

Amendment S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen des Erwachsenen / Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe unter Therapie

AWMF-Registernummer 063-001

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

Steering-Komitee

- Dr. med. Sebastian Zaremba, Luzern, Schweiz
- Prof. Dr. med. Boris A. Stuck, Marburg

Autoren

- Dr. med. Sebastian Zaremba, Luzern, Schweiz
- Dr. med. Simon-D. Herkenrath, Solingen
- Prof. Dr. A. Büttner-Teleagă, Marburg
- Prof. Dr. S. Kotterba, Leer
- **Prof. Dr. Ch. Schöbel, Essen**
- Dr. Hans-Günter Weeß, Klingenmünster
- Prof. Dr. med. Boris A. Stuck, Marburg

Stand: Januar 2023



INHALTSVERZEICHNIS

1.1	EINLEITUNG	3
1.2	Exzessive Tagesschläfrigkeit bei OSA unter Therapie	4
1.2.1	Prävalenz und Folgen residualer Tagesschläfrigkeit.....	4
1.2.2	Klinische Abgrenzung der Tagesschläfrigkeit	4
1.2.3	Pathophysiologie der residualen Tagesschläfrigkeit unter CPAP	5
1.3	Differentialdiagnostik bei residualer Tagesschläfrigkeit	5
1.4	Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit unter PAP-Therapie	6
1.4.1	Pharmakotherapie mit Stimulantien.....	6
1.4.2	Nicht-medikamentöse Therapie.....	13
1.4.3	Evaluation der Langzeit-Therapie bei residualer Tagesschläfrigkeit.....	13
1.4.4	Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit OSA unter einer Therapie mit einem nicht-CPAP-Verfahren.....	13
1.5	Leitlinienreport	17
1.5.1	Geltungsbereich und Zweck	17
1.5.2	Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen	17
1.5.3	Methodisches Vorgehen	19
1.5.4	Abfassen der Leitlinie/Konsentierung	20
1.5.5	Systematische Literaturrecherche	20
1.5.6	Bewertung.....	21
1.5.7	Externe Begutachtung und Verabschiedung	21
1.5.8	Redaktionelle Unabhängigkeit.....	21
1.5.9	Verbreitung und Implementierung	22
1.5.10	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	Fehler! Textmarke nicht definiert.
1.6	REFERENZEN	23

1.1 EINLEITUNG

Das vorliegende Leitlinienkapitel zur «Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe unter PAP-Therapie» – ist eine Aktualisierung des korrespondierenden Kapitels der 2017 in der Somnologie publizierten S3-Leitlinie Schlafbezogene **Atmungsstörungen des Erwachsenen** (1). Das Kapitel **befasst sich spezifisch mit dem Thema Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit unter Therapie** (insbesondere positive airway pressure; PAP-Therapie) bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), **wobei aussagekräftige klinische Studien praktisch nur für die PAP-Therapie verfügbar sind**. Unter exzessiver **Tagesschläfrigkeit** werden dabei **Einschränkungen in aufmerksamkeitsbezogenen Funktionen mit einer erhöhten Monotonieintoleranz und erhöhter Einschlafneigung, sowie damit verbundenen psychosozialen Einschränkungen** in Alltagssituationen verstanden («**Excessive Daytime Sleepiness**» = EDS). Eine residuale exzessive **Tagesschläfrigkeit (rEDS)** liegt dann vor, wenn eine **pathologisch gesteigerte Tagesschläfrigkeit (ESS ≥ 11)** trotz dokumentierter **suffizienter CPAP-Therapie oder einer effektiven, adäquaten Alternativtherapie** vorliegt (**adhärente Anwendung der CPAP- oder Alternativtherapie (Nutzung >4h pro Nacht und >70% der Nächte in den letzten 3 Monaten)**). Zudem sind Differenzialdiagnosen, die auch eine umfassende Medikamentenanamnese beinhaltet, **auszuschließen**.

Im Jahre 2020 wurde bereits eine umfangreiche partielle Aktualisierung der ursprünglichen Leitlinie zu den **schlafbezogenen Atmungsstörungen** durchgeführt (2). Aufgrund zwischenzeitlich publizierter relevanter neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse im Bereich der Therapie der rEDS unter PAP-Therapie wurde die Überarbeitung des vorliegenden Kapitels erforderlich. In der nachfolgenden Aktualisierung findet sich daher nur dieses überarbeitete Kapitel der Leitlinie. Die übrigen Kapitel der Leitlinie bzw. der Aktualisierung aus 2020 haben entsprechend weiterhin Gültigkeit und finden sich unter der Registernummer 063-001 der Leitlinie.

1.2 Exzessive Tagesschläfrigkeit bei OSA unter Therapie

1.2.1 Prävalenz und Folgen residualer Tagesschläfrigkeit

Tagesschläfrigkeit ist ein häufiges Symptom der unbehandelten OSA, tritt aber nicht bei allen Betroffenen als Symptom auf. Dabei korreliert der Grad der EDS nicht mit dem Ausmaß der schlafbezogenen Atmungsstörung (3). Die PAP-Therapie stellt eine effektive der Therapie der OSA dar. Dennoch persistiert eine EDS als eines der Hauptsymptome bei einem Teil der OSA-Patienten trotz suffizienter Therapie mittels PAP. So fanden Studien eine rEDS bei 6 – 13% der OSA Patienten unter kontinuierlicher PAP (CPAP)-Therapie (4-5). Neben einem hohen Punktwert in der Epworth Sleepiness Scale (ESS) vor Beginn der Therapie sind junges Alter, eine kurze CPAP-Nutzungsdauer sowie begleitende Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder auch ein Diabetes mellitus bisher identifizierte **Prädiktoren für das Auftreten oder Persistieren** der rEDS unter CPAP-Therapie (6,7).

Klinisch beklagen Patienten mit EDS vor allem **Schläfrigkeit am Tage mit einer erhöhten Einschlafneigung, Einschränkungen in Aufmerksamkeitsfunktionen, eine eingeschränkte Lebensqualität (8–10) und eine Einschränkung der Arbeitsfähigkeit und Fahreignung (8,11)**. Ferner berichten diese Patienten über das Gefühl gesundheitlicher Beeinträchtigung sowie eine reduzierte Leistungsfähigkeit und affektive Störungen. So zeigen Patienten mit rEDS unter CPAP **erhöhte Depressionsscores und eine Beeinträchtigung exekutiver Funktionen (12)**. Eine Vergesellschaftung mit einer erhöhten Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen ist belegt (8,13).

1.2.2 Klinische Abgrenzung der Tagesschläfrigkeit

Klinisch muss Tagesschläfrigkeit und auch rEDS in Zusammenhang mit PAP-Therapie von anderen Symptomen mit reduzierter Leistungsfähigkeit, wie **Tagesmüdigkeit und Fatigue, abgegrenzt werden**. Während bei Müdigkeit und Fatigue eine **verminderte körperliche und geistige Leistungsfähigkeit** und ein Bedarf nach Erholung - z.B. durch Schlaf - im Vordergrund stehen, kommt es bei **Müdigkeit und Fatigue** nicht zu einem ungewollten Einschlafen **oder Einschränkungen** in entsprechenden Leistungstests. **Bezüglich der Diagnostik und Therapie der Müdigkeit sei auf die S3-Leitlinie Müdigkeit der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin verwiesen (11)**. **Tagesschläfrigkeit hingegen geht mit einer erhöhten Monotonieintoleranz und Einschlafneigung in Alltagssituationen, z.B. beim Lesen, Fernsehen, Autofahren einher. Sie können mittels standardisierter Fragebogen- und Untersuchungsverfahren objektiviert werden**. So gilt beispielsweise ein Punktwert auf der ESS von **11 oder höher** als Hinweis auf das Vorliegen einer **erhöhten Einschlafneigung in Alltagssituationen**. Objektive Untersuchungsverfahren zur Erfassung der **Tagesschläfrigkeit haben vigilanz- und aufmerksamkeitsbezogene Funktionen zum Gegenstand**. Für eine ausführliche Beschreibung der (apparativen) **Untersuchung der Tagesschläfrigkeit siehe beispielsweise Weeß et al. (14) oder die Begutachtungsleitlinien zur Krafftahreignung der Bundesanstalt für Straßenwesen (15)**. **Diese ergänzenden Testverfahren werden eingesetzt, wenn eine mögliche Narkolepsie oder anverwandte Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann**.

1.2.3 Pathophysiologie der residualen Tagesschläfrigkeit bei OSA unter CPAP

Die zugrundeliegende Pathophysiologie der rEDS bei OSA ist bisher nicht abschließend geklärt. Postulierte Pathomechanismen umfassen zum einen die Fragmentierung des Nachtschlafes durch die mit den respiratorischen Ereignissen bei nicht oder unzureichend therapierter OSA vergesellschafteten Arousals, sowie **die langjährige hypoxische Schädigung neuronaler Strukturen**, welche die Wachheit vermitteln, z.B. Hirnstamm, Hippocampus, (16) basales Vorderhirn, Locus coeruleus und **ventrale periaquäduktale graue Substanz** (17–20). Abgesehen von diesen strukturellen **Hirnveränderungen führt die intermittierende Hypoxämie** bei nicht oder unzureichend behandelter OSA zu einer Beeinträchtigung der Effekte von Melatonin, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) und Orexin (21).

1.3 Differentialdiagnostik bei residualer Tagesschläfrigkeit

Vor Einleitung einer spezifischen Therapie der rEDS sind bei Patienten unter PAP-Therapie **mögliche alternative Ursachen der Tagesschläfrigkeit diagnostisch abzuklären**, hierzu gehören unter anderem Schlafmangel im Sinne eines Syndroms des insuffizienten Nachtschlafes oder die komorbide Depression, **wobei hier die Abgrenzung teilweise schwierig ist, da eine erhebliche Überschneidung** in der Symptomatik zwischen der rEDS bei OSA und den beiden Beschwerdebildern bekannt ist (22). Die enge Kooperation mit entsprechenden Haus- bzw. **Fachärztinnen und Fachärzten ist daher** erforderlich. In **mehr als einem Drittel der Patienten besteht darüber hinaus eine unzureichende PAP-Nutzung, welche dann zu einer persistierenden Tagesschläfrigkeit führen kann**, die jedoch von rEDS abgegrenzt werden muss (23). **Dabei ist die Nutzungsdauer der nächtlichen** Positivdrucktherapie ein **wichtiger Einflussfaktor auf das Ausmaß der Remission der Tagesschläfrigkeit**. Dabei scheinen insbesondere **nächtliche Nutzungszeiten von 7 Stunden und höher für geringere Schläfrigkeitswerte** verantwortlich zu sein (4,20,24).

Auch somatische Erkrankungen können mögliche Gründe für eine rEDS bei PAP-Patienten sein. Diese umfassen z.B. neurologische oder internistische Erkrankungen, wie z.B. die manifeste Hypothyreose und begleitende **zusätzliche** schlafmedizinische Erkrankungen wie periodische Beinbewegungen im Schlaf bei einem Restless-Legs-Syndrom (RLS) oder eine „Periodic Limb Movement Disorder“ (PLMD). **Auch eine Narkolepsie oder eine zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörung können bei Patienten mit OSA vorliegen** (20,22). **Auch unerwünschte Nebenwirkungen einer Pharmakotherapie sind als Ursache eines rEDS differentialdiagnostisch auszuschließen.**

Ebenso sind ein hoher Rest-AHI oder verbleibende „Respiratory Effort-related Arousals“ (RERAs) oder auch **therapiebedingte zentrale Apnoen („treatment-emergent sleep apnea“)** als Ursache einer rEDS

unter PAP-Therapie **auszuschließen**. Eine Übersicht über die differentialdiagnostischen Erwägungen findet sich bei (21).

Empfehlung 1 (neu 2022):

Vor Einleitung einer spezifischen Therapie einer residualen **Tagesschläfrigkeit unter Therapie** bei Patienten mit OSA sollen **mögliche alternative Ursachen für eine bestehende Tagesschläfrigkeit abgeklärt und behandelt werden** (Expertenkonsens, Konsens).

1.4 Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit unter PAP-Therapie

1.4.1 Pharmakotherapie mit Stimulantien

1.4.1.1 Modafinil und Armodafinil

Für die Bewertung von Modafinil und Armodafinil bezüglich der Wirksamkeit auf eine rEDS unter einer bestehenden PAP-Therapie bei OSA wurden 3 Metaanalysen aus 2015 und 2016 zugrunde gelegt (Tabelle 1). Die Meta-Analyse wurden nach den Kriterien des Assessment of Multiple SysTemAtic Reviews (AMSTAR) geprüft und als **methodisch ausreichend erachtet**. Hierbei ist zu beachten, dass die Metaanalysen **weitgehend auf die identischen Originalarbeiten zurückgegriffen** haben, so dass die Darstellung letztlich auf 9 Originalarbeiten beruht. In den im Weiteren beschriebenen Arbeiten wurde **eine adäquate PAP-Nutzung** von den Autoren dokumentiert, sofern nicht anders beschrieben. Ausgeschlossen wurden Studien, bei denen schwerwiegende somatische oder psychiatrische Begleiterkrankungen beschrieben wurden.

Sukhal et al. (25) konnten in ihre Metaanalyse aus 2015 insgesamt 6 Studien (3 mit Modafinil, 3 mit Armodafinil) zur Therapie der rEDS (ESS \geq 10 bzw. 11 unter CPAP) trotz suffizienter CPAP-Therapie (CPAP-Nutzung \geq 4 Stunden/Nacht an \geq 70% der Nächte mit einem AHI unter Therapie von $<$ 10 bzw. an \geq 5 von 7 Nächten/Woche mit einem AHI unter Therapie von $<$ 15 oder einer Reduktion um $>$ 50%) einschließen. Dabei variierten die Therapiezeiträume von 4 bis 12 Wochen, die Dosierungen von Modafinil zwischen 200 und 400 mg, die von Armodafinil zwischen 150 und 250 mg. Verglichen mit Placebo sank der ESS Score in der gepoolten Analyse beider Substanzen im Mittel um 2,51 Punkte, die Einschlafzeit im Multiplen Wachbleibe-Test (MWT) **verlängerte sich im Mittel um 2,73 Minuten**. Eine Verbesserung im Clinical Global Impression of Change betrug 26% (RR im Mittel 1,59, 95%CI, 1,36-1,86). Für beide Medikamente wurden als seltene Nebenwirkungen Kopfschmerz und Schwindel berichtet. In einer Studie wurden die Effekte von 200 mg mit denen von 400 mg Modafinil verglichen (26), ohne dass sich ein Unterschied zwischen den beiden Dosierungen zeigte. Ebenfalls kein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen 150 und 250 mg Armodafinil (27).

In einer Metaanalyse von Kuan et al. (28) aus 2016 wurden 11 RCT mit Modafinil (723 Patienten) und 5 RCT mit Armodafinil (1009 Patienten) bei Patienten mit OSA bewertet, wobei eine rEDS nicht zu den

Einschlusskriterien für die Auswahl der Studien herangezogen wurde. In zwei der berücksichtigten Studien wurden auch unbehandelte OSA-Patienten ohne eine bestehende CPAP-Therapie eingeschlossen, in zwei weiteren Studien erfolgte keine Angabe über eine bestehende CPAP-Therapie. Die Einnahmen von Modafinil variierten in der Dosis (200-400 mg) und der Dauer der Einnahme (1 Tag bis zwei Wochen), die Einnahmen von Armodafinil in der Dosis (50-250mg) und in der Dauer (7 Tag bis 12 Wochen). In der Analyse der Studien, in denen die Medikation zusätzlich zur CPAP-Nutzung gegeben wurde (5 bzw. 4), besserten sich durchgehend die ESS-Scores (weighted mean differences (WMD) -2,95 Punkte bei Modafinil, -2,78 Punkte bei Armodafinil). Im MWT zeigte sich eine Verlängerung der Einschlafzeit (mittlere Differenz gegenüber Placebo 2,51 unter Modafinil, 2,71 unter Armodafinil). Der Clinical Global Impression of Change (GCI) verbesserte sich unter Modafinil (Risk ratio 1,94) und Armodafinil (Risk ratio 1,44). Bei guter Verträglichkeit waren die Hauptnebenwirkungen Kopfschmerzen, Schwindel, Ängstlichkeit und Insomnie.

In der Metaanalyse von 8 randomisierten Studien von Avellar et al. aus 2016 (29) wurden die Effekte von Armodafinil (150-250 mg, 2-12 Wochen) und Modafinil (200-400 mg, 2-4 Wochen) ebenfalls mit unterschiedlicher Dauer und Dosierung bei OSA-Patienten mit rEDS (ESS \geq 10) trotz regelmäßiger PAP-Nutzung (CPAP-Nutzung \geq 4 Stunden/Nacht an \geq 5 von 7 Nächten/Woche) untersucht. Unter Modafinil zeigte sich auf Basis von vier bzw. drei eingeschlossenen Studien eine deutlichere Reduktion des ESS verglichen mit Placebo (mittlere Differenz -1,94; 95% Konfidenzintervall -2,67 bis -1,21) bzw. eine häufigere Normalisierung des (ESS<10) (Risk Ratio von 1,95). Unter Armodafinil zeigte sich auf Basis von vier bzw. drei eingeschlossenen Studien eine deutlichere Reduktion des ESS verglichen mit Placebo (mittlere Differenz -2,24; 95% Konfidenzintervall -3,15 bis -1,32) bzw. eine häufigere Normalisierung des (ESS<10) (Risk Ratio von 1,95). Vier Studien untersuchten die Veränderung des MWT unter Modafinil, hier zeigte sich eine Verlängerung der Einschlafzeit (mittlere Differenz zu Placebo 3,55 min). Insgesamt wurde die Qualität der Evidenz als moderat eingestuft, u.a. wegen geringer Stichprobengrößen.

Zusammenfassend wurden in den Studien unterschiedliche Dosierungen für Modafinil und Armodafinil über unterschiedlich lange Anwendungszeiträume untersucht. Insgesamt zeigen sich leichte bis moderate Verbesserungen der rEDS nach subjektiven und objektiven Kriterien, am stärksten jedoch bei Patienten mit relevanter objektiver rEDS, Armodafinil scheint eine etwas bessere Wirkung zu haben, vergleichende Studien liegen jedoch nicht vor. Die in die Metaanalysen eingeschlossenen Arbeiten waren von ausreichender Fallstärke bei einem der Fragestellungen des Amendments angemessenen Patientenkollektiv und die Auswertung des „risk of bias“ in den Metaanalysen zeigen vornehmlich ein geringes bis moderates Risiko für die eingeschlossenen Studien. Das Vertrauen in die Evidenz wurde entsprechend als moderat bis hoch eingeschätzt.

Die Nebenwirkungen in den vorgenannten Studien waren tolerabel. Aufgrund eines embryotoxischen Risikos dürfen die Substanzen nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, wirksame Methoden der Schwangerschaftsverhütungen sind umzusetzen.

Beide Substanzen sind nicht zur Therapie der rEDS unter PAP-Therapie bei OSA-Patienten zugelassen (Stand Juni 2022), nachdem die europäische Arzneimittelbehörde aufgrund einer für die

Diagnose OSA als ungünstig eingeschätzten Nutzen-Risiko-Abwägung empfohlen hat, die Indikation OSA nicht mehr in den Produktinformationen zu nennen (30).

Empfehlung 2 (modifiziert 2022):

Modafinil und Armodafinil **können** zur Behandlung **der residualen Tagesschläfrigkeit unter CPAP**-Therapie bei Patienten mit OSA als off-Label Therapie eingesetzt werden. (Empfehlungsgrad 0, Evidenzlevel 1, Konsens)

Die DEGAM stimmt der kann-Empfehlung für Modafinil und Armodafinil nicht zu. Die DEGAM ist der Ansicht, dass es, obwohl in den oben zitierten Studien eine gute Verträglichkeit attestiert wurde, keineswegs selten die genannten Nebenwirkungen gab. Außerdem ist nach Ansicht der DEGAM mit einer Blutdruckerhöhung zu rechnen (siehe Fachinformationen). Die DEGAM ist weiterhin der Ansicht, dass in den Studien Betroffene mit wesentlichen Komorbiditäten unterrepräsentiert waren und es keine Langzeit- oder größeren Studien gibt, die Unbedenklichkeit hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen nachweisen und rät daher vom Einsatz dieser Analeptika bei dem aus Sicht der DEGAM typischerweise hohen kardiovaskulären Risiko bei Menschen mit rEDS aus hausärztlicher Sicht von einer Dauertherapie eher ab.

1.4.1.2 Solriamfetol

Die wesentlichen Publikationen zur Wirksamkeit von Solriamfetol beruhen auf 5 Originalarbeiten, die auf insgesamt 3 internationale randomisierte kontrollierte Multicenter-Studien (TONES 3, TONES 4, TONES 5) zurückgehen. In diesen Studien wurde das Vorliegen einer EDS mittels eines ESS-Wertes ≥ 10 und einer mittlere Einschlaf latenz < 30 Minuten in den ersten 4 von 5 Durchgängen des MWT bei einer vorausgehenden Schlafdauer von mindestens 6 Stunden definiert. Zwei Meta-Analysen fassten die Ergebnisse von TONES 3, 4 und 5 sowie einer weiteren Phase-III-Studie und zwei kleineren Phase-II-Studien zusammen, darunter auch Studien mit Narkolepsie-Patienten (31,32). Beide Arbeiten schlossen jeweils fünf verschiedene Studien in ihre quantitativen Meta-Analysen ein, von denen sich vier Studien überlappen und zu einer gewissen Redundanz der Daten führen. Weiterhin erfolgte keine Differenzierung zwischen OSA und Narkolepsie-Patienten, was Aussagen zur Fragestellung der vorliegenden Leitlinie nicht ermöglicht. Vor diesem Hintergrund wurden die genannten Meta-Analysen nicht berücksichtigt.

In den TONES 3-Studien wurden die Daten einer randomisierten Studie von 459 Patienten mit OSA und EDS ausgewertet (33,34). Die Therapie bestand in einer 12-wöchigen Behandlungsphase mit Solriamfetol (37,5 mg, 75 mg, 150 mg bzw. 300 mg täglich) oder Placebo in einer randomisierten Zuteilung stratifiziert nach der Adhärenz zur primären OSA-Therapie. Primäre Endpunkte waren die Veränderung im MWT und in der ESS in einer modifizierten Intention-To-Treat Analyse. Die primäre Therapie bestand vornehmlich in der PAP-Therapie (255 in der Solriamfetol- und 81 in der Placebo-Gruppe). Während die initiale Veröffentlichung die Ergebnisse der gesamten Kohorte beschreibt, wertet eine weitere Publikation aus 2021 die Ergebnisse der Therapie-adhärenten und nicht-

adhärenten Patienten getrennt aus (35). **Berücksichtigt** werden an dieser Stelle im Sinne der Leitlinie daher die Ergebnisse der Therapie-**adhärenten Patienten** aus der getrennten Analyse aus 2021, die **allerdings nicht alle primären und sekundären Endpunkte für die beiden Subgruppen vollständig** ausweist.

In diese **nach Adhärenz getrennte Auswertung** gingen **324 Therapie-adhären**t Patienten ein. Eine Therapie-**Adhärenz wurde als PAP-Nutzung** von ≥ 4 h pro Nacht an **$\geq 70\%$ der Nächte**, eine angenommen effektive chirurgische Intervention oder eine Nutzung einer Unterkiefer-**Protrusionsschiene an $\geq 70\%$ der Nächte** definiert. Die mittlere Einschlafzeit vor Therapie lag bei $13,2 \pm 7,5$ Minuten in der Placebo- und bei $13,4 \pm 7,5$ Minuten in der Solriamfetol-Gruppe, die entsprechenden Werte **für den ESS lagen** bei $15,3 \pm 3,1$ bzw. $14,9 \pm 3,2$. Unter Therapie ergab sich eine Reduktion der Einschlafzeit bzw. eine Reduktion des ESS-Scores. Die Differenz zu Placebo in Bezug auf die Zunahme der **Einschlafzeit lag dosisabhängig zwischen 4,8 und 12,5 Minuten**, in Bezug auf den ESS zwischen 1,3 und 4,7 Punkten. Es zeigte sich keine Interaktion zwischen **Adhärenz und Therapieeffekt, so dass geschlussfolgert wurde, dass die dargestellten Effekte für therapieadhärente und nicht therapieadhärente Patienten** vergleichbar sind.

In der TONES 4-Studie wurden die Effekte einer dreiphasigen **sechswöchigen** Solriamfetol-Behandlung bei 122 Patienten mit EDS bei OSA untersucht (36). In Phase eins fand eine individuelle **zweiwöchige** Titration statt. In Phase zwei wurde die individuelle Dosierung von 75 mg, 150 mg oder **300 mg täglich** stabil beibehalten. In Phase drei wurde die Gruppe in einen Placebo- und Verum-Arm aufgeteilt. In der Placebo-Gruppe wurde Solriamfetol durch Placebo ersetzt, im Verum-Arm die Dosis aus Phase 2 konstant beibehalten. **Auch hier wurden adhären**t (n=96) und nicht adhärent (n=26) **Patienten mit einer primären OSA-Therapie** in Form von CPAP, chirurgischer Behandlung oder Therapie mittels Unterkiefer-**Protrusionsschiene eingeschlossen. Nach vierwöchiger Behandlung hatte** sich am Ende der Phase zwei die rEDS in der gesamten Kohorte von 15 bis 16 auf etwa 6 Punkte im ESS **reduziert und die Einschlafzeit von 12 bis 13 Minuten auf etwa 30 Minuten verlängert**. In Phase drei wurden Absetzeffekte (Placebo-Gruppe) **im Vergleich zur Fortführung der Therapie mit** Solriamfetol (Verum-Arm) untersucht. In der Placebo-Gruppe verschlechterten sich nach Absetzen von Solriamfetol **die Ergebnisse sowohl für den ESS (+4,2) als auch für den MWT (-11,9 Minuten), während sie im Therapieerhaltungsarm (Verum-Gruppe) weitgehend stabil blieben (ESS: 0,6 und MWT: -2,1 Minuten). Eine getrennte Auswertung der Effekte für Patienten unter CPAP wurde nicht** bereitgestellt.

In der Langzeit-Erweiterungsstudie TONES 5 wurden Teilnehmer der vorangegangenen Solriamfetol-Studien (TONES 3 und TONES 4) untersucht, welche das Medikament zuvor ausreichend gut vertragen hatten (226 Narkolepsie-Patienten und 417 OSA-Patienten) (37). Da in dieser Studie die **Effekte nicht für Therapie-adhären**t und nicht-adhärent Patienten bzw. **Patienten ohne primäre OSA-Therapie getrennt dargestellt wurden, können für die** spezifische Fragestellung der Leitlinie keine hinreichend belastbaren Aussagen getroffen werden.

Insgesamt zeigte Solriamfetol eine gute Verträglichkeit in der TONES 3- und TONES 5-Studie. In der TONES 5-Studie brachen 9,2% der Patienten die Therapie aufgrund therapieassoziierter Nebenwirkungen ab. **Unter der höchsten Dosierung** von Solriamfetol zeigte sich ein geringer, aber signifikanter Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg (2,5 mmHg systolisch bzw. 15,0 mmHg diastolisch bzw. 2,2 bzw. 2,9 **Schläge pro Minute**).

Bewertung der verfügbaren Studien

Das den vorliegenden Studien zugrundeliegende heterogene Patientenkollektiv ermöglicht nur teilweise Aussagen zur Fragestellung des vorliegenden Amendments, da nicht nur Patienten mit rEDS eingeschlossen wurden. In den Studien wurden Patienten mit unterschiedlichen therapeutischen Interventionen und teils auch verschiedenen Diagnosen mit dem Symptom „**Tagesschläfrigkeit**“ (Narkolepsie, OSAS) **eingeschlossen. Weiterhin wurde Therapieadhärenz nicht mit einheitlichen** Kriterien definiert bzw. operationalisiert.

In der TONES 3 Studie zeigen sowohl adhärente als auch nicht adhärente Patienten mit OSAS eine sowohl statistisch als auch klinisch signifikante Verbesserungen der Tagesschläfrigkeitswerte im MWT und der ESS. Weiterhin konnten in der TONES 4 Studie keine Toleranzentwicklungen nach einer vierwöchigen Behandlung festgestellt werden. **Allerdings entspricht eine vierwöchige Studiendauer nicht der Behandlungsrealität, so dass Aussagen zu Toleranzentwicklungen auf Basis dieser Daten nur sehr eingeschränkt möglich sind.** Nach Absetzen der Behandlung kommt es zu einer raschen Verschlechterung der Tagesschläfrigkeitswerte (TONES 4). **Absetzeffekte im Sinne von Gewöhnung oder Abhängigkeit** wurden in der TONES 5 Studie nicht beschrieben. Allerdings gilt es auch hier **einschränkend die relativ kurze Behandlungsdauer von 4 Wochen zu berücksichtigen.**

Solriamfetol zeigt nach einer individuellen Titration in Dosierungen zwischen 75 mg und 300 mg klinisch bedeutsame Verbesserungen in der Tagesschläfrigkeit sowohl auf subjektiver (ESS) als auch objektiver (MWT) Ebene. Aussagen zu Toleranzentwicklungen und Absetzeffekten sind aufgrund der kurzen Studiendauern nicht zu treffen.

Solriamfetol ist zur Therapie der rEDS unter CPAP-Therapie bei OSA-Patienten zugelassen (Stand Juni 2022). In seiner Dossierbewertung zum Zusatznutzen von Solriamfetol **kam das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im März 2022 zu folgendem Schluss:** „Zusammenfassend liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Solriamfetol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie, nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte, keine geeigneten Daten vor. **Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Solriamfetol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie** (fortsetzende Standardbehandlung), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“ **Als zweckmäßige Vergleichstherapie** wurde eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA zugrundgelegt (38). Die LL-Gruppe **hielt die publizierten Daten jedoch mehrheitlich für ausreichend, um vor dem Hintergrund der klinischen Erfahrung und der begrenzten therapeutischen Möglichkeiten eine offene Empfehlung** auszusprechen.

Empfehlung 3 (neu 2022):

Solriamfetol kann zur Therapie der residualen EDS unter CPAP-Therapie bei Patienten mit OSA angewendet werden. (Empfehlungsgrad 0, Evidenzlevel 2, starker Konsens)

Die DEGAM stimmt der kann-Empfehlung für Solriamfetol nicht zu. Die DEGAM ist der Ansicht, dass es, obwohl in den oben zitierten Studien eine gute Verträglichkeit attestiert wurde, zu einem Anstieg von Puls und Blutdruck kam. Das IQWiG konnte keinen Anhalt für einen Zusatznutzen verifizieren. Die DEGAM ist weiterhin der Ansicht, dass in den Studien Betroffene mit wesentlichen Komorbiditäten unterrepräsentiert waren und es keine Langzeit- oder größeren Studien gibt, die Unbedenklichkeit hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen nachweisen und rät daher vom Einsatz dieser Substanz bei dem bei dem aus Sicht der DEGAM typischerweise hohen kardiovaskulären Risiko bei Menschen mit rEDS aus hausärztlicher Sicht von einer Dauertherapie eher ab.

1.4.1.3 Pitolisant

Zur Wirkung von Pitolisant liegt eine Meta-Analyse von Wang et al. auf Basis von vier klinischen Studien vor (39). Zwei dieser Studien wurden mit Narkolepsie-Patienten durchgeführt und eine weitere untersuchte Patienten die eine CPAP-Therapie ablehnten. Daher wurde diese Meta-Analyse nicht weiter berücksichtigt und lediglich die darin enthaltene Originalarbeit für die weitere Beurteilung betrachtet.

Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Multicenter-Studie („HAROSA I“) mit Patienten mit rEDS (ESS \geq 12) bei OSA trotz adhärenter CPAP-Therapie (nächtliche Nutzungszeit \geq 4 Stunden mit einem AHI unter CPAP von \leq 10) vor (Tabelle 1) (40). Eingeschlossen wurden 244 Patienten (183 Pitolisant und 61 Placebo). Über zwölf Wochen erhielten die Patienten Pitolisant (individuell maximal verträgliche Dosis, 5, 10 oder 20 mg) oder Placebo. In die Intention-To-Treat Analyse gingen 200 Patienten ein (148 Pitolisant, 52 Placebo). Pitolisant verursachte bis zum Ende der Behandlungsphase einen mittleren Rückgang der Tagesschläfrigkeit (ESS) um knapp 6 Punkte von $14,9 \pm 2,7$ auf $9,0 \pm 4,8$. Der entsprechende Gruppenunterschied gegenüber Placebo fiel mit $-2,6$ ($-3,9$ bis $-1,4$) Punkten aufgrund des Placebo-Effektes (ESS-Reduktion von $14,6 \pm 2,8$ auf $12,1 \pm 6,1$) geringer aus, erwies sich allerdings als statistisch signifikant. Eine Normalisierung des ESS-Scores (ESS \leq 10) zeigte sich bei 56,3% der mit Pitolisant und bei 42,6% der mit Placebo behandelten Patienten. Die Wachheit wurde mittels der Einschlaf latenz im „Oxford Sleep Resistance Test“ (OSleR-Test) ermittelt (41). Im Osler Test konnte eine Verlängerung der Einschlaf latenz am Ende der Behandlungsphase im Vergleich zu vor der Behandlungsphase in der Patientengruppe von 15,5 min auf 22,3 min und in der Placebo Gruppe von 18,9 auf 21,9 min im statistischen Mittel erhoben werden. Zur weiteren Analyse wurde ein Veränderungsquotient der Einschlaf latenzen in den beiden Gruppen ermittelt, welcher einen statistisch signifikanten Unterschied ergab. In der Behandlungsgruppe mit

Pitolisant fand sich **ein signifikant höherer Anteil** an Patienten **gegenüber Placebo**, die anhand des CGI-C eine Verbesserung ihres klinischen Befindens angaben (78,0 vs. 53,4%, $p < 0,001$). Die **Häufigkeit therapieassoziierter Nebenwirkungen war in der Pitolisant-Gruppe mit 26,8%** nicht statistisch **signifikant höher** als in der Placebo-Gruppe mit **19,7%**. Die **häufigsten Nebenwirkungen** waren Kopfschmerzen (14,8% bzw. 11,5%), Insomnie (9,3% bzw. 3,3%) und Diarrhoe (keine Angabe). **Es kam zu keinen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit Therapiebezug.** Über den gesamten Studienzeitraum hinweg zeigten sich nahezu identische Blutdruckwerte zwischen beiden Gruppen.

Die parallel durchgeführte Studie „HAROSA II“ untersuchte 268 Patienten mit OSA und EDS, die eine CPAP-Therapie ablehnten, wandte dasselbe Studiendesign wie HAROSA I an und zeigte einen **nahezu identischen Effekt von Pitolisant auf die Tagesschläfrigkeit** (42). Da es sich hier allerdings nicht um ein Kollektiv mit rEDS unter CPAP handelte, wurde die Studie nicht weiter berücksichtigt.

Bewertung der verfügbaren Studienlage:

Der Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Pitolisant in Sinne der Fragestellung der Leitlinie liegt eine klinische Studie zugrunde. Das Studienkollektiv und die Kriterien zum Studieneinschluss sind gut dokumentiert. Es ergeben sich sowohl auf subjektiver und objektiver Ebene Hinweise auf einen **positiven Effekt von Pitolisant auf die Tagesschläfrigkeit.** Es ergibt sich im Vergleich zu Placebo eine statistisch und klinisch relevante Reduktion der ESS-Werte. Im OSLER-Test kommt es zu einer statistisch bedeutsamen **Verlängerung** der Einschlaf latenz im OSLER-Test, wobei die klinische Beurteilung aufgrund einer nicht ausreichenden Normierung und Validierung des OSLER-Tests und auch aufgrund vergleichbarer Einschlaf latenzen in der Placebo-Gruppe am Ende der Untersuchungsphase erschwert ist. Hinweise auf Toleranzentwicklungen innerhalb einer **12-wöchigen** Behandlungsphase mit Pitolisant ergeben sich nicht. Klinisch bedeutsame Absetzeffekte nach einer **12-wöchigen Behandlungsphase im Vergleich zu Placebo werden** nicht beschrieben. Bedeutsam erscheinen **die gute Verträglichkeit von Pitolisant und der fehlende Effekt auf fokale vaskuläre** Parameter. Pitolisant ist zur Therapie der rEDS unter CPAP-Therapie bei OSA-Patienten zugelassen (Stand Juni 2022). In seiner **Dossierbewertung zum Zusatznutzen von Pitolisant kam das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im März 2022 zu folgendem Schluss:** „Zusammenfassend liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Pitolisant im Vergleich zur **zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verbesserung der Wachheit und Reduktion der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer OSA, deren EDS durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde, keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pitolisant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.**“ **Als zweckmäßige** Vergleichstherapie wurde eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA zugrundegelegt (43). Die LL-Gruppe hielt die publizierten Daten jedoch **mehrheitlich für ausreichend, um vor dem Hintergrund der klinischen Erfahrung und der begrenzten therapeutischen Möglichkeiten eine offene Empfehlung auszusprechen.**

Empfehlung 4 (neu 2022):

Pitolisant kann zur Therapie der residualen EDS unter CPAP-Therapie bei Patienten mit OSA angewendet werden. (Empfehlungsgrad 0, Evidenzlevel 2, starker Konsens)

1.4.2 Nicht-medikamentöse Therapie

Klinische Studien zur nicht-medikamentösen Therapie bei rEDS bei OSA-Patienten unter Therapie sind nicht verfügbar, so dass keine spezifische Empfehlung ausgesprochen werden kann.

1.4.3 Evaluation der Langzeit-Therapie bei residualer Tagesschläfrigkeit

Bei allen Therapien und insbesondere der Pharmakotherapie ergibt sich die Notwendigkeit, den Erfolg einer längerfristigen Behandlung (länger als 3 Monate) und die Verträglichkeit regelmäßig zu überprüfen, insbesondere um Medikamentennebenwirkungen, Dosisveränderungen und Gewöhnungseffekte frühzeitig zu erkennen. Dies erfolgt durch die Anwendung angemessener Testverfahren zur Evaluation der Tagesschläfrigkeit wie z.B. den ESS oder MW. Bei Zunahme oder Wiederauftreten der rEDS sollten alternative Ursachen erneut abgeklärt werden.

Empfehlung 5 (neu 2022):

Unter medikamentöser Therapie sollen Therapieerfolg und Verträglichkeit regelmäßig geprüft werden. (Expertenkonsens, starker Konsens)

1.4.4 Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit OSA unter einer Therapie mit einem nicht-CPAP-Verfahren

Studien, welche spezifisch die Therapie der rEDS bei Patienten mit einer nicht-CPAP basierten - Therapien der OSA (z.B. Unterkiefer-Protrusionsschiene, Lagertherapie, chirurgische Therapieverfahren oder Neurostimulations-Verfahren) untersuchen, fanden sich nicht. Lediglich im Rahmen der TONES Studien wurden auch Patienten unter alternativen (nicht-CPAP) Therapien der OSA (Unterkiefer-Protrusionsschienen und chirurgische Therapien am oberen Atemweg) mit Solriamfetol behandelt. Eine getrennte Analyse der Therapieeffekte für die Patientengruppen mit nicht-CPAP-Basistherapie erfolgte in diesen Studien jedoch nicht. Auch für alternative PAP-Verfahren lassen sich keine belastbaren Aussagen treffen, da sich die zuvor genannten Studien primär nur auf die CPAP-Therapie bezogen bzw. alternative PAP-Verfahren nicht näher spezifiziert wurden bzw. keine getrennte Analyse erfolgte

Empfehlung 6 (neu 2022):

Patienten mit residualer Tagesschläfrigkeit bei OSA unter einer suffizienten nicht-CPAP Therapie **können** analog zu Patienten mit CPAP-Therapie behandelt werden. (Expertenkonsens, starker Konsens)

Tabelle 1. Berücksichtigte Meta-Analysen zur Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit unter OSA Therapie.

Autor	Jahr	Studientyp	Anzahl Studien (Jahr)	Population	OSA Therapie	Intervention	Ergebnis	EL
Sukhal et al. (25)	2015	Metaanalyse von RCTs	6 (2001-2013)	OSA	CPAP	Armodafinil (n=2), Modafinil (n=4)	Armodafinil und Modafinil verbessern Punktwert im ESS und Schlaflatenz im MWT, sowie CGI-C Punktwert und CPAP-Nutzung	1
Avellar et al. (29)	2016	Metaanalyse von RCTs	8 (2001-2014)	OSA	CPAP	Armodafinil (n=3), Modafinil (n=5)	Armodafinil und Modafinil verbessern Vigilanz und Tagesschläfrigkeit (MWT, ESS, Psychomotor Vigilance Test) und Erkrankungsschwere (CGI-C)	1
Kuan et al. (28)	2016	Metaanalyse von RCTs	16 (1997-2014)	OSA	CPAP (12 Studien)	Armodafinil (n=5), Modafinil (n=11)	Armodafinil und Modafinil verbessern die Schlaflatenz im MWT sowie den Punktwert im CGI-C	1

EL: Evidenzlevel; CPAP = Continuous Positive Airway Pressure; MWT = Multipler-Wachbleibe-Test; ESS = Epworth Sleepiness Scale; PGI-C = Patient Global Impression Scale – Change; CGI-C = Clinical global impression – Corrections

Tabelle 2. Berücksichtigte randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zur Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit (EDS) unter Therapie der Obstruktiven Schlafapnoe.

Autor	Jahr	Land	Studientyp	Patientenzahl, Population	OSA Therapie	Outcome	EL	Kritische Bewertung
Strollo et al. (36)	2019	International	RCT (Therapieentzugs- Studie)	n=124	Jegliche primäre OSA Therapie (n=94)	Absetzen von Solriamfetol führte zu einer Zunahme des Punktwerts im ESS und der Schlafdauer im MWT	2	ROB: low
Schweizer et al. (35)	2021	International	RCT (Subgruppen- Analyse von (32))	n=324	PAP	Solriamfetol zeigte in der Therapie- adhärenten Patientengruppe nach 12 Wochen einen dosisabhängigen positiven Effekt auf den ESS und die Einschlaflatenz im MWT	2	ROB: low
Pépin et al. (40)	2021	Europa	RCT	n=244	CPAP (n=244)	Pitolisant reduzierte nach 12 Wochen die Tagesschläfrigkeit (ESS) und ärztlich eingeschätzte Krankheitsschwere (CGI-C)	2	ROB: low

EL: Evidenzlevel; PAP = Positive Airway Pressure Therapie; CPAP = Continuous Positive Airway Pressure; MWT = Multipler-Wachbleibe-Test; ESS = Epworth Sleepiness Scale; CGI-C = Clinical Global Impression – Corrections; ROB = risk of bias

1.5 Leitlinienreport

1.5.1 Geltungsbereich und Zweck

Die vorliegende Aktualisierung bezieht sich auf die S3-Leitlinie zum nicht erholsamen Schlaf / **Schlafstörungen** und hier auf das Kapitel „**Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit unter CPAP-Therapie**“. Die genannte Leitlinie zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen wurde 2017 in der Zeitschrift *Somnologie* publiziert (1).

Seit der letzten Veröffentlichung der Leitlinie wurde bezüglich einzelner Aspekte der Leitlinie eine Reihe relevanter neuer Erkenntnisse veröffentlicht, die eine Neubewertung einzelner Aussagen und Empfehlungen der Leitlinie erforderlich machten, so dass für diese Kapitel das hier vorliegende Amendment erstellt wurde. Die Rationale für die Überarbeitung des vorliegenden Kapitels ergab sich daraus, dass seit der letzten Aktualisierung relevante neue wissenschaftliche Studien publiziert wurden, welche potentiell zu einer Änderung der hierin enthaltenen Empfehlungen führen könnten.

Alle übrigen Inhalte, Kapitel und Empfehlungen der Leitlinie, für die keine Aktualisierung vorgelegt wurde, bleiben in der bisherigen Form weiterhin gültig (siehe auch Kapitel „Konzept der Aktualisierung“). In Ergänzung zu den Angaben in diesem Leitlinienreport gelten auch die Angaben des Leitlinienreports der Hauptleitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen.

Diese Leitlinie richtet sich an ärztliche und nichtärztliche Berufsgruppen: Schlafmediziner, Allgemeinmediziner, Geriater, HNO-Ärzte, Internisten, Kardiologen, MKG-Chirurgen, Neurologen, Pneumologen, Psychiater, Psychotherapeuten, Selbsthilfegruppen und interessierte Laien. Sie dient zur Information für Pflegepersonal und Medizinisch-Technische Assistenzpersonen (MTAs).

1.5.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Steering-Komitee

- Dr. med. Sebastian Zaremba, Luzern, Schweiz
- Prof. Dr. med. Boris A. Stuck, Marburg

Autoren

- Dr. med. Sebastian Zaremba, Luzern, Schweiz
- Dr. med. Simon-D. Herkenrath, Solingen
- Prof. Dr. A. Büttner-Teleagă, Marburg
- Prof. Dr. S. Kotterba, Leer
- **Prof. Dr. Ch. Schöbel, Essen**
- Dr. Hans-Günter Weeß, Klingenmünster
- Prof. Dr. med. Boris A. Stuck, Marburg

Medizinische Fachgesellschaften

Um die Repräsentativität der Leitliniengruppe zu gewährleisten, wurden die nachfolgenden Gesellschaften, Berufsgruppen und Patientenvertreter zur Mitarbeit an dem Amendment eingeladen, die auch an der Erstellung des Haupttextes der Leitlinie beteiligt waren:

- **Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)**
- Berufsverband deutscher Neurologen (BDN)

- Berufsverband deutscher Psychiater (BVDP)
- Berufsverband deutscher Psychologinnen und Psychologen e.V. (BDP)
- Berufsverband niedergelassener Kardiologen e.V. (BNK)
- Bundesverband der Pneumologen, Schlaf- und Beatmungsmediziner e.V. (BdP)
- **Bundesverband Gemeinnützige Selbsthilfe Schlafapnoe Deutschland e.V. (GSD)**
- **Bundesverband Schlafapnoe und Schlafstörungen Deutschlands e.V. (BSD)**
- Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V. (BVHNO)
- **Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)**
- **Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV)**
- **Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)**
- **Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V. (DGG)**
- **Deutsche Gesellschaft für Hals- Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO)**
- **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)**
- **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)**
- **Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie e.V. (DGKFO)**
- **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)**
- **Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V. (DGMKG)**
- **Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)**
- **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)**
- **Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)**
- **Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPS)**
- **Deutsche Gesellschaft für zahnärztliche Schlafmedizin e.V. (DGZS)**
- **Deutscher Hausärzterverband**
- **Deutsche Narkolepsie Gesellschaft e.V. (DNG)**
- **Deutsche Restless Legs Vereinigung e.V. (RLS e.V.)**
- **Selbsthilfegruppe Schlafapnoe/chronische Schlafstörungen Solingen e.V.**
- **Allgemeiner Verband Chronische Schlafstörungen Deutschland e.V. (AVSD)**

Folgende Gesellschaften, Berufsgruppen und Patientenvertreter haben ihre Bereitschaft zur Mitarbeit **erklärt und einen Vertreter benannt** (die Gesellschaften/Berufsgruppen/Patientenvertreter wurden bis zu 3-mal kontaktiert (2-mal per E-Mail und einmal postalisch), erfolgte auch nach der 3. Kontaktaufnahme keine Rückmeldung, wurde davon ausgegangen, dass kein Interesse an der Mitarbeit besteht):

- **Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)**
- Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen e.V. (BDP)
- **Bundesverband Gemeinnützige Selbsthilfe Schlafapnoe Deutschland e.V. (GSD)**
- **Bundesverband Schlafapnoe und Schlafstörungen Deutschlands e.V. (BSD)**
- Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V. (BVHNO)
- **Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)**
- **Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V. (DGG)**
- **Deutsche Gesellschaft für Hals- Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO)**
- **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)**
- **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)**
- **Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V. (DGMKG)**
- **Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)**
- **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)**
- **Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)**
- **Deutsche Restless Legs Vereinigung e.V. (RLS e.V.)**
- **Selbsthilfegruppe Schlafapnoe/chronische Schlafstörungen Solingen e.V.**

1.5.3 Methodisches Vorgehen

Die Aktualisierung dieses Leitlinienkapitels wurde von Herrn PD Dr. Sitter als neutralen Moderator begleitet.

Bei der Auswahl der mit der Überarbeitung des Leitlinienkapitels beauftragten Autoren wurde bereits auf eine interdisziplinäre Zusammensetzung der Autorengruppen geachtet. Durch diese Autoren wurde dann die vorliegende Aktualisierung des Leitlinienkapitels nach Auswahl und Bewertung der Literatur (siehe unten) entsprechend erarbeitet.

Die Abstimmungen in der Konsensuskonferenz erfolgten nach dem nominalen Gruppenprozess und wurden durch PD Dr. Helmut Sitter (Marburg) moderiert. Im Vorfeld erfolgte die Einladung aller an der Konsensfindung Beteiligten mit Festlegung der Ziele und des Tagungsortes. Durch die Funktion von PD Dr. Sitter **war eine unabhängige Moderation gewährleistet. Als Tischvorlage diente das Manuskript der notwendigen Aktualisierungen sowie die Empfehlungen. Während der Konsensuskonferenz wurden die Aussagen/Empfehlungen präsentiert, die Stellungnahmen hierzu im Umlaufverfahren aufgenommen und von dem Moderator zusammengefasst.** Es fand eine Vorabstimmung und Diskussion der einzelnen Kommentare mit Erstellung einer Rangfolge statt. Die Diskussion der einzelnen angesprochenen Punkte **war gewährleistet. Eine endgültige Abstimmung über jede Empfehlung bzw. aller Alternativen wurde durchgeführt.**

Bei den Empfehlungen wurde die Stärke des erreichten Konsenses im Rahmen der Abstimmungen beim nominalen Gruppenprozess in relativen Angaben versehen (Zustimmung/Ablehnung).

Der nominale Gruppenprozess (Konsensuskonferenz) fand am 09.09.2022 per Videokonferenz statt. **Teilgenommen haben die folgenden Mandatsträger bzw. Fachgesellschaften sowie die Autoren des Amendments, wobei die Autoren nicht stimmberechtigt waren:"**

- **Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)** (Delegierte: Prof. Boris A. Stuck, Dr. Sebastian Zaremba)
- Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen e.V. (**BDP**) (Delegierte: Prof. Dr. Erich Kasten)
- Bundesverband Gemeinnützige **Selbsthilfe Schlafapnoe Deutschland e.V. (GSD)** (Delegierter: Ralf Kiehne)
- Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V. (**BVHNO**) (Delegierter: Prof. Dr. Michael Herzog)
- **Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM)** (Delegierte: Prof. Dr. Erika Baum)
- **Deutsche Gesellschaft für Hals- Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO)** (Delegierter: Prof. Dr. Michael Herzog)
- **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)** (Delegierter: Dr. Martina Große-Sundrup)
- **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)** (Delegierter: Priv. Doz. Dr. Thomas Bitter)
- **Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)** (Delegierter: Prof. Geert Mayer)
- **Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)** (Delegierter: Dr. Lukas Frase)
- **Deutsche Restless Legs Vereinigung e.V. (RLS e.V.)** (Delegierter: Dr. Joachim Paulus)
- **Selbsthilfegruppe Schlafapnoe/chronische Schlafstörungen Solingen e.V.** (Delegierter: Hartmut. Rentmeister)

Alle offenen Fragen konnten im Rahmen des nominalen Gruppenprozesses geklärt werden, eine Notwendigkeit für ein Delphi-Verfahren im Nachgang bestand nicht.

Da es sich um eine S3-Leitlinie handelt, enthielt der Konsensusprozess die folgenden Elemente:

Logische Analyse, formale Konsensfindung, Evidenzbasierung, Entscheidungsanalyse. Für eine

S3-Leitlinie gilt, dass anhand einer klar definierten Fragestellung eine Lösung mit konditionaler Logik (Wenn-Dann-Logik) in mehreren Schritten herbeigeführt wird. Für die Evidenzbasierung werden klinische Studien und Metaanalysen mit einbezogen. Anhand der graphischen Algorithmen soll das Vorgehen einfach, klar und übersichtlich dargestellt werden.

1.5.4 Abfassen der Leitlinie/Konsentierung

Ein erster Entwurf der Aktualisierung wurde unter Leitung der Steering-Komitee des Leitlinienkapitels Sebastian Zaremba und Boris Stuck, unter Mitwirkung der beteiligten Autoren verfasst. Die Konsentierung erfolgte wie in 1.5.3. beschrieben.

Die Empfehlungen wurden entsprechend dem von der AWMF empfohlenen Wording (soll, sollte, kann) formuliert und einzeln bei der Konsensuskonferenz unter AWMF-Moderation durch Herrn Sitter abgestimmt. „Soll“ bedeutet eine starke Empfehlung (Empfehlungsgrad A), „Sollte“ eine mittelstarke Empfehlung (Empfehlungsgrad B) und „Kann“ (Empfehlungsgrad 0) eine offene Empfehlung. Gemäß AWMF-Regelwerk wurden die Konsensstärken wie folgt festgesetzt: >95%-100% starker Konsens, >75%-94% Konsens, mehrheitliche Zustimmung >50%-74%, kein Konsens <50%.

1.5.5 Systematische Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde für alle Studien durchgeführt, die Anfang Februar 2015 in der „PubMed“-Datenbank, der „Cochrane Library“, den Datenbanken „Web of Science Core Collection“ und „PsychInfo“, sowie im Studienregister „clinicaltrials.gov“ publiziert waren. Die Literaturrecherche erfolgte zwischen dem 8. Februar und dem 1. November 2021. Als Einschlusskriterien wurden definiert:

deutsch- oder englischsprachige Publikationen, prospektive oder retrospektive klinische Studien, randomisierte kontrollierte Studien, kontrollierte klinische Studien, systematische Reviews, Metaanalysen, Leitlinien der AWMF, der europäischen und nordamerikanischen Fachgesellschaften (Practice Guidelines, Guidelines) in deutscher oder englischer Sprache. Ausschlusskriterien waren definiert als: Originalarbeiten, publiziert in einer anderen Sprache als Englisch oder Deutsch, tierexperimentelle Studien, Leserbriefe, Case Reports (Falldarstellungen), Expertenmeinungen, Reviews (Übersichtsartikel), die keine systematische Zusammenfassung der Literatur darstellten, sondern nur einen allgemeinen Überblick zur Thematik lieferten. Die Suche wurde eingegrenzt auf Erwachsene (adult 19+).

Hierzu wurde folgende Suchstrategie angewendet:

[„sleepiness“ OR „sleepy“ OR „vigilance“] AND [“sleep apnoea“ OR “sleep apnea syndrome“ OR “sleep apnea“ AND “syndromes“ OR “sleep apnea syndromes“ OR „sleep disordered breathing“] AND [„therapeutics“ OR “therapeutics“ OR “treatments“ OR “therapy“ OR “treatment“ OR “treatments“] mit den folgenden Limits: Publication Date 01012015-03112021, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, English, German, adult: 19+years

Darüber hinaus wurden die Literatur-Verzeichnisse der relevanten Reviews und Metaanalysen aus diesem Zeitraum auf zusätzliche wichtige Studien zum Thema untersucht, welche ebenfalls in die Literaturlauswertung eingeschlossen wurden. Ferner wurde auch eine aktuelle Übersichtsarbeit zum Thema **residuale Tagesschläfrigkeit unter CPAP, welche während der Erstellung dieses Leitlinien Updates publiziert wurde** in die Auswertung der Literatur mit einbezogen. (21)

Durch die genannte Suchstrategie konnten 2864 potentiell relevante Literaturstellen identifiziert wurden. Diese Literaturstellen wurden paritätisch unter den Autoren aufgeteilt und anhand des Titels offensichtlich nicht geeignete Literaturstellen identifiziert verworfen. Die 236 Literaturstellen, die auf dieser Basis als relevant erachtet wurden, wurden in einem zweiten Schritt zu jeweils gleichen Teilen

an ein Team aus zwei Autoren übertragen, die unabhängig voneinander die Literaturstellen anhand der hinterlegten Abstracts bewerteten, ob diese weiterhin von Relevanz sind. Die 23 Literaturstellen, die von beiden Autoren als relevant erachtet wurden, wurden für die weitere Analyse verwendet. Bei diskrepanter Beurteilung wurde eine persönliche Abstimmung zwischen diesen Autoren initiiert und eine Harmonisierung herbeigeführt. Die so verbliebenen Arbeiten wurden im Volltext beschafft und erneut zu jeweils gleichen Teilen an ein Team aus zwei Autoren übertragen, die die Literaturstellen unabhängig voneinander in gleicher Weise hinsichtlich ihrer Relevanz bewerteten und ggf. weitere Literaturstellen ausschlossen. Die so verbleibenden Literaturstellen wurden jeweils von den zwei Autoren getrennt voneinander nach den nachfolgend genannten Kriterien bewertet und die relevanten Daten extrahiert. Bei diskrepanter Beurteilung wurde eine persönliche Abstimmung zwischen diesen Autoren initiiert und eine Harmonisierung herbeigeführt.

1.5.6 Bewertung

Die Bewertung der Literatur erfolgte unabhängig voneinander von zwei Gutachtern nach den Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (2011). Neben der Auswahl der Literatur und der Klassifikation des Evidenzlevels erfolgte eine kritische Bewertung der Literatur / der Studien über Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR) der eingeschlossenen Meta-Analyse und eine risk of bias Analyse der eingeschlossenen randomisierten Studien durch die Autoren.

1.5.7 Externe Begutachtung und Verabschiedung

Das Amendment wurde den Vorständen bzw. Präsidien der beteiligten Fachgesellschaften zur Prüfung vorgelegt und von diesen im Dezember 2022 bzw. Januar 2023 freigegeben.

1.5.8 Redaktionelle Unabhängigkeit

Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie und die Durchführung der Konsensuskonferenzen erfolgten ausschließlich durch Mittel der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). Die Leitlinienerstellung erfolgte in inhaltlicher Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Einer Verzerrung der Überarbeitung des Leitlinienkapitels durch Interessenkonflikte wurde durch verschiedene vorbeugende Maßnahmen entgegengewirkt: (1) Interessenkonflikte aller am Leitlinienprozess Beteiligten wurden systematisch erfasst, bewertet und daraus entsprechende Maßnahmen abgeleitet und (2) bei der Zusammensetzung der Leitliniengruppe wurde besonders auf Interdisziplinarität geachtet.

Alle Autoren und Teilnehmer des nominalen Gruppenprozesses haben potentielle Interessenkonflikte über das hierfür seitens der AWMF bereitgestellte Onlineformular zu Beginn der Aktualisierung des Amendments offengelegt. Autoren mit hohen Interessenkonflikten wurden nicht zugelassen. Bei einem Autor hat sich im Verlauf des Verfahrens ein hoher Interessenkonflikt ergeben, dieser hat daraufhin seine Autorentätigkeit nicht weiter fortgesetzt. Vor Beginn der Konsensuskonferenz am 09.09.2022 haben darüber hinaus alle Delegierten ihre Interessenkonflikte in gleicher Weise offengelegt. Diese wurden durch die beiden Mitglieder des Steering-Komitees und den Moderator der Konsensuskonferenz überprüft und entsprechend den Empfehlungen der AWMF in gering, moderat und hoch eingeteilt. Die Einteilung und die daraus abgeleiteten Maßnahmen wurden zu Beginn der Konsensuskonferenz zwischen allen Beteiligten abgestimmt.

Bei geringem Interessenskonflikt (institutionelle Mittelzuweisungen) genügte die einfache Offenlegung, bei moderatem Interessenskonflikt zu einem Themenkomplex wurde die betreffende Person vom diesbezüglichen Abstimmungsprozess ausgeschlossen, bei hohem Interessenskonflikt darüber hinaus vom diesbezüglichen Diskussionsprozess. Als moderater Interessenskonflikt wurden direkte

Verbindung in die Industrie oder andere Interessensgruppen bewertet, die mit relevanten direkten oder indirekten finanziellen Zuwendungen (z.B. für die Durchführung klinischer Studien, für Vortragstätigkeiten oder die Übernahme von Reisekosten oder Referentenhonoraren) in Zusammenhang mit in der Leitlinie behandelten Fragestellungen verbunden waren. Als hoher Interessenkonflikt wurde eine **beratende Tätigkeit (z.B. in einem Advisory Board/Beratertätigkeit, Eigentümerinteresse)** bei einem pharmazeutischen Unternehmen gewertet, welches im Zusammenhang mit den Empfehlungen der Leitlinie von Relevanz war.

Eine Zusammenfassung der **Interessenerklärungen ist auf der Homepage der AWMF öffentlich** einsehbar.

1.5.9 Verbreitung und Implementierung

Das Amendment **wird über das Fachjournal *Somnologie*** verbreitet und kann online auf der Homepage der AWMF eingesehen werden (<http://www.awmf.org>).

1.6

REFERENZEN

1. Mayer G, Arzt M, Braumann B, Ficker JH, Fietze I, Galetke W, et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf / Schlafstörungen, Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“. Somnologie. 2017;(20 (Suppl s2)):97–180.
2. Stuck BA, Arzt M, Fietze I, Galetke W, Hein H, Heiser C, et al. Partial update of the German S3 Guideline Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: AWMF Register-No. 063-001 – German Sleep Society (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin – DGSM). Somnologie. 2020;24(3):176–208.
3. Ward Flemons W, McNicholas WT. Clinical prediction of the sleep apnea syndrome. Sleep Med Rev. 1997 Nov;1(1):19-32
4. Pépin JL, Viot-Blanc V, Escourrou P, Racineux JL, Sapene M, Levy P, et al. Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: The French multicentre study. Eur Respir J. 2009;
5. Gasa M, Tamisier R, Launois SH, Sapene M, Martin F, Stach B, et al. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. J Sleep Res. 2013;
6. Dongol EM, Williams AJ. Residual excessive sleepiness in patients with obstructive sleep apnea on treatment with continuous positive airway pressure. Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2016.
7. Vernet C, Redolfi S, Attali V, Konofal E, Brion A, Frijia-Orvoen E, et al. Residual sleepiness in obstructive sleep apnoea: Phenotype and related symptoms. Eur Respir J. 2011;
8. Léger D, Stepnowsky C. The economic and societal burden of excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Medicine Reviews. 2020.
9. Lee W, Lee SA, Ryu HU, Chung YS, Kim WS. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: Relationship with daytime sleepiness, sleep quality, depression, and apnea severity. Chron Respir Dis. 2016;
10. Timkova V, Nagyova I, Reijneveld SA, Tkacova R, van Dijk JP, Bültmann U. Quality of life of obstructive sleep apnoea patients receiving continuous positive airway pressure treatment: A systematic review and meta-analysis. Heart and Lung. 2020.
11. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. S3-Leitlinie Müdigkeit (AWMF-Register-Nr. 053-002). Stand November 2017. Abgerufen am 9. September 2022, von https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-002l_S3_Muedigkeit_2018-06_01.pdf
12. Werli KS, Otuyama LJ, Bertolucci PH, Rizzi CF, Guilleminault C, Tufik S, et al. Neurocognitive function in patients with residual excessive sleepiness from obstructive sleep apnea: a prospective, controlled study. Sleep Med. 2016;
13. Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Heitman SJ, Flemons WW, Ghali WA, Manns B, Faris P, Tsai WH. Excessive daytime sleepiness is associated with increased health care utilization among patients referred for assessment of OSA. Sleep. 2011.
14. Weeß HG, Sauter C, Geisler P et al. Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit - Diagnostische Instrumentarien zur Messung müdigkeits- und schläfrigkeitsbezogener Prozesse und deren Gütekriterien. Somnologie. 2000;(4):20–38.
15. Gräcman N, Albrecht M. Begutachtungsleitlinien zur Krafftahreignung. Mensch und Sicherheit. 2019;(M 105).
16. Pepin JL, Launois SH, Tamsier R, Levy P. Sleepiness due to sleep-related breathing disorders. In: Sleepiness: Causes, Consequences and Treatment. 2011.
17. Kumar R, Pham TT, Macey PM, Woo MA, Yan-Go FL, Harper RM. Abnormal myelin and axonal integrity in recently diagnosed patients with obstructive sleep apnea. Sleep. 2014;
18. Zhu Y, Fenik P, Zhan G, Mazza E, Kelz M, Aston-Jones G, et al. Selective loss of catecholaminergic wake-active neurons in a murine sleep apnea model. J Neurosci. 2007;
19. Veasey SC, Davis CW, Fenik P, Zhan G, Hsu YJ, Pratico D, et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: Protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. Sleep. 2004;
20. Javaheri S, Javaheri S. Update on Persistent Excessive Daytime Sleepiness in OSA. Chest. 2020.
21. Fietze I, Blum HC, Grüger H, Käßner F, Maurer JT, Nilius G, et al. Diagnosis and treatment of residual sleepiness in patients with treated obstructive sleep apnea. Somnologie. 2021;25(2):99–109.
22. Schwartz DJ, Kohler WC, Karatinos G. Symptoms of depression in individuals with obstructive sleep apnea may be amenable to treatment with continuous positive airway pressure. Chest. 2005;
23. Koutsourelakis I, Perraki E, Economou NT, Dimitrokalli P, Vagiakis E, Roussos C, et al.

- Predictors of residual sleepiness in adequately treated obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2009;
24. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CFP, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* [Internet]. 2007 Jun;30(6):711–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580592>
 25. Sukhal S, Khalid M, Tulaimat A. Effect of wakefulness-promoting agents on sleepiness in patients with sleep apnea treated with CPAP: A meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(10):1179–86.
 26. Black JE, Hirshkowitz M. Modafinil for treatment of residual excessive sleepiness in nasal continuous positive airway pressure-treated obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* [Internet]. 2005 Apr;28(4):464–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16171291>
 27. Roth T, White D, Schmidt-Nowara W, Wesnes KA, Niebler G, Arora S, et al. Effects of armodafinil in the treatment of residual excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a 12-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study in nCPAP-adherent adults. *Clin Ther* [Internet]. 2006 May;28(5):689–706. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16861091>
 28. 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):874–88.
 29. Avellar ABCC, Carvalho LBC, Prado GF, Prado LBF. Pharmacotherapy for residual excessive sleepiness and cognition in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnea syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2016;30:97–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2015.10.005>
 30. www.ema.europa.eu/en/medicine/humans/referrals/modafinil (Zugriff 04.01.2023)
 31. Wang J, Yang S, Li X, Wang T, Xu Z, Xu X, et al. Efficacy and safety of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: findings from randomized controlled trials. *Sleep Med* [Internet]. 2021;79:40–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138994572030589X>
 32. Subedi R, Singh R, Thakur RK, K C B, Jha D, Ray BK. Efficacy and safety of solriamfetol for excessive daytime sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sleep Med* [Internet]. 2020;75:510–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.09.019>
 33. Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, Gotfried M, Chen D, Carter LP, et al. Solriamfetol for excessive sleepiness in obstructive sleep apnea (TONES 3): A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(11):1421–31.
 34. Weaver TE, Drake CL, Benes H, Stern T, Maynard J, Thein SG, et al. Effects of solriamfetol on quality-of-life measures from a 12-week phase 3 randomized controlled trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(8):998–1007.
 35. Schweitzer PK, Mayer G, Rosenberg R, Malhotra A, Zammit GK, Gotfried M, et al. Randomized Controlled Trial of Solriamfetol for Excessive Daytime Sleepiness in OSA: An Analysis of Subgroups Adherent or Nonadherent to OSA Treatment. *Chest* [Internet]. 2021 Jul 1;160(1):307–18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.033>
 36. Strollo PJ, Hedner J, Collop N, Lorch DG, Chen D, Carter LP, et al. Solriamfetol for the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA: A Placebo-Controlled Randomized Withdrawal Study. *Chest*. 2019;155(2):364–74.
 37. Malhotra A, Shapiro C, Pepin JL, Hedner J, Ahmed M, Foldvary-Schaefer N, et al. Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2020;43(2):1–11.
 38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2022, 3. März). Solriamfetol (obstruktive Schlafapnoe) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. In *Gemeinsamer Bundesausschuss* (Nr. A21-129). Abgerufen am 9. September 2022, von https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5131/2021-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Solriamfetol_D-739.pdf
 39. Wang J, Li X, Yang S, Wang T, Xu Z, Xu J, et al. Pitolisant versus placebo for excessive daytime sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: A meta-analysis from randomized controlled trials. *Pharmacol Res* [Internet]. 2021;167:105522. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661821001067>
 40. Pépin J-L, Georgiev O, Tiholov R, Attali V, Verbraecken J, Buyse B, et al. Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP: A Randomized Trial. *Chest* [Internet]. 2021 Apr 1;159(4):1598–609. Available from:

- <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.281>
41. Bennett LS, Stradling JR, Davies RJ. A behavioural test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* [Internet]. 1997 Jun;6(2):142–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9377534>
 42. Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, Hedner J, Saaresranta T, Georgiev O, et al. Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020;201(9):1135–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31917607>
 43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2022b, März 10). Pitolisant (obstruktive Schlafapnoe) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. In *Gemeinsamer Bundesausschuss* (Nr. A21-140). Abgerufen am 9. September 2022, von https://www.iqwig.de/download/a21-140_pitolisant_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf

Versionsnummer:	3.1
Erstveröffentlichung:	08/2001
Überarbeitung von:	12/2016
Nächste Überprüfung geplant:	12/2021

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online