

Somnologie 2022 · 26:144–148
<https://doi.org/10.1007/s11818-022-00376-2>
Angenommen: 21. Juli 2022
Online publiziert: 23. August 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022



Aktuelle Entwicklungen in der Schlafforschung und Schlafmedizin – eine Einschätzung der AG „Apnoe“

Dagmar Norden¹ · Simon Herkenrath²

¹ Praxis am Theaterwall, Oldenburg, Deutschland

² Klinik für Innere Medizin und Pneumologie, Evangelisches Krankenhaus Bergisch Gladbach, Bergisch Gladbach, Deutschland

Einleitung

In den letzten Jahren stehen die Klassifikation und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen (SBAS) ganz im Zeichen individualisierter Konzepte, basierend auf pathophysiologischen und klinischen Einflussgrößen. Hierbei spielen nicht nur pathophysiologische Faktoren wie die Anatomie des oberen Atemwegs, die Muskelresponsivität der dilatierenden oberen Atemwegsmuskulatur, die Sensitivität der Atmungsregulation und die Arousalchwelle eine Rolle, sondern auch klinische Faktoren in Form assoziierter Beschwerden und kardiovaskulärer Endorganauswirkungen.

Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) rückt als Grundlage für Klassifikation und Therapieentscheidung zunehmend in den Hintergrund, da er sich in den letzten Jahren nicht als guter Prädiktor für die individuelle Bedeutung einer SBAS in Bezug auf Symptomatik und individuelles kardiovaskuläres Risiko erwiesen hat. Neuere aus der Polysomnographie errechnete Metriken wie die Last an Aufwachreaktionen („Arousalburden“) oder die schlafapnoespezifische Hypoxämiebelastung werden in den nächsten Jahren an Bedeutung gewinnen, da sie wesentlich besser mit dem individuellen Risiko korrelieren als die herkömmlich verwendeten Parameter [1, 2]. Neue Systeme zur Klassifikation der SBAS (z. B. Baveno) versuchen, polysomnographische Parameter mit der Symptomatik und dem kardiovaskulären Risiko zu verknüpfen und

können die Grundlage neuer Studiendesigns bilden [3].

Während SBAS zu einer verschlechterten Lebensqualität und Prognose beitragen können, legen jüngere Ergebnisse randomisiert kontrollierter Studien wiederholt nahe, dass eine Therapie bei asympto- oder oligosymptomatischen Patient*innen nicht maßgeblich zu einer Verringerung kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse beiträgt. Ob die bessere Identifikation von Risikokollektiven und Nutzung individualisierter Therapiekonzepte zukünftig einen anderen Blick auf die prognostische Bedeutung der SBAS-Therapie wirft, bleibt abzuwarten.

Grundlage einer suffizienten Therapie ist eine gute Compliance infolge eines zufriedenstellenden subjektiven Therapieerfolgs möglichst ohne Nebenwirkungen. Dass die Evidenz für Therapien abseits der Positivdrucktherapie in den letzten Jahren sukzessive gestiegen ist, erlaubt zukünftig die Nutzung eines breiteren therapeutischen Portfolios, individuell angepasst an die pathophysiologischen und klinischen Anforderungen. Erfreulich ist in diesem Zusammenhang, dass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) mit dem Beschluss vom 26.05.2021 den Grundstein für die Erstattungsfähigkeit der Unterkieferprotrusionsschiene (UPS) als Zweitlinientherapie gelegt hat und die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) Pitolisant und Solriamfetol als Therapie der residuellen Tagesschläfrigkeit (rEDS) bei obstruktiver Schlafapnoe zusätzlich zur Basistherapie



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

zugelassen hat. Eine Herausforderung für die schlafmedizinische Versorgung ist und bleibt hingegen die Corona-Pandemie.

Unterkieferprotrusionsschiene (UPS): Lost in Translation?

Vier Jahrzehnte sind vergangen, seit Prof. Meier-Ewert die Hypothese aufstellte, dass das Prinzip des Esmarch-Heiberg-Handgriffes bei der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) wirksame Anwendung finden kann. Die hieraus entwickelte Unterkieferprotrusionsschienen-therapie hielt in Deutschland 2009 mit höchstem Empfehlungsgrad in die S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf“ Einzug [4]. Im Jahr 2021 wurde ergänzend eine erste AWMF(Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)-gelistete zahnmedizinische S1-Leitlinie zur Durchführung der UPS-Therapie im interdisziplinären Workflow publiziert [5].

Vorrangiges Ziel von Leitlinien ist die Verbesserung der medizinischen Versorgung durch die Vermittlung von Wissen

[6]. In der Medizin wie auch in der Zahnmedizin bedeutet die Verfügbarkeit von Leitlinien jedoch nicht automatisch deren Umsetzung [7–9]. Die Translation in die klinische Anwendung steht gerade im Fall der UPS-Therapie in Deutschland auch nach dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Verankerung dieser Methode in der kassen(zahn)ärztlichen Versorgung vor Disseminationslücken und Implementierungsbarrieren.

Diese Barrieren lassen sich in personenbezogene, leitlinienbezogene und externe Faktoren einteilen [7]. Personenbezogene Barrieren können auf der Wissens- und auf der Einstellungsebene des Arztes bzw. Zahnarztes bestehen [9, 10]. Gesetzliche Vorgaben für eine spezifische Fortbildung auf zahnärztlicher Seite wären deswegen auch in Deutschland wünschenswert. Die Bekanntheit beider Leitlinien könnte so unter Zahnärzten ähnlich gut wie bei den mit Schlafmedizin befassten Ärzten werden und auf beiden Seiten das Vertrauen in diese Therapieform stärken. Auf der Einstellungsebene können beim indizierenden Arzt vor allem ein Mangel an Out-

come-Erwartung und ein Mangel an Motivation zur Anbahnung dieser Therapie eine Rolle spielen [11]. Obwohl die UPS-Therapie insgesamt der Continuous Positive Airway Pressure(CPAP)-Therapie hinsichtlich ihrer Wirkung auf viele klinische Endpunkte ebenbürtig ist, stellt die bei der UPS im Vergleich zu CPAP höhere Variabilität im Therapieansprechen auf den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) als etablierten Outcomeparameter bis heute eine der größten Implementierungsbarrieren dar. [12]. Zur Überwindung dieser Implementierungsbarriere könnte die Entwicklung von für die klinische Routine geeigneten prädiktiven Verfahren beitragen. Auch die Nutzung verschiedener, vom patientenspezifischen Behandlungsziel abhängiger Outcomekriterien zur Definition des Behandlungserfolgs kann helfen. Akzeptanz und Adhärenz sind bei der UPS-Therapie insgesamt höher [13]. Das Augenmerk auf die Vorteile der UPS-Therapie hinsichtlich der Adhärenz könnte zur Überwindung einstellungsbezogener Implementierungsbarrieren hilfreich sein [13]. Die Sorge vor forensischen Risiken stellt eine weitere mo-

Hier steht eine Anzeige.

tivatorische Barriere dar, ein anderes als das etablierte Verfahren zu wählen [11]. Ähnliches gilt für Bedenken hinsichtlich der Qualität der zahnärztlichen Durchführung.

Leitlinienbezogene Barrieren hängen hauptsächlich mit dem Entwicklungs- und Etablierungsprozess zusammen. Der fehlende Einbezug von Interessenvertretern kann hier ebenso wie Mangel an Evidenz eine Rolle spielen [9, 14–16]. Bei der UPS-Therapie ist dies beispielsweise die Verknüpfung der Indikationsstellung zur UPS-Therapie mit dem AHI, der sich als ein nicht validierter Parameter gegenwärtig in seiner traditionellen Rolle als diagnostischer Marker und Schweregradindikator für eine klinisch relevante OSA auf dem Rückzug befindet [17]. Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in seiner Nutzenbewertung der UPS-Therapie beim Vergleich mit der CPAP-Therapie keine Nichtunterlegenheitsgrenze beim AHI oder in einem anderen Parameter festgestellt und sich damit von der S3-Leitlinien-Empfehlung abgegrenzt. Vielmehr sollten nach der Datenlage bei der Therapiewahl statt des AHI Komorbiditäten und Symptomatik miteinbezogen werden [18].

Externe Implementierungsbarriere ist auch nach dem G-BA-Beschluss die bestehende Rechtsunsicherheit hinsichtlich der ärztlichen Berechtigung zur Indizierung dieser Therapie im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung sowie Unklarheit bezüglich der formalen Ansprüche an diese Indikationsstellung [19]. Hier besteht Klärungsbedarf.

Die leitlinienkonforme Erstellung einer UPS erfordert eine vorherige ärztliche Überweisung auch unabhängig von der Frage des Leistungsanspruchs gegenüber der Gesetzlichen Krankenkasse [5]. Es wäre hilfreich, bei allen beteiligten Disziplinen ein klares Bewusstsein für diese Notwendigkeit einer schlafmedizinischen Indikationsstellung zu schaffen, auch über den Geltungsbereich des G-BA-Beschlusses hinaus.

Die Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten der UPS-Therapie im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie sowie möglicher Alternativen bedürfen des interdisziplinären Austausches

[5]. Für eine leitlinienkonforme Therapieentscheidung und für eine qualitativ hochwertige Durchführung der UPS-Therapie in der Breite spielt effiziente Kommunikation eine Schlüsselrolle. Sie verlangt deswegen nach Lösungen zur Überwindung von Barrieren im Bereich technischer und semantischer Interoperabilität, die auch nach dem Beschluss des G-BA weiter von traditionellem, oft ineffizientem, papierbasiertem Datenaustausch geprägt ist.

Schläfrigkeit trotz OSA-Therapie – Therapieversagen?

Eine residuelle exzessive Tagesschläfrigkeit (rEDS) existiert bei ca. 10 % aller Patienten mit OSA trotz etablierter Basistherapie [20]. Sie ist charakterisiert durch einen erhöhten Summenscore (≥ 10) in der Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS) sowie durch den Nachweis einer pathologischen Schläfrigkeit in objektiven Testverfahren (z. B. Multipler Wachbleibetest, Osler Test). Voraussetzung für die Einleitung einer medikamentösen Therapie ist neben der Existenz einer EDS eine optimale Basistherapie der OSA sowohl in Bezug auf Effektivität als auch Adhärenz sowie der Ausschluss bzw. die Behandlung anderer Ursachen einer Tagesschläfrigkeit.

Die Ursache der rEDS ist pathophysiologisch nicht abschließend geklärt. Man geht davon aus, dass es durch Schlaffragmentierung bei nicht oder nicht suffizient therapierter OSA infolge von Arousals und wiederkehrenden Desaturationen zu neuronalen Schäden im Bereich des Hippocampus, des Locus coeruleus, der periaquäduktalen grauen Substanz, des Hirnstamms und basalen Vorderhirns kommt. Zudem kann es durch die OSA zu einer unzureichenden Wirksamkeit von Melatonin, TNF- α s und Orexin kommen [21–25].

Bis vor wenigen Monaten gab es für das Krankheitsbild der rEDS keine zugelassene Therapie. Teils wurde Modafinil oder Armodafinil eingesetzt, ausreichend randomisierte kontrollierte Studien liegen für diese Indikationsstellung jedoch nicht vor. Zudem bestehen seltene, aber potenziell bedeutsame psychiatrische Nebenwirkungen (Depression, Psychose, Suizidgedanken) [20].

Solriamfetol ist ein Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer und hat

eine Halbwertszeit von 6–8 h. Es existieren 3 randomisierte kontrollierte multizentrische Studien (TONES 3–5), sowie 2 Metaanalysen, welche die Effekte von Solriamfetol bei OSA mit rEDS sowie Narkolepsie in verschiedenen Dosierungen untersuchten [26–30]. Solriamfetol führte zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der mittleren Einschlafzeit um im Mittel ca. 10 min und Abnahme des ESS-Summenscores um im Mittel ca. 4 Punkte im Vergleich zu Placebo. Die Dosierungen von 37,5 mg, 75 mg und 150 mg zeigten dabei ein gutes Wirkungs-Nebenwirkungsprofil. Initiale Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Nausea, Angststörungen und Insomnie zeigten sich nach ca. 1 Woche rückläufig. In einer Dosis von 300 mg kam es zu Blutdruckanstiegen > 2 mm Hg und einer deutlichen Herzfrequenzsteigerung. Solriamfetol ist daher heute nur in einer Dosis bis 150 mg für die rEDS bei OSA seitens der EMA zugelassen.

Pitolisant ist ein selektiver H3-Rezeptorantagonist [31]. Zudem erhöht es die Freisetzung von Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin im ZNS. Es existieren 2 randomisierte und kontrollierte Multicenterstudien zu Pitolisant. Die HAROSA I Studie untersuchte 244 Patienten mit rEDS bei behandelter OSA und fand eine Abnahme des ESS um im Mittel $-2,6$ Punkte gegenüber Placebo [31]. Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, insomnische Beschwerden und Diarrhoe fanden sich bei Pitolisant häufiger als unter Placebo. Die HAROSA II Studie untersuchte Pitolisant bei 268 Patienten mit OSA, welche eine Positivdrucktherapie abgelehnt hatten [32]. Auch hier zeigte sich ein Rückgang des ESS-Summenscores im Mittel von 2,8 Punkten gegenüber Placebo. Ein Effekt auf den Blutdruck zeigte sich unter Pitolisant nicht. Die EMA ließ Pitolisant bei OSA mit rEDS 09/2021 zu.

Mit Solriamfetol und Pitolisant stehen somit für den OSA-Phänotyp mit rEDS zwei neue wirksame und kürzlich zugelassene Therapieverfahren zur Verfügung. Komplex ist vor Einleitung solcher Therapieverfahren sicherlich der Ausschluss anderweitiger ursächlicher Erkrankungen. Dies sollte jedoch weder Anlass dazu geben, die Therapie in der richtigen Indikationsstellung vorzuenthalten, noch diese zu großzügig ohne suffiziente Differential-

diagnostik einzusetzen. In Kürze wird zur medikamentösen Therapie der rEDS bei OSA eine Teilaktualisierung der S3-Leitlinie erscheinen, welche die existierende Evidenzzusammenfassend beleuchtet und Behandlungspfade aufzeichnen wird.

Coronapandemie – Ist noch Platz für die Schlafmedizin?

Zu Beginn der Pandemie wurden viele Schlaflabore im Zuge der Aussetzung elektiver medizinischer Verfahren für längere Zeit geschlossen. Während dieser Zeit war der Zugang zu schlafmedizinischer Diagnostik und Therapie stark eingeschränkt [33, 34]. Für Menschen mit schlafbezogenen Atmungsstörungen war und ist dieser Versorgungseinschnitt besonders kritisch, da sich das klinische Outcome bei Koexistenz einer COVID-19-Pneumonie und schlafbezogener Atmungsstörung wechselseitig negativ beeinflusst. Dies ist auf gemeinsame Risikofaktoren schlafbezogener Atmungsstörungen und eines schweren COVID-19-Verlaufs zurückzuführen, zu denen beispielsweise die Adipositas und präexistente Lungenerkrankungen (chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Asthma bronchiale) zählen. Verschiedene Mechanismen wurden ursächlich diskutiert, wie die massive Mobilisierung proinflammatorischer Monozyten und neutrophiler Granulozyten infolge erhöhter Interleukin-, Tumornekrosefaktor- und Zytokinlevel [35]. Intermittierende Hypoxämie und Schlaffragmentierung haben zudem in Tiermodellen zu einer weniger robusten Reaktion auf Virusinfekte und Septikämien geführt [36]. Schließlich gibt es Hinweise, dass die Dysregulation der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse infolge der zyklischen Desaturationen unabhängig des Blutdrucks zu einer Hochregulierung von ACE-2-Rezeptoren führt, welches den Eintritt des SARS-CoV-2-Virus in die Zellen erleichtert [37, 38].

Verschiedene populationsbasierte Studien fanden ein erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung bei COVID-19 im Falle einer präexistenten obstruktiven Schlafapnoe auch nach Adjustierung für bekannte Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und kardiovaskuläre Komorbiditäten, welches konsekutiv mit einem

gesteigerten Mortalitätsrisiko einherging [39–41].

Für die Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie hat die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin ein Positionspapier veröffentlicht, in dem die Durchführung schlafmedizinischer Leistungen auch unter Pandemiebedingungen skizziert wird [42]. Neben speziellen hygienischen Gesichtspunkten gewinnt insbesondere die Nutzung neuerer technischer Verfahren wie der Telemedizin und des „home ambulatory sleep testing“ (HSAT) zum Beispiel in Form der peripheren arteriellen Tonometrie (PAT) an Bedeutung. Wir alle sollten uns um die Weiterentwicklung und Aufrechterhaltung der schlafmedizinischen Versorgung auch unter Pandemiebedingungen bemühen und Versorgungsengpässe im Falle einer neuerlichen Reduktion elektiver medizinischer Leistungen unbedingt vermeiden.

Korrespondenzadresse

Dagmar Norden

Praxis am Theaterwall
Theaterwall 4, 26122 Oldenburg, Deutschland
dagnorden@web.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Norden und S. Herkenrath geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Shahrbabaki SS, Linz D (2021) Sleep arousal burden is associated with long-term all-cause and cardiovascular mortality in 8001 community-dwelling older men and women. *Eur Heart J* 42(21):2088–2099
2. Azarbarzin A, Sands SA (2020) The sleep apnea-specific hypoxic burden predicts incident heart failure. *Chest* 158(2):739–750
3. Randerath WJ, Herkenrath S (2021) Evaluation of a multicomponent grading system for obstructive sleep apnoea: the Baveno classification. *ERJ Open Res* 7(1):928–2020
4. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (2017) S3 Leitlinie Nicht-erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezo-

gene Atmungsstörungen beim Erwachsenen“. AWMFRegister-Nr 063/001

5. Deutsche Gesellschaft für Zahnärztliche Schlafmedizin (2021) Die Unterkieferprotrusionsschiene (UPS): Anwendung in der zahnärztlichen Schlafmedizin beim Erwachsenen. AWMF-Registernummer: 083-045
6. Kopp I (2005) Wege zur Qualitätsentwicklung: Implementierung von Leitlinien. In: Badura B, Iseringhausen O (Hrsg) Wege aus der Krise der Versorgungsorganisation – Beiträge aus der Versorgungsforschung. Hogrefe, Bern, S 255–252
7. Storm-Versloot MN, Knops AM, Ubbink DT, Goossens A, Legemate DA, Vermeulen H (2012) Long-term adherence to a local guideline on postoperative body temperature measurement: Mixed methods analysis. *J Eval Clin Pract* 18:841–847
8. Guncu GN, Nemli SK, Carrilho E, Yamalik N, Volodina E, Melo P, Margvelashvili V, Rossi A (2018) Clinical guidelines and implementation into daily dental practice. *Acta Med Port* 31(1):12–21. <https://doi.org/10.20344/amp.8942>
9. Fischer F, Lange K, Klose K, Greiner W, Kraemer A (2016) Barriers and strategies in guideline implementation—A scoping review. *Healthcare (Basel)* 4(3):36. <https://doi.org/10.3390/healthcare4030036>
10. Tracy SL (2014) From bench-top to chair-side: How scientific evidence is incorporated into clinical practice. *Dent Mater* 30(1):1–15. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2013.08.200>
11. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR (1999) Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 282(15):1458–1465. <https://doi.org/10.1001/jama.282.15.1458>
12. Bamagoos AA, Sutherland K, Cistulli PA (2016) Mandibular advancement splints. *Sleep Med Clin* 11(3):343–352. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.04.002>
13. Okuno K, Pliska BT, Hamoda M, Lowe AA, Almeida FR (2016) Prediction of oral appliance treatment outcomes in obstructive sleep apnea: A systematic review. *Sleep Med Rev* 30:25–33. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.11.007>
14. Gronseth GS (2004) From evidence to action. *NeuroRx* 1(3):331–340. <https://doi.org/10.1602/neuroRx.1.3.331>
15. Tyagi NK, Dhesy-Thind S (2018) Clinical practice guidelines in breast cancer. *Curr Oncol* 25(Suppl 1):S151–S160. <https://doi.org/10.3747/co.25.3729>
16. Petkovic J et al (2020) Protocol for the development of guidance for stakeholder engagement in health and healthcare guideline development and implementation. *Syst Rev* 9(1):21. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-1272-5>
17. Pevernagie DA, Gnidovec-Strazisar B, Grote L, Heinzer R, McNicholas WT, Penzel T, Randerath W, Schiza S, Verbraeckens J, Arnardottir ES (2020) On the rise and fall of the apnea-hypopnea index: A historical review and critical appraisal. *J Sleep Res* 29(4):e13066. <https://doi.org/10.1111/jsr.13066>
18. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (2020) Abschlussbericht Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen. IQWiG-Berichte, Bd. 881
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021) Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Richtlinie des G-BA für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung (Behandlungsrichtlinie): Unterkieferprotrusionsschiene bei obstruktiver Schlafapnoe
20. Fietze I, Blum H-C (2021) Diagnostik und Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit bei Patien-

- ten mit therapiertem obstruktiver Schlafapnoe. *Somnologie* 25(2):99–109
21. Pepin JL, Launois SH, Tamsier R, Levy P (2011) Sleepiness due to sleep-related breathing disorders. In: Sleepiness: Causes, consequences and treatment
 22. Kumar R, Pham TT, Macey PM, Woo MA, Yan-Go FL, Harper RM (2014) Abnormal myelin and axonal integrity in recently diagnosed patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 37(4):723–32. <https://doi.org/10.5665/sleep.3578>
 23. Zhu Y, Fenik P, Zhan G, Mazza E, Kelz M, Aston-Jones G, Veasey SC (2007) Selective loss of catecholaminergic wake active neurons in a murine sleep apnea model. *J Neurosci* 27(37):10060–71. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0857-07.2007>
 24. Veasey SC, Davis CW, Fenik P, Zhan G, Hsu YJ, Pratico D et al (2004) Long-term intermittent hypoxia in mice: Protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep* 27(4):194–201
 25. Javaheri S, Javaheri S (2020) Update on persistent excessive daytime sleepiness in OSA. *Chest* 158(2):776–786
 26. Schweitzer PK, Mayer G, Rosenberg R, Malhotra A, Zammit GK, Gotfried M et al (2021) Randomized controlled trial of solriamfetol for excessive daytime sleepiness in OSA: An analysis of subgroups adherent or nonadherent to OSA treatment. *Chest* 160(1):307–318. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.033>
 27. Strollo PJ, Hedner J, Collop N, Lorch DG, Chen D, Carter LP et al (2019) Solriamfetol for the treatment of excessive sleepiness in OSA: a placebo-controlled randomized withdrawal study. *Chest* 155(2):364–374
 28. Malhotra A, Shapiro C, Pepin JL, Hedner J, Ahmed M, Foldvary-Schaefer N et al (2020) 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* 43(2):1–11
 29. Subedi R, Singh R, Thakur RK, K C B, Jha D, Ray BK (2020) 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* 75:510–521. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.09.019>
 30. Wang J, Yang S (2021) Efficacy and safety of solriamfetol in narcolepsy and obstructive sleep apnea: Findings from randomized controlled trials. *Sleep Med* 79:40–47
 31. Pépin J-L, Georgiev O, Tiholov R, Attali V, Verbraecken J, Buyse B et al (2021) Pitolisant for residual excessive daytime sleepiness in OSA patients adhering to CPAP: A randomized trial. *Chest* 159(4):1598–1609
 32. Dauvilliers Y, Verbraecken J (2020) Pitolisant for residual daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea who refuse continuous positive airway pressure treatment. A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 201(9):1135–1145
 33. Kanchan S, Saini LK, Daga R et al (2021) Status of the practice of sleep medicine in India during COVID-19 pandemic. *J Clin Sleep Med*. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9172>
 34. Grote L, McNicholas WT, Hedner J (2020) Sleep apnoea management in Europe during the COVID-19 pandemic: data from the European sleep apnoea database (ESADA). *Eur Respir J* 55(6):2001323
 35. McSharry D, Malhotra A (2020) Potential influences of obstructive sleep apnea and obesity on COVID-19 severity. *J Clin Sleep Med* 16(9):1645
 36. Davis CJ, Dunbrasky D, Oonk M et al (2015) The neuron-specific interleukin-1 receptor accessory protein is required for homeostatic sleep and sleep responses to influenza viral challenge in mice. *Brain Behav Immun* 47:35–43
 37. Ekiz T, Köseoglu HI, Pazarlı AC (2020) Obstructive sleep apnea, renin-angiotensin system, and COVID-19: Possible interactions. *J Clin Sleep Med* 16(8):1403–1404
 38. Barcelo A, Elorza MA, Barbe F et al (2001) Angiotensin converting enzyme in patients with sleep apnoea syndrome: plasma activity and gene polymorphisms. *Eur Respir J* 17(4):728–732
 39. Strausz S, Kiiskinen T, Broberg M et al (2021) Sleep apnoea is a risk factor for severe COVID-19. *BMJ Open Respir Res* 8:e845. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000845>
 40. Cade BE, Dashti HS, Hassan SM et al (2020) Sleep apnea and COVID-19 mortality and hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 202(10):1462–1464
 41. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M et al (2020) Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: The CORONADO study. *Diabetologia* 63(8):1500–1515
 42. Büchner N et al (2020) Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen im Zusammenhang mit der Corona-Pandemie. *Pneumologie* 74:571–581

Hier steht eine Anzeige.

