.	For patients with obstructive sleep apnea who cannot tolerate or who have declined all other recommended treatments, we suggest offering alternative/salvage therapies.	Weak for	Reviewed, New-added
		16.	We suggest against oxygen therapy as a standalone treatment for patients with obstructive sleep apnea who cannot tolerate other recommended therapies.	Weak against	Reviewed, New-added
		17.	For patients without nasal congestion, we suggest against the routine use of topical nasal steroids for the sole purpose of improving positive airway pressure adherence.	Weak against	Reviewed, New-added
		18.	Due to the lack of clinically significant benefit, we cannot recommend for or against: • auto-titrating positive airway pressure when compared to fixed positive airway pressure, or • the use of flexible pressure delivery (e.g., C-Flex®, expiratory pressure relief) to improve positive airway pressure adherence.	Neither for nor against	Reviewed, New-added

Discussion on Recommendation 11.

The Work Group specifically reviewed a number of studies comparing PAP and MAD therapy. [34,96-99] Although all studies concluded that PAP therapy was superior in AHI reduction, none of these studies found a significant difference in improvement of daytime sleepiness, cognitive function, vigilance, hypertension, or quality of life measures. One randomized cross-over trial of Veterans diagnosed with OSA and PTSD reported significantly higher patient preference for and adherence to MAD over PAP therapy.[34] In this study, there was an equivalent amelioration of PTSD severity and sleep-related quality of life improvement. Thus, while MAD may not be as efficacious in reducing the AHI as PAP therapy, the increased usage of MAD, due in part to patient preference and acceptance, can result in more effective treatment.

There is a balance of potential risks and benefits with MAD therapy for treatment of mild-to-moderate OSA as opposed to treatment with PAP therapy. In determining if MAD therapy is appropriate for a patient with OSA, the presence or absence of comorbid diseases and patient preferences should be considered. In patients with bruxism, MAD therapy can manage both disorders. Further, if a patients' profession or lifestyle requires frequent travel or limited access to electricity, MAD therapy may be preferred. Also, MAD is intra-oral, as opposed to PAP which requires an interface (i.e., mask), and patient preference should be accounted for. Conversely, patients with significant cardiovascular or pulmonary disorders, an unstable dentition, or those who are morbidly obese may have relative contraindications to MAD and thus are better suited

for PAP therapy. Another indication for MAD is in combination with PAP therapy if mask leakage or excessive PAP pressures are given as reasons for poor PAP adherence. [34]

The Work Group's confidence in the quality of the evidence for this recommendation is low due to the relative lack of RCTs with an adequate sample size, proper blinding, objective measurements, and mitigated risk of bias.[34,96-99]

34.El-Solh AA, Homish GG, Ditursi G, et al. A randomized crossover trial evaluating continuous positive airway pressure versus mandibular advancement device on health outcomes in Veterans with posttraumatic stress disorder. J Clin Sleep Med. Nov 2017;13(11):1327-1335. PMID: 29065960.
96.Schwartz M, Acosta L, Hung YL, Padilla M, Enciso R. Effects of CPAP and mandibular advancement device treatment in obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis. Sleep Breath. Sep 2018;22(3):555-568. PMID: 29129030.
97. Banhiran W, Assanasen P, Nopmaneejumrudlers C, et al. Adjustable thermoplastic oral appliance versus positive airway pressure for obstructive sleep apnea. Laryngoscope. Feb 2018;128(2):516-522. PMID: 28714534.
98.Nikolopoulou M, Byraki A, Ahlberg J, et al. Oral appliance therapy versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome: A randomised, placebo-controlled trial on self-reported symptoms of common sleep disorders and sleep-related problems. J Oral Rehabil. Jun 2017;44(6):452-460. PMID: 28294380.
99.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. Aug 2018;40:55-68. PMID: 29195726.

Discussion on Recommendation 13.

An SR by Kompelli et al. (2018) found statistically and clinically significant benefits in both objective (AHI and oxygen desaturation index [ODI]) management of OSA and subjective (ESS and FOSQ) improvement of daytime sleepiness and quality of life measures. [107] In the longest prospective cohort trial completed to date, a mean AHI reduction from 32 per hour to 12.4 per hour was demonstrated five years after device implantation, with 71 of the original 126 patients completing the follow-up PSG at five years. [108] The Work Group acknowledged that this therapy does involve surgical intervention and the use of an implanted medical device. However, the published rates of adverse events from the surgical implantation and device use are low. [108] Given the demonstrated benefit for these patients who are unable to use PAP therapy, the benefits of this therapy were deemed to outweigh the harms.

While the available evidence supporting the treatment of OSA with HGNS therapy is consistent, there is known variability in provider and patient preferences regarding surgery and implantable devices. This variability can be based on a patient's or a provider's prior experiences with surgery. The other implication that needs to be considered is the resource utilization for this treatment; specifically, the cost of surgery and the device, as well as the need for a specially trained surgeon. Furthermore, this therapy has mostly been tested in a specific population of patients based on strict exclusion criteria for AHI (recommended for AHI between 15 – 65 events per hour), BMI (most rigorously tested for BMI <32 kg/m2), and pattern of pharyngeal collapse during sleep endoscopy. In addition, not every patient is a good surgical candidate based on comorbid conditions and general health status and the consideration of this device and compatibility with magnetic resonance imaging (MRI) should be accounted for. The combination of these many factors can limit the utility of this treatment.

The Work Group's confidence in the quality of the evidence for this recommendation is low.[107,108] This is primarily because the individual studies are all either retrospective or prospective cohort studies with a small number of subjects that lack reporting on confounding variables. However, as the evidence was consistent in showing benefit, and the known risk of adverse events is low, the benefits were deemed to outweigh the risks for this treatment. Patient values and preferences regarding this treatment were considered to be somewhat varied. Thus, the Work Group decided upon a "Weak for" recommendation.

107.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 Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery. Sep 2018;5(1):41-48.

108.Woodson BT, Strohl KP, Soose RJ, et al. Upper airway stimulation for obstructive sleep apnea: 5-year outcomes. Otolaryngol Head Neck Surg. Jul 2018;159(1):194-202. PMID: 29582703.

Discussion on Recommendation 14.

The literature base regarding MMA surgery for OSA supported statistically significant improvements in several critical outcomes, including AHI, ESS scores, and FOSQ scores.[109-117] An SR including 234 patients found a mean reduction in AHI of 87% with MMA surgery in patients with a baseline mean AHI of 54 events per hour.[109] ESS score improvement was also significant, from a preoperative mean of 17.8 to 4.7 postoperatively.

Limited information was available on adverse events, although 1 – 2% of patients experience life-threatening complications.[109] The Work Group acknowledged that this therapy does involve an invasive surgical intervention that has inherent intraoperative risks as well as postoperative risks, including paresthesia, dysesthesia, infection, unaesthetic result, or failure of bones to fuse. However, the published rates of adverse events from orthognathic surgery are low. Given the demonstrated benefit for thesepatients who are unable to use PAP therapy, the benefits of MMA surgery were deemed to slightly outweigh the potential harms.

While the available evidence supporting the treatment of OSA with MMA surgery is consistent regarding improvement in critical outcomes, some variability is expected in provider and patient preferences regarding this extensive surgical procedure. This variability can be based on a patient's or a provider's experience with surgery. Other implications that need to be considered are the resources required for this treatment, specifically the cost of surgery and the need for a specially trained surgeon. Furthermore, this surgical treatment has inherent exclusion criteria based on patient factors such as age, comorbid conditions, status of dentition, and facial anatomy. The combination of these many factors can limit the utility of this treatment.

The Work Group's confidence in the quality of the evidence for this recommendation is very low.[109-117] The Work Group's confidence in the quality of the evidence for this recommendation is very low.[109-117] This is because the individual studies are all either retrospective or prospective cohort studies with a small number of subjects and a lack of reporting on confounding variables. Also, due to limitations in study design for surgical intervention, there is no comparator group such as placebo or usual care. Patient values and preferences regarding this treatment were considered to be somewhat varied. As the evidence was consistent in showing benefit, and the benefits were deemed to slightly outweigh the risks for this treatment, the Work Group decided upon a "Weak for" recommendation.

109.Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, et al. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: A systematic review and meta-analysis. Sleep. Oct 2010;33(10):1396-1407. PMID: 21061863.
110.Boyd SB, Chigurupati R, Cillo JE, Jr., et al. Maxillomandibular advancement improves multiple health- related and functional outcomes in patients with obstructive sleep apnea: A multicenter study. J Oral Maxillofac Surg. Feb 2019;77(2):352-370. PMID: 30081009.
111.Vigneron A, Tamisier R, Orset E, Pepin JL, Bettega G. Maxillomandibular advancement for obstructive sleep apnea syndrome treatment: Long-term results. J Craniomaxillofac Surg. Feb 2017;45(2):183-191. PMID: 28062177.
112.Goodday RH, Bourque SE, Edwards PB. Objective and subjective outcomes following maxillomandibular advancement surgery for treatment of patients with extremely severe obstructive sleep apnea (Apnea-Hypopnea Index >100). J Oral Maxillofac Surg. Mar 2016;74(3):583-589. PMID: 26272004.
113.Boyd SB, Walters AS, Waite P, Harding SM, Song Y. Long-term effectiveness and safety of maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. Jul 2015;11(7):699-708. PMID: 25766718.
114.Islam S, Uwadiae N, Ormiston IW. Orthognathic surgery in the management of obstructive sleep apnoea: Experience from maxillofacial surgery unit in the United Kingdom. Br J Oral Maxillofac Surg. Jul 2014;52(6):496-500. PMID: 24793413.
115.Goodday R, Bourque S. Subjective outcomes of maxillomandibular advancement surgery for treatment of obstructive sleep apnea syndrome. J Oral Maxillofac Surg. Feb 2012;70(2):417-420. PMID: 21757276.
116.Serra MM, Greenburg D, Barnwell M, Fallah D, Keith K, Mysliwiec V. Maxillomandibular advancement as surgical treatment for obstructive sleep apnea in Active Duty military personnel: A retrospective cohort. Mil Med. Nov 2012;177(11):1387-1392. PMID: 23198518.

117.Boyd SB, Walters AS, Song Y, Wang L. Comparative effectiveness of maxillomandibular advancement and uvulopalatopharyngoplasty for the treatment of moderate to severe obstructive sleep apnea. J Oral Maxillofac Surg. Apr 2013;71(4):743-751. PMID: 23219145.

Discussion on Recommendation 15.

Positional therapy, aimed at keeping a patient in the lateral position throughout the sleeping period, is an alternative therapy to treat OSA for patients with supine predominant disease. An SR by Barnes et al. (2017) reported that various positional therapies (e.g., tennis ball on participant's back, vibrating device when supine, alarm device when supine) significantly improved AHI and ODI at two weeks and three months, but not ESS or FOSQ scores compared to placebo or non-standard OSA therapy (sleep hygiene education, nasal decongestant).[118]

Myofunctional therapy (MT) is another alternative OSA therapy that involves specific exercises aimed at strengthening the oral and oropharyngeal muscles. An SR by Camacho et al. (2015) revealed that isolated MT for two to three months significantly improved AHI, ESS, and snoring but not ODI up to six months following completion of treatment.[119] In an RCT comparing MT to placebo MT, three 20-minute daily sessions of MT for three months significantly improved ESS and AHI but not snoring frequency or intensity.[120]

Exercise is also an alternative therapy for OSA. In patients with an AHI≥5, an SR reported significant improvement in AHI and ESS following exercise. In this study, subjects completed a two-month exercise program of two or more sessions per week, for ≥30 minutes per session, as the sole therapy for their sleep apnea.[121] An RCT by Servantes et al. (2018) studied the effects of exercise in patients with heart failure and OSA. They found that compared to no exercise, three months of exercise therapy significantly improved AHI, New York Heart Association functional class, ESS, and quality of life in these patients.[122]

Expiratory positive airway pressure (EPAP) applies positive pressure only during the exhalation phase of breathing. One nasal EPAP device (Provent®; Provent Sleep Therapy, LLC, Manchester, New Hampshire) uses a mechanical valve applied to each nostril that provides very low resistance during inspiration but partially closes during exhalation, creating expiratory resistance/positive pressure that splints open the upper airway. An RCT by Berry et al. (2011) reported significant benefits of nasal EPAP compared to sham EPAP for all outcomes (AHI, ESS and ODI) at three months in individuals with mild-to-moderate OSA.[123] This study did not include patients who were previously on PAP or failed to tolerate PAP, and there is evidence that OSA may recur in patients switching from CPAP to EPAP.[124]

In the literature that was reviewed, there was insufficient evidence for weight loss, including bariatric surgery, as monotherapy for OSA. Several studies have evaluated the impact of weight loss on OSA, but none met our inclusion criteria. However, as weight loss in overweight or obese patients is beneficial in their overall clinical management, these treatments (e.g., dietary intervention, bariatric surgery) should bepursued as adjunctive therapy.

For Recommendation 15, the Work Group's confidence in the quality of the evidence is low.[118-124] Concerns with the SRs included non-consecutive enrollment of patients in some studies included in the SRs, studies being conducted at single institutions, lack of assessor blinding, and unclear randomization and allocation concealment methods.[118,119,121] Limitations of the individual trials included concerns with randomization and allocation concealment methods and lack of ITT analysis.[119,120,123] It should also be noted that none of the therapies discussed were directly compared to PAP or other recommended therapies and

the included evidence did not study patients who had previously failed PAP or other recommended therapies. However, as the evidence showed benefit of alternative/salvage therapies in the treatment of OSA, and the risk of adverse events is small, the benefits were deemed to outweigh the potential harms or burden of these therapies. Patient values and preferences regarding these treatments were considered to be somewhat varied as some patients may be unable or unwilling to tolerate these treatments. Additionally, the feasibility of using these treatments must be considered as some centers may lack resources or training for these therapies and patients with certain ailments may not be able to tolerate treatment (e.g., back/shoulder pain for positional therapy, nasal congestion for EPAP). Given these considerations, the Work Group decided upon a "Weak for" recommendation.

118.Barnes H, Edwards BA, Joosten SA, Naughton MT, Hamilton GS, Dabscheck E. Positional modification techniques for supine obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. Dec 2017;36:107-115. PMID: 28012784.
119.Camacho M, Certal V, Abdullatif J, et al. Myofunctional therapy to treat obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. Sleep. May 2015;38(5):669-675. PMID: 25348130.
120.Diaferia G, Santos-Silva R, Truksinas E, et al. Myofunctional therapy improves adherence to continuous positive airway pressure treatment. Sleep Breath. May 2017;21(2):387-395. PMID: 27913971.
121.Aiello KD, Caughey WG, Nelluri B, Sharma A, Mookadam F, Mookadam M. Effect of exercise training on sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. Respiratory Medicine. 2016;116:85-92.
122.Servantes DM, Javaheri S, Kravchychyn ACP, et al. Effects of exercise training and CPAP in patients with heart failure and OSA: A preliminary study. Chest. Oct 2018;154(4):808-817. PMID: 30213463.
123.Berry RB, Kryger MH, Massie CA. A novel nasal expiratory positive airway pressure (EPAP) device for the treatment of obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. Sleep. Apr 2011;34(4):479-485. PMID: 21461326.
124.Rossi VA, Winter B, Rahman NM, et al. The effects of provent on moderate to severe obstructive sleep apnoea during continuous positive airway pressure therapy withdrawal: A randomised controlled trial. Thorax. Sep 2013;68(9):854-859. PMID: 23723343.

Discussion on Recommendation 16.

Mehta et al. (2013) revealed that oxygen therapy improves oxygen saturation in patients with OSA but may also increase the duration of apnea-hypopnea events. This was the only evidence that met the inclusion criteria for the systematic evidence review conducted for this CPG.

The Work Group's confidence in the quality of the evidence for this recommendation is low.[125] The use of home oxygen carries the small risk of adverse events, including combustion/explosion and fire. The risk of harm or burden with stand-alone oxygen therapy was deemed to outweigh potential benefits. Patient values and preferences regarding oxygen were considered to be varied since some patients may be unwilling to use oxygen therapy. The feasibility of oxygen therapy is also a consideration, for it may be difficult to obtain this treatment without evidence of nocturnal hypoxemia. With these considerations in mind, the Work Group chose a "Weak against" recommendation for oxygen therapy as a stand-alone treatment for patients with OSA who cannot tolerate other recommended therapies.

125.Mehta V, Vasu TS, Phillips B, Chung F. Obstructive sleep apnea and oxygen therapy: A systematic review of the literature and meta-analysis. J Clin Sleep Med. Mar 2013;9(3):271-279. PMID: 23493498.

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, 2015 [2]

Leitlinie: „HNO-spezifische Therapie der obstruktiven Schlafapnoe bei Erwachsenen"

Siehe auch: Verse T et al., 2016 [8].

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

- Beteiligte Fachgesellschaften nicht benannt, sodass die Repräsentativität des Gremiums unklar ist;
- Interessenkonflikte wurden intern bewertet; finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, und Bewertung der Evidenz; Ein- und Ausschlusskriterien nicht beschrieben;
- Keine Konsensusprozesse und kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Unklar, wie Aktualität der Leitlinie gesichert wird, jedoch bis zum 04.09.2020 gültig.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed bis 03.2014.

LoE/GoR:

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM)
- In begründeten Fällen kann von dieser Zuordnung abgewichen werden:

Grade of Recommendation	Level of Evidence	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm
A	**1a**	Systematic review (with homogenity) of randomized controlled trials
	1b	Individual randomized controlled trial (with narrow Confidence Interval)
	1c	All or none
B	**2a**	Systematic review (with homogenity) of cohort studies
	2b	Individual cohort study (including low quality randomized controlled trials; e.g., < 80% follow-up)
	2c	"Outcomes" Research
	3a	Systematic review (with homogenity) of case-control studies
	3b	Individual case-control studies
C	**4**	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)
D	**5**	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

Es findet sich die Aussage: „Die Leitlinie wurde mittels eines formalen Konsensusverfahrens nach den Richtlinien der Leitlinien Kommission der AWMF im Sinne einer ‚S2e-Leitlinie' erstellt". Der Einsatz formaler Konsensusmethoden ist in der Leitlinie nicht beschrieben und für eine Einstufung als S2e-Leitlinie nicht notwendig.

Die Leitlinie wird mit angemeldetem AWMF-Update 063-001 in die Leitlinie der DGSM eingearbeitet.

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, Ejnell 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.

Evidenz:

Zwischenzeitlich liegen 2663 Datensätze aus 66 Studien vor (Tabelle MLS invasiv). 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.

Referenzen:

Autor	N	Op-Technik(en)		Follow-up [Monate]	AHI prä	AHI post	Erfolg [%]	ESS prä	ESS post	LoE
		soft palate	hypopharynx							
Riley RW et al. 1989 [215]	55	UPPP	GA, HS	3,0	58	23,2	67,3	no data	no data	4
Djupesland G et al. 1992 [216]	19	UPPP	GP	8,7	54,0	31,0	31,6	no data	no data	4
Riley RW et al. 1993 [207]	223	UPPP	GA, HS	9,0	48,3	9,5	60,1	no data	no data	4
Riley RW et al. 1994 [165]	12	UPPP	GA, HS	3,0	71,2	46,7	0,0	no data	no data	4
Johnson NT, Chinn J. 1994 [217]	9	UPPP	GA	39,0	58,7	14,5	77,8	no data	no data	4
Ramirez SG, Loube DI. 1996 [218]	12	UPPP	GA, HS	6,0	49,0	23,0	41,7	no data	no data	4
Powell N et al. 1996 [96]	67	Flap/UPPP	GA, HS	3,0	30,5	no data	no data	no data	no data	3b
Utley DS et al. 1997 [35]	14	UPPP	GA, HS	4,0	46,6	23,3	57,0	no data	no data	4
Elasfour A et al. 1998 [219]	18	UPPP	MLG	3-21	65,0	29,2	44,4	no data	no data	3b
Lee NR et al. 1999 [220]	35	UPPP	GA	4-6	55,2	21,7	66,7	no data	no data	4
Bettega G et al. 2000 [221]	44	UPPP	GA, HS	6,0	45,2	42,8	22,7	no data	no data	4
Hsu PP, Brett RH. 2001 [222]	13	UPPP	GA, HS	12,6	52,8	15,6	76,9	18,2	6,4	4
Hendler BH et al. 2001 [223]	33	UPPP	GA	6,0	60,2	28,8	45,5	no data	no data	4
Nelson LM. 2001 [224]	10	UPPP	RFT	2,0	29,5	18,8	50,0	12,7	6,5	3b
Terris DJ et al. 2002 [225]	19	UPPP	TBS	3	33,2	17,9	67	no data	no data	4
Vilaseca I et al. 2002 [226]	20	UPPP	GA, HS	6,0	60,5	44,6	35,0	12,0	7,9	4
Miller FR et al. 2002 [227]	15	UPPP	TBS	3,8	38,7	21,0	20,0	no data	no data	4
Neruntarat C. 2003 [228]	31	Flap	GA, HS	8,0	48,2	14,5	71,0	14,9	8,2	4
Neruntarat C. 2003 [167]	32	Flap	HS	8,1	44,5	15,2	78,0	14,1	8,2	4
Neruntarat C. 2003 [229]	46	Flap	GA, HS	6,0	47,9	14,2	78,0	no data	no data	4
	46	Flap	GA, HS	39,4	47,9	18,6	65,2	no data	no data	4
Friedman M et al. 2003 [230]	143	UPPP	RFT	no data	43,9	28,1	41,0	15,2	8,3	3b
Sorrenti G et al. 2003 [231]	15	UPPP	TBS	4,0	44,5	24,2	40,0	11,2	6,6	4
Thomas AJ et al. 2003 [232]	9	UPPP	TBS	4,0	46,0	no data	55,6	12,1	4,1	2b
	8	UPPP	GA	4,0	37,4	no data	50,0	13,3	5,4	2b

Sorrenti G et al. 2004 [233]	8	UPPP	oTBR	3,0	55,1	9,7	87,5	14,3	5,3	4
Miller FR et al. 2004 [234]	24	UPPP	GA	4,7	52,9	15,9	66,7	no data	no data	4
Dattilo DJ, Drooger SA. 2004 [235]	37	UPPP	GA, HS	1,5	38,7	16,2	70,3	10,0	7,5	4
Hörmann K et al. 2004 [236]	66	UPPP/Flap	RFT, HS	no data	38,9	19,3	57,6	9,6	6,4	4
Li HY et al. 2004 [237]	6	EUPF	MLG	6,0	50,7	14,3	83,3	no data	no data	4
	6	EUPF	LLT	6,0	56,2	62,8	0,0	no data	no data	4
Verse T et al. 2004 [238]	45	Flap	RFT, HS	4,7	38,3	20,6	51,1	10,4	7,1	4
Friedman M et al. 2004 [102]	25	ZPP	RFT TB	6	41,8	20,9	68	12,5	8,3	2b
	25	UPPP	RFT TB	6	33,4	25,2	28	14,2	8,7	2b
Onur M et al. 2005 [239]	22	UPPP	TBS	6,0	47,5	17,3	81,8	13,9	5,4	4
Hsieh TH et al. 2005 [240]	6	EUPF	MLG	6,0	50,7	11,6	no data	no data	no data	4
Bowden MT et al. 2005 [241]	29	UPPP	HS	12,0	36,5	37,6	17,2	13,8	10,9	4
Liu SA et al. 2005 [242]	44	UPPP	GA	3,0	62,0	29,6	52,3	14,3	6,3	4
Baisch A et al. 2006 [171]	67	Flap	RFT, HS	1,0	38,3	18,9	59,7	9,7	6,6	3b
	16	Flap	RFT	1,0	28,6	21,7	no data	9,7	4,9	3b
Verse T et al. 2006 [172]	45	Flap	RFT, HS	4,3	38,9	20,7	51,1	9,4	7,2	3b
	15	Flap	RFT	5,9	27,8	22,9	40,0	9,1	4,1	3b
Jakobowitz O. 2006 [243]	37	UPPP	RFT, HS, GA	3,0	46,5	14,9	70,3	12,1	6,7	4
Vicente E et al. 2006 [244]	55	UPPP	TBS	36,0	52,8	14,1	78,0	12,2	8,2	4
Sorrenti G et al. 2006 [245]	10	UPPP	oTBR +	14,6	54,7	9,4	100,0	14,3	5,3	4
Teitelbaum J et al. 2007 [246]	47	UPPP	GA, HS	6,0	no data	no data	21,2	no data	no data	4
Stripf EA et al. 2007 [247]	25	UPPP	RFT	no data	39,2	16,5	52,0	no data	no data	4
Yin SK et al. 2007 [248]	18	UPPP	GA, HS	6,0	63,8	21,4	67,0	no data	no data	4
Richard W et al. 2007 [249]	22	UPPP	RFT, HS, GA	no data	48,7	28,8	45,5	8,6	3,6	4
van den Broek E et al. 2008 [250]	37	UPPP	RFT	no data	17,8	11,2	48,6	no data	no data	3b
Eun YG et al. 2008 [251]	56	UPPP	RFT	6	22,9	13,9	53,6	11,4	7,5	4
Sun X et al. 2008 [252]	31	UPPP	GA, HS	6	65,9	28,6	no data	17,1	8,9	4
Benazzo M et al. 2008 [253]	109	UPPP	HS	6	37,0	18,7	61,5	10,5	7,2	4
Eun YG et al. 2009 [254]	28	UPPP	RFT	12	14,5	8,1	50,0	11,8	8,5	3b
	62	UPPP	RFT	12	23,1	20,5	35,5	11,8	8,0	3b
Fernandez-Julian E et al. 2009 [255]	28	UPPP	TBS	3	33,1	15,1	57,1	13,5	9,1	2b
	29	UPPP	RFT ZG	3	32,5	15,4	51,7	13,9	9,7	2b
Kezirian EJ et al. 2010 [256]	30	UPPP	GA, HS	3	44,9	27,8	43,0	no data	no data	2b
Lin HC et al. 2010 [103]	43	ZPP	RFT	6	51,5	23,4	60,5	12,8	10,0	4
Babademez MA et al. 2011 [257]	15	EUPF	TBR (Coblation)	3	22,7	10,4	no data	7,6	3,2	2b
	15	EUPF	RFT Coblation	3	17,7	8,3	no data	8,4	4,8	2b
	15	EUPF	harmonic scalpel	3	29,9	11,0	no data	8,4	4,8	2b
Yi HL et al. 2011 [258]	26	UPPP	GA, HS	6	65,6	30,1	46,0	13,5	6,9	4
Sezen OS et al. 2011 [180]	12	Flap	TBS	12	28,8	15,3	50,0	14,8	7,6	4
Emara TA et al. 2011 [259]	23	UPPP	GA	6	40,7	15,4	86,9	14,2	8,3	4
van Maanen JP et al. 2012 [260]	94	UPPP/ZPP	HS	no data	38,4	26,5	no data	no data	no data	4
Tuncel Ü et al. 2012 [261]	35	lat PP / ZPP	TBS	6	14,6	6,2	no data	no data	no data	3b
Berg EE et al. 2013 [262]	30	UPPP	TBS, HS	4	43,4	23,9	63,3	no data	no data	4
MacKay SG et al. 2013 [263]	17	UPPP+PA	RFT + andere	3-4	36,3	14,5	70,6	11,3	5,3	4
MacKay SG et al. 2013 [264]	48	UPPP	RFT (Coblation)	3	23,1	5,6	76	10,5	5	4
Li S et al. 2013 [265]	45	UPPP	TBS	6	39,4	8,9	51,1	12,9	3,4	3b
Wang L et al. 2013 [266]	36	ZPP	RFT (Coblation)	12	59,8	23,2	66,7	12,2	5,5	4
Cillo JE et al. 2013 [267]	13	UPPP	GA, HS	18	28,3	12,1	no data	15,2	6,3	4
Plzak J et al. 2013 [268]	79	UPPP	RFT ZG	6	28,7	14,1	51,7	10,6	7,3	3b
Lin HC et al. 2014 [269]	35	ZPPP	midline glossectomy	3	50,6	26,5	62,9	11,0	8,7	4
Vicini C et al. 2014 [270]	12	ESP	TORS	6	38,5	9,9	83,3	12	4,4	3b
	12	UPPP	TORS	6	38,4	19,8	33,3	13,8	7,6	3b
alle	**2663**			**1-39,4**	**40,17**	**19,67**	**52,57**	**12,99**	**7,23**	**B**

Tab. 20. *MLS invasiv.*

Ramar K et al., 2015 [7].

American Academy of Sleep Medicine and American Academy of Dental Sleep Medicine

Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015

Zielsetzung/Fragestellung

“The purpose of this new guideline is to replace the previous and update recommendations for the use of OAs in the treatment of obstructive sleep apnea (OSA) and snoring”.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Interdisziplinäres Gremium ohne Beteiligung einer Patientenvertretung;
- Lediglich Aussage, dass keine Interessenkonflikte bestanden; finanzielle Unabhängigkeit jedoch dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Keine formalen Konsensusprozesse durchgeführt; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, die zugrundeliegende Evidenz ist in einem separaten Kapitel dargestellt;
- Unklar, wie Aktualität der Leitlinie gesichert wird.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed searched from January 1, 2004, through July 31, 2012, and updated again on February 28, 2013

LoE

Table 2—A summary of GRADE's approach to rating quality of evidence.

Study Design	Initial Quality of a Body of Evidence	Downgrade if	Upgrade if	Quality of a Body of Evidence
Randomized trials	High →	Risk of bias −1 Serious −2 Very serious	Large effect +1 Large +2 Very large	High (four plus: ⊕⊕⊕⊕)
		Inconsistency −1 Serious −2 Very serious	Dose response +1 Evidence of a gradient	Moderate (three plus: ⊕⊕⊕⊖)
Observational studies	Low →	Indirectness −1 Serious −2 Very serious	All plausible residual confounding +1 Would reduce a demonstrated effect	Low (two plus: ⊕⊕⊖⊖)
		Imprecision −1 Serious −2 Very serious	+1 Would suggest a spurious effect if no effect was observed	Very Low (one plus: ⊕⊖⊖⊖)
		Publication bias −1 Serious −2 Very serious		

Table 3—Final assessments of level of bodies of evidence.

High:	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate:	We are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low:	Our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of effect.
Very low:	We have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

GoR

Table 4—AASM strengths of recommendations.

Assessment of Benefits versus Harms/Burdens	Overall Quality of Evidence			
	High	Moderate	Low	Very Low
Benefits clearly outweigh harms/burdens	STANDARD	STANDARD	GUIDELINE	OPTION
Benefits closely balanced with harms/burdens OR Uncertainty in the estimates of benefits versus harms/burdens	GUIDELINE	GUIDELINE	OPTION	OPTION
Harms/burdens clearly outweigh benefits	STANDARD	STANDARD	STANDARD	STANDARD

Sonstige methodische Hinweise

- Keine Aussage zur Bewertung der Primärliteratur bevor GRADE eingesetzt wurde.

Empfehlungen

Table 5—Summary of recommendation statements.

Recommendation Statement	Strength of Recommendation	Quality of Evidence	Benefits versus Harms/ Burdens Assessment
The Use of Oral Appliances for Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults			
We recommend that sleep physicians consider prescription of oral appliances, rather than no treatment, for adult patients with obstructive sleep apnea who are intolerant of CPAP therapy or prefer alternate therapy.	STANDARD	Moderate	Benefits clearly outweigh harms

Values and Trade-Offs:

CPAP is superior to OAs in the measured outcomes and, therefore, should be the first-line option for treating OSA. A review of the evidence suggests that adherence rates using OAs are greater than those observed with CPAP. However, no randomized controlled trials have assessed objective OA adherence rate as compared with CPAP. The subjective reporting of adherence rate is prone to bias and needs to be interpreted with caution, as patients may overestimate their OA use. However, a patient whose OSA does not improve with the use of CPAP or is intolerant to CPAP may benefit from the use of an OA. Overall, the discontinuation of therapy due to side effects occurs less when using OAs versus CPAP to treat adult patients with OSA. Therefore, OAs can be offered to patients with OSA who strongly prefer alternate therapies due to side effects or inability to use CPAP.

OAs were not compared to other alternate therapies as there were not sufficient head-to-head studies to analyze.

The overall grade for the body of evidence on the impact of OAs to treat obstructive sleep apnea (OSA) varies between low and moderate depending on the physiologic sleep outcome measures. A systematic review of the evidence has shown that OAs reduce AHI, arousal index, oxygen desaturation index, and increase oxygen saturation. However, OAs have shown no significant effect on sleep architecture and sleep efficiency. The overall improvement in physiologic sleep parameters with the use of OAs in adult patients with OSA should result in an improvement in daily function and quality of life. Although OAs have been shown to improve physiologic sleep parameters, CPAP appears, in our meta-analyses, to be superior to OAs in reducing the AHI, arousal index, and oxygen desaturation index and improving oxygen saturation, and therefore should still generally be the first-line option for treating OSA. The improvement in QOL produced by custom, titratable OAs is not inferior to that reported with

CPAP therapy. The quality of evidence for the use of these OAs to improve QOL is moderate, whereas the quality of evidence comparing OAs to CPAP is low. The custom, titratable OAs improve QOL, but as with CPAP, reduced QOL may persist despite otherwise adequate therapy.

[…]

In summary, OAs may be effective in improving sleep parameters and outcomes of OSA, and there is little likelihood of harm. Although they are not as effective as PAP therapy, the benefits of using OAs outweigh risks of not using OAs. Thus, a STANDARD strength of recommendation to use OAs was provided.

Evidence:

Our assessment of the efficacy of different OAs, as compared to each other and to PAP for different levels of OSA severity (i.e., mild, moderate, and severe), was based on very limited evidence. Most of the studies accepted for inclusion in this guideline did not provide sub-analyses of results based on different levels of OSA severity. Therefore, the recommendations presented below do not provide guidance for treating OSA patients with specific levels of severity. Meta-analyses performed using the limited available evidence indicate that both OAs and CPAP can significantly reduce the apnea hypopnea index/respiratory disturbance index/respiratory event index (AHI/RDI/REI) across all levels of OSA severity in adult patients […]. Based on a single retrospective study by Holley in 2011, however, there was no significant difference in the percentage of mild OSA patients achieving their target AHI/RDI/REI (< 5, < 10, > 50% reduction) after treatment between OAs and CPAP.13 For patients with moderate to severe OSA, however, the odds of achieving the target AHI was significantly greater with CPAP than with OAs.13 In an RCT conducted by Randerath in 2002, the odds of achieving the target AHI of < 10 in mild to moderate adult patients was significantly greater with CPAP than OA therapy.14 CPAP remains the first-line or primary therapy for the treatment of adult patients with severe OSA. OA therapy should be reserved for use in severe OSA patients who did not benefit from CPAP therapy or were intolerant to CPAP.15,16

13. Holley AB, Lettieri CJ, Shah AA. Efficacy of an adjustable oral appliance and comparison with continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. Chest 2011;140:1511–6.
14. Randerath WJ, Heise M, Hinz R, Ruehle KH. An individually adjustable oral appliance vs continuous positive airway pressure in mild-to-moderate obstructive sleep apnea syndrome. Chest 2002;122:569–75.
15. Qaseem A, Holty JE, Owens DK, et al. Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2013;159:471–83.
16. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med 2009;5:263–76.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2020) am 07.07.2020

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Sleep Apnea, Obstructive] explode all trees
#2	(sleep NEXT apn*):ti,ab,kw AND (obstructive OR hypopnea OR "upper airway resistance"):ti,ab,kw
#3	(OSAHS OR OSAS OR OSA):ti,ab,kw
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	#4 with Cochrane Library publication date Between Jul 2015 and Jul 2020

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 06.07.2020

#	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 study[pt] OR validation study[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 ("2015/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.07.2020

#	**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 ("2015/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Department of Veterans Affairs, Department of Denfense.** VA/DoD clinical practice guideline for the management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea [online]. Washington (USA): Department of Veterans Affairs; 2019. [Zugriff: 24.07.2020]. URL: https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/insomnia/VADoDSleepCPGFinal508.pdf.

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: 07.07.2020]. URL: 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. 07.2020. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2016. [Zugriff: 21.07.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-001l_S3_SBAS_2017-08_2_verlaengert_und_Hinweis_Teil-Aktualisierung_2020-07.pdf.

4. **Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM).** Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen [online]. AWMF-Registernummer 063-001. 06.2020. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 21.07.2020]. URL: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/063_D_Ges_fuer_Schlafforschung_und_Schlafmedizin/063-001l_S3_SBAS_Teil-Aktualisierung_2020_2020-07.PDF.

5. **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.

6. **Mysliwiec V, Martin JL, Ulmer CS, Chowdhuri S, Brock MS, Spevak C, et al.** The management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea: synopsis of the 2019 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guidelines. Ann Intern Med 2020;172(5):325-336.

7. **Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, et al.** Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with oral appliance therapy: an update for 2015. J Clin Sleep Med 2015;11(7):773-827.

8. **Verse T, Dreher A, Heiser C, Herzog M, Maurer JT, Pirsig W, et al.** Leitlinie: „HNO-spezifische Therapie der obstruktiven Schlafapnoe bei Erwachsenen“; Kurzfassung. HNO 2016;64(5):310-319.

Anhang

Kuan YC et al., 2016 [5].

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
Modafinil							
Amulf et al (1997)[24]	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)[9]	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)[10]	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)[19]	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)[11] and Pack et al (2001)[17]	RCT	OSA (RDI ≥15/h), ESS ≥10, CPAP ≥2 mo	M: 77 (79) P: 80 (74)	M: 50 (32–76)† 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)[25]	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)[14]	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)[15]	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)[22]	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)[21]	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)

Table I. (continued).

Study	Study Design	Inclusion Criteria	No. of Patients (% Male)	Age, y	Baseline AHI (Under CPAP)	Baseline ESS	Intervention
Armodafinil							
Greve et al (2014)[12]	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 × 3d → 200 mg × 7 d P: matching dose
Hirshkowitz et al (2007)[13]	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)[20]	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)[16]	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)[18]	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

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.
†Mean (range).

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2020-B-187

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)(Federführung)

Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC)

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei/in "zur Behandlung exzessiver Tagesschläfrigkeit (EDS) bei Patienten mit Obstruktiver Schlafapnoe (OSA), die trotz einer CPAP-Therapie [kontinuierlicher Atemwegsüberdruck] über EDS klagen, oder bei Patienten mit OSA, die eine CPAP-Therapie verweigern oder nicht vertragen"? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zu unterscheiden sind in dieser Fragestellung die Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, die trotz suffizienter Therapie mit CPAP (also mit einer hinreichenden Reduktion der respiratorischen Ereignisse unter Therapie und einer ausreichenden Therapietreue/Compliance) unter einer persistierenden Tagesschläfrigkeit (residuale Tagesschläfrigkeit unter CPAP) leiden und Patienten, bei denen eine CPAP-Therapie nicht angewendet werden kann, nicht ausreichend wirksam ist, vom Patienten abgelehnt oder nicht ausreichend toleriert wird.

Bei Patienten mit residualer Tagesschläfrigkeit unter suffizienter CPAP-Therapie wird zunächst überprüft, ob jenseits der bestehenden obstruktiven Schlafapnoe andere Ursachen für die Tagesschläfrigkeit bestehen. Dies beinhaltet unter anderem die Abklärung bzw. Differenzialdiagnostik in Bezug auf das Schlafverhalten bzw. die Schlaf-Wach-Rhythmik sowie internistische, neurologische und/oder psychische/psychiatrische Erkrankungen. Kann keine behandlungsbedürftige bzw. behandelbare Ursache für die persistierende Tagesschläfrigkeit gefunden werden, kommen neben verhaltenstherapeutischen und aktivierenden Maßnahmen primär symptomatisch-medikamentöse Therapieverfahren in Betracht.

In der derzeitigen Version der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin wird auf die Möglichkeit verwiesen, die residuale Tagesschläfrigkeit mit Modafinil zu behandeln, da dies hinreichend evidenzbasiert ist. Für die Behandlung der residualen Tagesschläfrigkeit unter CPAP ist dieses Präparat jedoch nicht (mehr) zugelassen. Weitere Behandlungsmöglichkeiten (off-label) bieten sich mittels Pitolisant und Methylphenidat, sowie antriebssteigernden Antidepressiva wie z.B. Venlafaxin oder Buproprion. Derzeit hat lediglich das Präparat Solriamfetol eine Zulassung für die Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe.

Für Patienten, bei denen eine CPAP-Therapie nicht durchgeführt werden kann bzw. nicht erfolgreich ist, stehen zahlreiche Therapiealternativen zur Verfügung. In der Regel ist es möglich, mit diesen Therapiealternativen (alleinig oder in Kombination) eine suffiziente Therapie der obstruktiven Schlafapnoe zu ermöglichen, mithin also bei ausreichender Therapietreue die respiratorischen Ereignisse ausreichend zu reduzieren. Zu diesen alternativen Verfahren zählen unter anderem Unterkiefer-Protrusionsschienen, die Lagetherapie, die Gewichtsreduktion oder auch operative Therapieverfahren. Für einen Überblick über die aktuellen Behandlungsalternativen sei auf die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin verwiesen. In den Fällen, in denen mit diesen Therapiealternativen zwar eine ausreichende Reduktion der respiratorischen Ereignisse erreicht werden kann und eine

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)(Federführung)

Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC)

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)

Indikation gemäß Beratungsantrag

ausreichende Compliance besteht, die Tagesschläfrigkeit jedoch persistiert, ergibt sich ein identisches Vorgehen wie bei Patienten mit residualer Tagesschläfrigkeit unter suffizienter CPAP-Therapie (siehe oben).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „exzessiver Tagesschläfrigkeit (EDS) bei Patienten mit Obstruktiver Schlafapnoe (OSA), die trotz einer CPAP-Therapie [kontinuierlicher Atemwegsüberdruck] über EDS klagen, oder bei Patienten mit OSA, die eine CPAP-Therapie verweigern oder nicht vertragen“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die Indikation zu einer medikamentösen Behandlung der residualen Tagesschläfrigkeit unter suffizienter CPAP-Therapie wird in der Regel vor dem Hintergrund der Schwere der Schläfrigkeit bzw. der subjektiven Betroffenheit gestellt, wobei insbesondere beruflich bedingte Risikokonstellationen zu berücksichtigen sind (z.B. Berufskraftfahrer oder Bedienstete an gefährlichen Maschinen mit einer erhöhten Eigen- und Fremdgefährdung oder Unfallgefahr).

Aufgrund der aktuellen Zulassungsbedingungen ist Solriamfetol derzeit zwar als Therapiestandard anzusehen, die Auswahl des Medikamentes orientiert sich jedoch an den bestehenden Komorbiditäten und möglichen Kontraindikation sowie der Verträglichkeit und Wirksamkeit der zuvor genannten Substanzen. Je nach klinischer Situation können daher auch alternative Präparate außerhalb der Zulassung (off-label) in Betracht kommen.

Wie bereits zuvor ausgeführt, stehen bei Patienten mit nicht-erfolgreicher CPAP-Therapie zahlreiche konservative und operative Therapiealternativen zur Verfügung, die in Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsbildes, die Art der Ausprägung, der individuellen Anatomie, bestehenden Begleiterkrankungen oder Kontraindikationen und der Patientenpräferenz zum Einsatz kommen. Eine vollständige Darstellung der Differenzialtherapie der obstruktiven Schlafapnoe bei CPAP-Unverträglichkeit überschreitet jedoch die Grenzen dieser Stellungnahme.

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)

DGSM-Leitlinie schlafbezogene Atmungsstörungen unter

https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/063-001.html

DEGAM-Leitlinie Müdigkeit unter https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-

Kontaktdaten ***Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)(Federführung)*** *Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC)* *Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)*
Indikation gemäß Beratungsantrag
002_Leitlinie%20Muedigkeit/Aktuelle%20Fassung%202018/053-002l_LL_Muedigkeit_180423_online22-05-18.pdf