Somnologie 2021 · 25:99–109

<https://doi.org/10.1007/s11818-021-00305-9>

Angenommen: 10. März 2021

Online publiziert: 20. April 2021

© Der/die Autor(en) 2021

Ingo Fietze¹ · Hans-Christian Blum² · Hartmut Grüger³ · Frank Käbner⁴ ·
Joachim T. Maurer⁵ · Georg Nilius⁶ · Thomas Penzel¹ · Dora Triché⁷ · Michael Arzt⁸

¹ Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum, CC12, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

² Klinik für Schlafmedizin, SOMNOLAB, Dortmund, Deutschland

³ Klinik für Schlafmedizin, Grand Arc, Düsseldorf, Deutschland

⁴ Ambulantes Zentrum für Lungenkrankheiten & Schlafmedizin, Cottbus, Deutschland

⁵ Sektion Schlafmedizin, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

⁶ Pneumologie, KEM | Evangelische Kliniken Essen-Mitte gGmbH, Essen, Deutschland

⁷ Klinik für Innere Medizin 3, Schwerpunkt Pneumologie, Klinikum Nürnberg – Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Nürnberg, Deutschland

⁸ Schlafmedizinisches Zentrum der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II., Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

Diagnostik und Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit therapierter obstruktiver Schlafapnoe

Auswirkungen der Therapie einer obstruktiven Schlafapnoe auf eine vorhandene Tagesschläfrigkeit

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine sehr häufige Erkrankung mit einer Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung von bis zu 70 %. Die behandlungsbedürftige mittel- bis schwergradige obstruktive Schlafapnoe ist seltener mit einer Prävalenz von ca. 15 % [1].

Die Diagnostik und Therapie der Erkrankung unterliegt den in Leitlinien und Empfehlungen dokumentierten klinischen Standards [2]. Die Diagnostik beinhaltet in der Regel eine kardiorespiratorische Mehrkanalpolygraphie und/oder die Polysomnographie, und die Therapie beginnt in der Regel mit der nächtlichen Positivdrucktherapie („positive airway pressure“, PAP-Therapie). Bei Patienten mit milder bis mittelgradiger Schlafapnoe kommt auch die Versorgung mit einer Unterkieferprotrusionsschiene (UPS) und bei anatomi-

schen Auffälligkeiten eine chirurgische Intervention in Betracht. Zu Letzterer gehört auch die Hypoglossusstimulation, die bei Patienten zum Einsatz kommt, die eine Überdruck- und/oder Unterkieferprotrusionsschienentherapie nicht tolerieren [2].

Ziel der Behandlung ist die Beseitigung der schlafbezogenen Atmungsstörung und der subjektiven Beschwerden, von denen die Tagesschläfrigkeit, wenn vorhanden, das klinische Hauptsymptom darstellt. Sowohl die Tagesschläfrigkeit, die mit unfreiwilligem Einschlafen in monotonen Situationen einhergeht, als auch die Tagesmüdigkeit, bei der das subjektive Symptom der Erschöpfung im Vordergrund steht, mindern die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Betroffenen. Die Tagesschläfrigkeit stellt auch ein bekanntes Unfallrisiko dar [3, 4]. Erfasst wird die Tagesschläfrigkeit mit der Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS) und ggf. mit neuropsychologischen und/oder elektrophysiologischen Testverfahren. Zu diesen gehören der multiple Wachbleibetest (MWT), die verhaltensorientierte Version des MWT (Oxford Sleep Resistance Test), der pu-

pillografische Schläfrigkeitstest (PST) und Verfahren zur Reaktionszeitmessung (z. B. Subtests der Testbatterie für Aufmerksamkeitsprüfung oder des Wiener Testsystems). Die Bundesanstalt für Straßenwesen [5] unterscheidet in ihren Begutachtungsrichtlinien zur Kraftfahreignung zwischen Tests zur Tagesschläfrigkeit/-müdigkeit (z. B. dem MWT) und Tests zur Objektivierung der Aufmerksamkeit und der Vigilanz.

Bei schlafrigen OSA-Patienten hängt der Erfolg einer Therapie auch wesentlich von der Besserung der Tagessymptomatik ab. Ist der Therapieerfolg nicht ausreichend gegeben, sinkt auch die Motivation der Betroffenen für die Anwendung der Behandlung.

Wann der Effekt der Therapie auf die Tagessymptomatik eintreten und untersucht werden sollte, ist wissenschaftlich noch nicht belegt. Idealerweise stellt sich eine positive Wirkung bereits nach der ersten Therapienacht ein. Dieser Nutzen kann im Verlauf anhalten oder wieder nachlassen. Ein Teil der behandelten Patienten profitiert erst im Verlauf von Wochen und Monaten, und eine Subgruppe bleibt trotz Behandlung symptomatisch.

Dieses Manuskript wurde von allen Autoren gelesen und genehmigt.

Ob bei schläfrigen OSA-Patienten eine Therapie mit der positiven Überdrucktherapie ohne Nutzen für die Tagessymptomatik sinnvoll ist, wird wissenschaftlich untersucht und diskutiert. Studien lassen vermuten, dass der positive Effekt einer Therapie für das Herz-Kreislauf-Risiko von der Behebung bzw. Besserung der Tagesschläfrigkeit abhängt [6, 7].

Prävalenz, Ursachen und Prädiktoren einer residualen Tagesschläfrigkeit

Man geht heute davon aus, dass 10–55 % [8] der therapierten Patienten mit OSA eine residuale exzessive Tagesschläfrigkeit (rEDS, „residual excessive daytime sleepiness“) haben. Am häufigsten wird in diesem Zusammenhang die ESS eingesetzt, wobei ein Wert über 10 von 24 möglichen Punkten mit einer relevanten Tagesschläfrigkeit verknüpft wird. Die hohe Prävalenz von 55 % trat in einem griechischen Kollektiv auf und steht in Zusammenhang mit einer begleitenden Depression und/oder einem hohen Body-Mass-Index (BMI). Foster und Kollegen untersuchten retrospektiv 23 Männer und 6 Frauen mit subjektiver residualer Tagesschläfrigkeit, die sich nach unterschiedlicher PAP-Nutzungszeit wieder vorstellten. Alle Betroffenen hatten einen ESS über 10, eine CPAP-Nutzung von mehr als 4 h/Nacht und mindestens 70 % der Nächte pro Woche sowie einen Rest-Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von weniger als 10/h. Bei jedem dritten Patienten (31 %) ergab sich eine mittlere Einschlafzeit im Multiplen Schlaflatenztest (MSLT) von weniger als 8 min. 35 % schiefen nach 8–11 min ein, und weitere 35 % brauchten länger als 11 min.

Gasa et al. [9] berichten über eine Prävalenz der residualen Tagesschläfrigkeit von 9 % bei denjenigen Patienten, die die kontinuierliche Positivdrucktherapie (CPAP-Therapie) mehr als 6 h pro Nacht nutzen, und von 19 % bei denen, die sie nur 4 h pro Nacht nutzen. Die Nutzer mit bekannter Schläfrigkeit vor der PAP-Therapie wiesen häufiger eine residuale Tagesschläfrigkeit auf (18 %) als diejenigen ohne bekannte Symptomatik (6 %). Antic et al. [10] haben bei einer CPAP-Nutzungsdauer von mehr als 7 h

pro Nacht nach drei Monaten eine Prävalenz der Restschläfrigkeit von 19 % bei Patienten mit einer vor Therapie moderaten bis schweren OSA gefunden. Eine signifikante Besserung der exzessiven Tagesschläfrigkeit, ermittelt mit einem ESS > 10, ergab sich in der untersuchten Kohorte unter Therapie bei nur 60 % der Patienten. Bisherige Studien zur residualen Schläfrigkeit bei therapierten Schlafapnoepatienten haben ergeben, dass die Betroffenen im Mittel einen ESS von 14 haben [11].

Javaheri et al. [12] fassen die Prävalenzdaten der rEDS bei Patienten mit einer CPAP-Nutzung von mindestens 4 h pro Nacht und 70 % der Nächte/Woche in einem aktuellen Update zusammen und berichten über eine Prävalenz von 12 bis 65 %. Die Autoren beschreiben eine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Je länger die CPAP-Nutzungszeit pro Nacht, desto seltener tritt eine residuale Tagesschläfrigkeit auf. Die rEDS-Prävalenz beträgt bei Patienten mit einer nächtlichen Nutzungsdauer von 6–7 h 32 % und bei einer Nutzungsdauer von mehr als 7 h nur 7 %. Bereits T. Weaver et al. [13] haben berichtet, dass bei einer CPAP-Nutzung von 4–5 h 73 % der Patienten noch tagesschläfrig sind, bei einer Nutzung von mehr als 7 h nur 38 %. [14]. Die CPAP-Adhärenz beträgt in dieser Arbeit zwischen 29 % und 83 % mit einer Nutzungszeit über 4 h pro Nacht. Ein systematisches Review von 66 klinischen und Kohortenstudien, publiziert zwischen 1994 und 2015, ermittelte jedoch nur eine durchschnittliche Adhärenz von 4,5 h pro Nacht, ohne Tendenz der Änderung in diesem Zeitraum.

In der bisher umfassendsten Studie von Pepin et al. [15] zur exzessiven rEDS mit einer Nutzungszeit von > 3 h/Nacht wurde eine Prävalenz von 12 % festgestellt. Nach Ausschluss von konkurrierenden Ursachen wie Restless-Legs-Syndrom (RLS), Depression und Narkolepsie verblieb eine residuale Schläfrigkeit von 6 %.

Als Fazit der bisherigen Studien lässt sich die Prävalenz der exzessiven residualen Tagesschläfrigkeit unter CPAP-Therapie bei über 10 % festlegen.

Gründe für Tagesschläfrigkeit trotz suffizienter Therapie der OSA sind das in-

suffiziente Schlafsyndrom [16], welches bei ca. 7,1 % einer Schlaflaborpopulation vorkommt, oder eine komorbide Depression, die bei 1–2 % der OSA-Patienten [17] und sogar bei 39 % der Patienten mit CPAP-Unverträglichkeit nachweisbar ist [18]. Die Abgrenzung einer depressiven Symptomatik von einer residualen Tagesschläfrigkeit ist teilweise schwierig, da eine erhebliche Überschneidung der Symptomatik zwischen beiden Störungen bekannt ist [19, 20]. Weitere mögliche Gründe für Schläfrigkeit bei CPAP-Patienten sind eine Hypothyreose, sedierende Effekte der Begleitmedikation, eine mangelnde Compliance bzw. Adhärenz (z.B. aufgrund von kognitiven Defiziten, Maskenproblemen, Insomnie ...), die REM-dominante Schlafapnoe, wenn die Überdrucktherapie nach der ersten Nachthälfte beendet wird, und/oder begleitende zusätzliche schlafmedizinische Erkrankungen wie ein RLS oder „periodic limb movement disorder“ (PLMD) (ca. 50 % der OSA-Patienten haben mehr als 15/h „periodic leg movements“, [PLMs]), eine Narkolepsie oder eine zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörung (■ Tab. 1; [12, 21]).

Ein entscheidender und korrigierbarer Faktor ist die ineffektive PAP-Therapie (hoher Rest-AHI, therapiebedingte zentrale Apnoen [„treatment-emergent sleep apnea“ = TECSA]; verbleibende „respiratory effort-related arousals“ [RERAs] etc.). Ein relevanter Rest-AHI kann zu einer Steigerung des ESS um 4 Punkte führen und kommt etwa bei 25 % der therapierten Patienten vor [11]. Diese Erhöhung des ESS ist nicht unbedeutend, wenn man berücksichtigt, dass CPAP den ESS im Schnitt um nur 3 Punkte und bei Patienten mit einer schweren Schlafapnoe um 5 Punkte mindert. Patel et al. [22] geben an, dass bei CPAP-Nutzern eine Änderung des ESS von wenigstens 2–3 Punkten notwendig ist, um von einer klinischen Relevanz zu sprechen. Der Effekt der CPAP-Therapie auf den ESS ist umso größer, je höher er vor der Therapie ist [11].

Prädiktoren für das Auftreten einer residualen Tagesschläfrigkeit sind nach bisherigen Erkenntnissen ein hoher Ausgangs-ESS bei eher niedrigem

I. Fietze · H.-C. Blum · H. Grüger · F. Käbner · J. T. Maurer · G. Nilius · T. Penzel · D. Triché · M. Arzt

Diagnostik und Therapie der residualen Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit therapierter obstruktiver Schlafapnoe

Zusammenfassung

Die residuale Tagesschläfrigkeit tritt bei 12–65 % der Schlafapnoe-Patienten unter eingeleiteter Positivdrucktherapie („positive airway pressure“) auf. Eine häufige Ursache ist die geringe PAP-Nutzungszeit. Mögliche weitere Gründe sind ein hoher Rest-Apnoe-Hypopnoe-Index und eine vorhandene Komorbidität. Prädiktoren sind ein initial hoher Epworth-Schläfrigkeitsscore, jüngeres Alter und die erst kurze PAP-Nutzung. Gesichert wird die Restschläfrigkeit mittels objektiver Testverfahren (z. B. multipler Wachbleibetest oder Oxford Sleep Resistance Test [Osler-Test]). Eine der wesentlichen Ursachen für die residuale Schläfrigkeit nach Ausschluss konkurrierender Auslöser ist die stattgehabte intermittierende nächtliche Hypoxämie, die zu

nervalen Zellschädigungen, zu hormonellen und genetischen Veränderungen und zu Änderungen des Mikrobioms führen kann. Die klinischen Beschwerden werden bestimmt durch eine ausgeprägte Tagesschläfrigkeit, depressive Verstimmung und eine Minderung der Lebensqualität. Nach Ausschluss möglicher therapiebedingter Ursachen kann die residuale Tagesschläfrigkeit medikamentös mit u. a. Modafinil, Armodafinil, Pitolisant oder Solriamfetol behandelt werden. Die genannten Arzneimittel haben unterschiedliche Wirkmechanismen. Die Studien und die Effekte der Substanzen auf die Tagesschläfrigkeit, die Lebensqualität und die Leistungsfähigkeit der Betroffenen werden vorgestellt. Das Nebenwirkungsprofil

der Wirkstoffe ist ähnlich. Für die Indikation residuale Schläfrigkeit einer therapierten obstruktiven Schlafapnoe ist in Europa derzeit nur Solriamfetol zugelassen. Ein vom Autorenteam entworfener Behandlungspfad für Patienten mit therapierter obstruktiver Schlafapnoe mit residualer Tagesschläfrigkeit, von der Erstvorstellung nach Therapiebeginn über die Therapieoptimierung bis hin zu einer medikamentösen Behandlung, wird vorgestellt.

Schlüsselwörter

Exzessive Müdigkeit · Schlafbezogene Atmungsstörungen · Kontinuierliche Positivdruckbeatmung · Pitolisant · Solriamfetol

Diagnosis and treatment of residual sleepiness in patients with treated obstructive sleep apnea

Abstract

Residual daytime sleepiness occurs in 12–65% of sleep apnea patients with initiated positive airway pressure (PAP) therapy. A frequent reason is low PAP usage time. Possible further reasons are a high residual apnea-hypopnea index or an existing comorbidity. Predictors are an initially high Epworth sleepiness score, younger age, and a short time since PAP therapy initiation. The residual sleepiness is captured by means of objective test methods (e.g., maintenance of wakefulness test, Oxford sleep resistance test). One of the main causes of residual sleepiness is intermittent nocturnal hypoxemia, which may lead to neural cell

damage and hormonal, microbiotic, and genetic alterations. The dominant clinical complaints are excessive daytime sleepiness, depressive mood, and an impairment of quality of life. After exclusion of possible therapy-related triggers, the residual daytime sleepiness can be medically treated with, e.g., modafinil, armodafinil, pitolisant or solriamfetol. These drugs have different mechanisms of action. The randomized trials and the effect of the substances on daytime sleepiness, quality of life and performance are presented. The side effects of the active ingredients are similar.

In Europe, the only approved drug for the indication of residual daytime sleepiness in patients with treated obstructive sleep apnea is solriamfetol. A treatment path designed by the authors is being presented for treated sleep apnea patients with residual daytime sleepiness, from the first introduction at therapy start to therapy optimization and drug treatment.

Keywords

Excessive somnolence · Sleep-disordered breathing · Continuous positive airway pressure · Pitolisant · Solriamfetol

AHI, das junge Alter, die noch kurze CPAP-Laufzeit, eine kurze Einschlafzeit, ein Tiefschlafdefizit, begleitende Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes mellitus und der bereits vor der Therapie bekannte Tagschlaf (Mittagschlaf, Napping etc.) [21, 23]. Roeder et al. [24] nennen das schnelle Wiederauftreten von Atmungsstörungen nach einem PAP-Anwendungsstopp als einen weiteren prädiktiven Faktor.

Pathophysiologie und Folgen der residualen Tagesschläfrigkeit

Die intermittierende Hypoxämie bei nächtlichen Atmungsstörungen wird als eine Ursache für oxidativen Stress und Apoptose angesehen, was zu einer Abnahme von „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) führt und die neurokognitiven Prozesse und die neuronale Plastizität negativ beeinflusst [21]. Die intermittierende Hypoxämie verursacht auch eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

[25] und einen Anstieg des Enzyms Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat(NADPH)-Oxidase und bewirkt dadurch eine Schädigung (Zunahme der Apoptose) des Hippocampus durch Superoxide. Insbesondere eine über längere Zeit nicht behandelte OSA mit starken zyklischen Desaturationen kann eine Schädigung im Zentralnervensystem (ZNS) auslösen und dadurch Tagesschläfrigkeit bewirken. Derartige Schäden sind mithilfe der Magnetresonanztomographie bereits nachgewiesen [26]. Die langjährige nächtliche Hypoxämie kommt nicht als alleiniger auslösen-

der Mechanismus in Frage, da auch jüngere CPAP-Patienten mit nur moderater und noch nicht lange bekannter OSA bereits an einer Restschlaflosigkeit leiden können [9]. Javaheri et al. [12] ergänzen als pathophysiologische negative Folge der nächtlichen Atmungsstörungen die Veränderungen im Bereich derjenigen Hirnstrukturen, wo sich Neurone befinden, die für die Wachheit verantwortlich sind. Dazu gehören der Hirnstamm, der Hippocampus, das basale Vorderhirn, der Locus coeruleus und die ventrale periaquäduktale graue Substanz. Die intermittierende Hypoxämie führt zudem zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Melatonin, von Orexin, vom Tumornekrosisfaktor-alpha (TNF- α), den histaminhaltigen Zellkörpern und zu Änderungen des Mikrobioms (Darm, Nase, Pharynx). All dies bewirkt eine Ausschüttung von Zytokinen und Entzündungsmarkern, die Einfluss auf die Tagesschläfrigkeit und rEDS haben können. Wie interindividuell unterschiedlich sich diese Pathomechanismen auf die Tagesschläfrigkeit auswirken können, lässt sich unter anderem auch an der Schlafstruktur erkennen. Eine hohe Schläfrigkeit korreliert mit einer verminderten langsamwelligen Aktivität („slow wave activity“), wenig K-Komplexen im Schlafstadium 2 und einer verlängerten Einschlafzeit. Weitere Einflussfaktoren für die Entwicklung einer EDS, wie genetische Einflüsse (HLA-Allel DQB1*0602), die ethnische Herkunft oder individuelle Persönlichkeitseigenschaften (Patienten, die viel klagen, „complainer“) sind in der Diskussion [11].

Patienten mit einer residualen Tagesschläfrigkeit unter CPAP haben einen erhöhten Depressionsscore mit Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen/Handlungen, weniger der kognitiven Domänen [27]. Daher ist bei klinischem Verdacht eine enge Abstimmung mit Psychiatern/Psychotherapeuten geboten. Die Klinik dieser Betroffenen ist häufig geprägt von Erschöpfung, einer geminderten Lebensqualität, einer veränderten Wahrnehmung der eigenen Gesundheit und einer eingeschränkten Fahrtüchtigkeit. Was die Lebensqualität betrifft, sind es vor allem die Leistungs-

fähigkeit und die Emotionen, die unter Restschlaflosigkeit leiden. Nimmt man bei diesen Patienten den Clinical Global Impressions Scale of Severity (CGI-S) zur Hilfe, dann stellen Werli et al. [27] fest, dass 60 % moderat und 20 % mittel- bis schwergradig betroffen sind.

Im Gegensatz zur guten Datenlage bei Überdrucktherapie ist die Prävalenz einer residualen Schläfrigkeit nach der Behandlung mit einer Unterkieferprotrusionsschiene (UPS) oder nach anderen Therapieverfahren wie der Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP), der Hypoglossusnervstimulation oder einer Lagetherapie bisher kaum untersucht.

Medikamentöse Behandlung bei residualer Tagesschläfrigkeit

Die Autoren schlagen ein strukturiertes Vorgehen bei der Behandlung der residualen Tagesschläfrigkeit vor. Eine Behandlung ist von Bedeutung wegen der o.g. auftretenden klinischen Beschwerden und der Folgen der residualen Tagesschläfrigkeit sowie wegen der latenten Gefahr einer mangelnden Nutzung der CPAP-Therapie, wenn die Betroffenen keinen subjektiven Nutzen spüren.

Zwischen 2010 und 2015 wurde 625.000 von 12,5 Mio. CPAP-Patienten in den USA (5 % der Bevölkerung) eine vigilanzsteigernde Substanz verschrieben [28]. Von diesen 5 % haben 30 % Modafinil oder Armodafinil erhalten und 61 % Amphetamine, Dextroamphetamine, Methylphenidat oder Metamphetamin u.a.

Modafinil und Armodafinil

Die bisher am häufigsten angewendete Therapie in den USA ist die Behandlung mit den vigilanzsteigernden Medikamenten Modafinil oder Armodafinil. Die meisten Studien zu diesen Substanzen liefen über einen Zeitraum von 12 Wochen. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf. Die erste Studie mit Modafinil gegen die residuale Tagesschläfrigkeit bei CPAP-Patienten wurde von Black et al. [29] veröffentlicht. Mit 200 und 400 mg Modafinil zeigte sich im Verlauf von 12 Wochen

ein signifikant positiver Effekt auf die Einschlafzeit im MWT ($14,8 \pm 5,3$ und $15 \pm 5,3$ min), den ESS ($-4,5 \pm 4,7$ und $-4,5 \pm 4,3$) und den CGI (61 und 68 % Verbesserung). Einen vergleichbaren statistisch signifikanten positiven Effekt im MWT ($+1,9 \pm 7,3$ min in der gesamten Armodafinil Gruppe) und dem ESS ($-5,5 \pm 5$ in der gesamten Armodafinil Gruppe) im Verlauf von 12 Wochen konnten Roth et al. [30] mit 150 und 250 mg Armodafinil nachweisen.

Abad et al. [31] berichten, dass sich bei 49 % der Modafinil- und 45 % der Armodafinil-Patienten kein Effekt nachweisen lässt.

Modafinil entfaltet seine Wirkung über das dopaminerge und serotoninerge System und hat eine Halbwertszeit von 3–4 h. Armodafinil hat eine Halbwertszeit von 10–14 h. Sie senken die ESS um jeweils nur 2,2 Punkte im Mittel [32]. Selbst eine Kombinationstherapie ist nicht bei allen Patienten effektiv [33].

Modafinil war bis 2010 für die residuale Tagesschläfrigkeit bei OSA auch auf dem europäischen Markt verfügbar, wurde dann aber von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA – European Medical Agency) wieder vom Markt genommen. Begründung der EMA für die Rücknahme der Zulassung war, dass es aus Sicht der EMA keine bzw. zu wenig [33] randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) für den Effektivitätsnachweis gibt. Auch die seltenen Hautreaktionen und psychiatrischen Nebenwirkungen (Depression, Suizidgedanken, psychotische Episoden) waren für die Entscheidung relevant. Armodafinil war in Europa nie zur Zulassung angemeldet worden.

Pitolisant

Pitolisant ist ein Histamin-H₃-Rezeptor-Antagonist und inverser Agonist, welcher die Histamin-Autorezeptoren im ZNS blockt. Darüber hinaus moduliert Pitolisant verschiedene Neurotransmittersysteme und erhöht dadurch die Ausschüttung von Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin im Gehirn. Nebenwirkungen können daher Kopfschmerzen, Übelkeit, Appetitverlust, Angst, Insomnie, Schwindel und eine

Hier steht eine Anzeige.

Tab. 1 Checkliste und Diagnostik zum Ausschluss anderer Ursachen der Tagesschläfrigkeit entsprechend **Abb. 1**, Legende, Punkt 6

1. Anamnese	Schlafmedizinische Ursachen	Insuffizientes Schlafsyndrom, Insomnie, Parasomnie, Hypersomnie, Schlaf-Wach-Rhythmusstörung, Bewegungsstörungen im Schlaf
	Endokrinologie	Hypothyreose, Diabetes, Adipositas, M. Cushing, M. Addison, Conn-Syndrom, Hypophysenstörungen, prämenstruelles Syndrom, klimakterische Beschwerden
	Metabolismus	Diabetes mellitus, M. Meulengracht, Hyperkalzämie
	Infektionskrankheiten/ Autoimmunkrankheiten	Tuberkulose, AIDS, Tropenkrankheiten, Borreliose, Endo- oder Myokarditis, Lupus erythematodes
	Neurologie	Hirntumor, multiple Sklerose, M. Parkinson, Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma u. a.
	Psychiatrie	Demenz, Depression, Schizophrenie u. a.
	Medikamentennebenwirkungen/ Missbrauch von Substanzen	Benzodiazepine, Psychopharmaka und andere sedierende Medikamente, Drogen- und Alkoholmissbrauch
2. Körperliche Untersuchung	Lymphknotenstatus, Puls, Blutdruck, Auskultation Herz und Lunge, Inspektion der Schleimhäute, Muskeltrophik, -kraft, -tonus, -eigenreflexe	
3. Labor	Blutbild, Glukose, Eisen, Vitamin D & B12, HbA1C, Blutsenkung/CRP, Transaminasen, g-GT, TSH	

AIDS „acquired immune deficiency syndrome“, *CRP* C-reaktives Protein, *g-GT* Gamma-Glutamyltransferase, *TSH* Thyreoidea-stimulierendes Hormon

Rhinopharyngitis sein [31, 34]. Schwartz et al. [35] berichten über 12 CPAP-Patienten, die für drei Tage mit je 40 mg behandelt wurden, was zu einer Senkung des ESS von $15,7 \pm 0,9$ auf $9,8 \pm 1,5$ führte. Dauvilliers et al. 2020 [34] stellen eine 12-Wochen-Studie mit Pitolisant bis 20 mg/Tag bei 268 OSA-Patienten (mittleres Alter 52, mittlerer AHI 49/h, mittlerer ESS 15,7), die CPAP abgelehnt haben, vor. Auch hier zeigte sich eine Verbesserung des ESS bei den 201 Verum-Patienten im Vergleich zu Placebo ($n=67$) um 2,8 Punkte (-4 bis $-1,5$). Im Multiplen Wachbleibetest ergaben sich keine Änderungen. In einer weiteren 12-Wochen-Studie [36] wurde der Einfluss von Pitolisant (20 mg) auf die Tagesschläfrigkeit bei 244 mit CPAP therapierten Patienten mit OSA untersucht. Es ergab sich eine signifikante Minderung des ESS (primärer Endpunkt) um 2,6 ($-3,9$ bis $-1,4$) in der Pitolisant- ($n=183$), nicht aber in der Placebo-Gruppe ($n=61$). Auch im CGI zeigte sich eine signifikante Besserung, allerdings nicht im objektiven Osler-Test.

Solriamfetol

Solriamfetol ist ein Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer mit einer Halbwertszeit von 6–8 h [37]. Schweitzer et al. [38] veröffentlichten eine Phase-3-Studie zu Solriamfetol bei OSA-Patienten unter CPAP (TONES-3) und fanden nach 12 Wochen eine deutliche Verbes-

serung des ESS-Score ($-7,7$), des Clinical Global Impressions Scale –Clinical Change (CGI-C), des Patient Global Impression of Change Score (PGI-C) und des MWT ($+11$ min). Derartige Änderungen, insbesondere des ESS, sind laut Patel klinisch relevant [19]. Die Dosierungen 75 und 150 mg zeigten für den MWT (75 mg um 7,2 min; 150 mg um 11,7 min), den PGI-C, den CGI-C und den ESS ab der vierten Woche eine signifikante und anhaltende Verbesserung im Vergleich zur Baseline. Signifikante Änderungen in der ESS und im MWT ließen sich für beide Dosierungen auch schon ab der ersten Woche nachweisen [38]. Mögliche Effekte nach dem Absetzen der Therapie wurden von Strollo et al. [39] untersucht. In einem Sechswochen-Protokoll wurden die Patienten für zwei Wochen je nach individuellem Bedürfnis auf 75, 150 oder 300 mg eingestellt, gefolgt von zwei Wochen stabiler Medikation und zwei weiteren Wochen, in denen für einige der Patienten (1:1-Verhältnis) entweder eine Fortführung der Therapie oder die Umstellung auf Placebo erfolgte. In der Placebo-Gruppe nahm der ESS um 4,5 Punkte zu, die Einschlafatenz um 12,1 min ab, und es kam zu einer Änderung des PGI-C um 50 %. Es traten keine Rebound-Hypersomnie oder Entzugserscheinungen auf. Weaver et al. (2020) berichten über 76 OSA-Patienten, die für 12 Wochen 37,5, 75, 150 oder 300 mg Solriamfetol oder Placebo erhielten. Es ergaben sich signifikant positive Effekte in den Fragebö-

gen FOSQ (Functional Outcome of Sleep Questionnaire), WPAI:SHP (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem) und in den physischen und mentalen Domänen des SF-36 (Short-Form-36-Gesundheitsfragebogen) [40].

Häufigste Nebenwirkungen unter Solriamfetol sind ähnlich wie bei Pitolisant Kopfschmerzen, Übelkeit und Appetitverlust mit je ca. 10 % bei einer Dosis von 150 mg.

Abad und Guillemimault [31] kommen zu dem Schluss, dass Solriamfetol wirksamer ist als Modafinil oder Armodafinil und nebenwirkungsärmer als Methylphenidat und Amphetamine. Da Solriamfetol im Gegensatz zu Modafinil/Armodafinil eine REM-Reduktion bewirkt, kann dies bei REM-assoziiierter OSA von Interesse sein [41].

Solriamfetol wurde in den USA 2019 und in Europa 2020 für die Behandlung der Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie und für die Behandlung der residualen Tagesschläfrigkeit bei OSA-Patienten nach vorangegangener Primärtherapie zugelassen.

Weitere medikamentöse Verfahren

Eine weitere die Wachheit fördernde Substanz, die sich in der Entwicklung befand, ist MK-0249, ebenfalls ein inverser H3-Agonist. Es zeigte sich nach zweiwöchiger Nutzung bei OSA-Patienten mit residualer Tagesschläfrigkeit eine Verbesserung des ESS, des CGI-C und des Psychomo-

Abb. 1 ▲ Algorithmus zur Behandlung der residualen Tagesschläfrigkeit (rEDS) bei Patienten mit behandelter obstruktiver Schlafapnoe (OSA). ¹Der Algorithmus ist für die Nachbetreuung von Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe nach Versorgung mit einer Positivdrucktherapie (PAP) ausgelegt. Er kann aber auch bei anderen spezifischen Therapieverfahren (Unterkieferprotrusionsschiene [UPS], operative Maßnahmen etc.) zur Anwendung kommen. ²Eine erste reguläre PAP („positive airway pressure“)–Kontrolle findet nach ca. 6 Monaten Anwendung der Therapie statt und danach bei Bedarf bzw. in größeren Intervallen. Diese Kontrolle setzt keine Probleme der Patienten mit der Primärtherapie voraus. ³Überprüfung der Nutzungszeit der kontinuierlichen Positivdrucktherapie (CPAP) > 4 h/Nacht und > 70 % der Nächte (subjektiv und/oder objektiv); Überprüfung der Symptomatik: Leckagen, alte Maske, Druckintoleranz, fremdanamnestic beobachtetes Schnarchen unter Therapie, Rhinitis, trockener Rachen, Meteorismus etc. durch Praxis, Schlaflabor oder Provider. ⁴Optimierung der Therapie: ggf. expiratorische Druckentlastung, Maskenwechsel, Druckänderung, Befeuchter u. a. inkl. Nutzungstraining nach der Optimierung. ⁵Polygraphie zur Objektivierung des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und der Sauerstoffwerte unter CPAP-Therapie. ⁶AHI > 10/h und/oder markante Sauerstoffabfälle unter 85 % oder V. a. lageabhängige Restatmungsstörungen ... ⁷Internistische, neurologische, andere schlafmedizinische oder psychiatrische Erkrankungen (Tab. 1). Werden derartige mögliche Ursachen für eine Tagesschläfrigkeit festgestellt (z. B. eine Depression mittels Beck-Depressionsinventar, BDI-II-Fragebogen), dann sollte zunächst eine Behandlung bzw. deren Optimierung – z. B. einer antidepressiven Therapie – im Vordergrund stehen. Wenn Schlafstörungen durch z. B. Migräne, Tinnitus, Pruritus oder Schmerzen verursacht sind, ist zunächst eine gezielte Symptombehandlung durchzuführen. ⁸Optimierung von kontinuierlicher (CPAP), automatischer (APAP) Positivdruck-Therapie, Bi-Level-Therapie, Servoventilation: ggf. Modusänderung; bei Bedarf Umstellung der Therapiemethode auf z. B. Unterkieferprotrusionsschiene (UPS), oder Kombinationstherapie (CPAP + Lagetherapie, CPAP + UPS usw.). ⁹Ausschluss von komplexer Schlafapnoe, Flusslimitierungen, REM-Schlaf-bezogenen Atmungsstörungen, Restless-Legs-Syndrom/Periodic Limb Movement Disorder (PLMD), Insomnie, Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen, Parasomnien, Hypoventilationen, Beeinträchtigung der Schlafqualität mit z. B. häufigem nächtlichen Erwachen, vermehrten Arousals oder Tiefschlafdefizit. Objektivierende Tests sollten bei nicht eindeutiger Vorgeschichte und Konstellation durchgeführt werden. ¹⁰Solriamfetol ist derzeit einziges in Deutschland zugelassenes Medikament zur Behandlung der rEDS bei OSA nach vorangegangener Primärtherapie (z. B. CPAP oder UPS). Die Therapie sollte durch den betreuenden Schlafmediziner eingeleitet werden. ¹¹Bei ungenügender Wirkung kann die Dosis nach frühestens 3 Tagen erhöht/optimiert werden. Bei Solriamfetol bedeutet dies eine mögliche Steigerung von 37,5 mg über 75 mg bis maximal 150 mg. ¹²Bei nicht therapierbarer residualer Tagesschläfrigkeit über Erwerbsunfähigkeit (EU), Arbeitsunfähigkeit (AU) oder Berentung befinden

tor-Vigilanz-Tests (PVT) [42]. Weitere Studien sind bisher nicht publiziert.

Andere Medikamente, die off-label in der klinischen Praxis genutzt werden, sind Methylphenidat und Amphetamin. Koffeinhaltige Getränke und Tablet-

ten werden von den Patienten alternativ angewendet.

Diagnostisches und therapeutisches Prozedere bei residualer Tagesschläfrigkeit

Wenn OSA-Patienten nach einer effektiven Behandlung bezüglich des AHI,

der Sauerstoffabfälle und der Schlaffragmentierung und unabhängig von der Therapiemethode weiterhin über eine residuale Tagesschläfrigkeit berichten, dann sollten mögliche Ursachen abgeklärt (■ Tab. 1) und eine Therapie in Erwägung gezogen werden. Wie solch ein Diagnoseverfahren und ein entsprechendes Therapiemanagement aussehen kann, dazu hat sich die Autorengruppe konstituiert und den in ■ Abb. 1 dargestellten Algorithmus entworfen.

Berichtet ein OSA-Patient, der einer PAP-Therapie zugeführt wurde, von einer residualen Tagesschläfrigkeit, ist zunächst zu prüfen, ob die Therapie optimal eingestellt ist. Dazu sollten die Abfrage der Nutzungszeit (mindestens > 4 h pro Nacht und > 70 % der Nächte), des ESS und eventueller Therapieprobleme wie Leckagen, schlechter Maskensitz, Nasenatmungsbehinderung, Insomnie unter der Therapie, Schnarchen unter Therapie, Rhinitis, trockener Rachen, Meteorismus, Hautprobleme u. a. gehören. Die Nutzungszeit kann durch Auslesen der Gerätespeicherdaten bzw. des Stundenzählers objektiviert werden. Das Erkennen von Problemen und deren Management kann je nach Ursache in der fachärztlichen Praxis, im Schlaflabor, in der Klinik und bei Bedarf zusammen mit dem Provider des Überdruckgerätes erfolgen. Zusätzlich empfehlen wir eine Polygraphie zur Objektivierung des AHI und möglicher Sauerstoffabfälle unter der CPAP-Therapie. Zeigt sich hier eine nicht optimale Einstellung, ist eine Druck- und/oder Modusoptimierung (CPAP, APAP, exspiratorische Druckabsenkung, Bi-Level-Therapieverfahren, adaptive Servoventilation) vorzunehmen. Bei Bedarf sollte auch die Therapiemethode umgestellt werden. Zu den alternativen Therapieformen gehören die UPS oder eine Kombinationstherapie (z. B. CPAP plus Lagetherapie oder CPAP plus UPS). Bei Verdacht auf eine therapiebedingte zentrale Schlafapnoe, Flusslimitierungen, REM-Schlaf-bezogene Atmungsstörungen, Hypoventilationen oder/und eine Beeinträchtigung der Schlafqualität mit z. B. häufigem nächtlichen Erwachen, vermehrten Arousals oder einem Tief-schlafdefizit ist eine Polysomnographie

indiziert. Diese sollte auch durchgeführt werden bei V. a. das Vorliegen anderer schlafmedizinischer Erkrankungen wie PLMD, Hypersomnien zentraler Genese, Parasomnien, Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen oder einer psychophysiologischen Insomnie.

Zusätzlich und vor einer Untersuchung im Schlaflabor sollten auch alle anderen möglichen Ursachen (z. B. Begleit- oder Neuerkrankungen) für eine Tagesmüdigkeit [43] bzw. -schläfrigkeit ausgeschlossen werden. Dazu gehören u. a. eine Gewichtszunahme, Hypothyreose, Hypotonus, Bradykardien, Anämien, psychiatrische Erkrankungen, sedierende Medikamente, Drogen- und Alkoholmissbrauch (■ Tab. 1). Lässt sich eine Ursache erkennen, steht zunächst deren Behandlung bzw. Optimierung der Therapie im Vordergrund. Auch bei Symptomen wie Migräne, Tinnitus, Pruritus oder Schmerzen ist zunächst eine gezielte Symptombehandlung durchzuführen.

Bei Berufskraftfahren sollte bei residualer Tagesschläfrigkeit unter CPAP nach Ausschluss nicht-schlafmedizinischer Ursachen immer eine Polysomnographie mit anschließender objektivierender Diagnostik der Tagesschläfrigkeit und der Vigilanz erfolgen. Bei allen anderen Patienten ist vor Einleitung einer medikamentösen Therapie dieses Vorgehen ebenfalls zu empfehlen. Ausnahme ist aus Sicht der Autoren eine vom schlafmedizinisch geschulten Arzt erstellte klare Indikation für die medikamentöse Therapie, basierend auf Anamnese und spezifischen Fragebögen (ESS, Fragebögen zur Lebensqualität).

Sind mögliche Ursachen abgeklärt und/oder keine Ursachenbeseitigung möglich, dann kann eine gezielte medikamentöse Therapie mit dem Patienten besprochen werden. Im besten Fall erfolgt dies durch den Schlafmediziner, der den Patienten betreut.

Dabei kann eine Off-Label-Therapie mit Modafinil (bis 400 mg), Pitolisant (bis 20 mg), Amphetaminen, Methylphenidat oder anderen vigilanzsteigernden Psychopharmaka erfolgen. Die Verantwortung dafür liegt in den Händen des verordnenden Arztes. Eine Behandlung mit Solriamfetol sollte mit 37,5 mg

morgendlicher Einnahme beginnen, im Abstand von je mindestens drei Tagen kann die Dosis auf 75 mg und danach auf 150 mg verdoppelt werden, falls die Wirkung bei den niedrigeren Dosierungen noch nicht befriedigend ist. Nach vierwöchiger Einnahme der vom Patienten als wirksam empfundenen Dosis von Solriamfetol sollte er sich erneut beim Schlafmediziner vorstellen. Ist der Effekt anhaltend gut, kann er standardisiert dokumentiert werden, und eine Fortführung der Medikation ist für weitere 11 Monate indiziert.

Im Verlauf der Therapie kann sich der Patient erneut vorstellen, sofern Nebenwirkungen auftreten oder der Effekt der Therapie länger als vier Wochen nicht mehr gegeben ist. Zu diesem Management raten wir auch bei einer medikamentösen Off-Label-Therapie.

Bei Berufskraftfahrern sollte nach erfolgter effektiver medikamentöser Therapie zeitnah (z. B. nach 1–4 Wochen) eine Therapiekontrolle mit Polysomnographie und die Schläfrigkeit objektivierenden Untersuchungen (z. B. MWT/Osler) durchgeführt werden.

Die eingeleitete medikamentöse Therapie kann eine Dauertherapie sein. In Absprache mit dem Patienten können aber auch einwöchige Auslassversuche erfolgen. Sollte das Ausmaß der Tagesschläfrigkeit im Verlauf rückläufig sein, ist das Pausieren der medikamentösen Therapie möglich. Im anderen Fall erfolgt eine Fortführung der Therapie.

Im Einzelfall ist das konkrete Prozedere der Behandlung der residualen Tagesschläfrigkeit mit dem Patienten, der Krankenversicherung und/oder dem Betriebsarzt zu klären, da eine ausgeprägte Tagesschläfrigkeit trotz optimaler Therapie zur Minderung der Erwerbsfähigkeit oder zu Arbeitsunfähigkeit führen kann. Dies gilt vor allem, wenn die verfügbare zugelassene bzw. Off-Label-Therapie nicht wirkt oder nicht durchgeführt werden kann.

Das von den Autoren vorgeschlagene Management kann auch bei anderen OSA-Therapien mit residualer Tagesschläfrigkeit trotz effektiver Beseitigung der schlafbezogenen Atmungsstörungen (z. B. UPS, Lagetherapie, operative Maßnahmen) zum Tragen kommen. Hierbei

Hier steht eine Anzeige.

sollte jedoch geprüft sein, inwieweit die PAP-Therapie tatsächlich nicht einsetzbar ist.

Algorithmus

Siehe **Abb. 1**

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ingo Fietze

Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum, CC12, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland
ingo.fietze@charite.de

Förderung. Dieser Beitrag wurde ohne jegliche finanzielle Förderung erstellt.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. I. Fietze hat Beratungshonorare von Bayer, Idorsia, Jazz, MSD und Takeda erhalten, ferner Forschungszuschüsse von Löwenstein, Philips und ResMed sowie Vortragshonorare von ResMed, Inspire, Jazz, UCB, Sanofi. H.-C. Blum erhielt Beratungs- und Vortragshonorare von Jazz und Roche. H. Gröger erhielt Beratungshonorare von Jazz, ResMed, Allianz PKV, KV Nordrhein und Vortragshonorare von Glaxo-SmithKline, UCB, Löwenstein Medical, Orthomol, SomnoMed AG, SOMNOMedics, VIVISOL und TEVA. J. T. Maurer erhielt Beratungshonorare von Nyxoah, Forschungszuschüsse von Imthera, Inspire, Nyxoah und MedEl sowie Vortragshonorare von Imthera, Inspire, Nyxoah und Neuwirth Medical Products. G. Nilius erhielt Beratungshonorare von Nyxoah, Forschungszuschüsse von Fisher & Paykel, Löwenstein Medical und ResMed sowie Vortragshonorare von Boehringer, Jazz und Novartis. T. Penzel hat Forschungszuschüsse von Löwenstein Medical, Itamar, Philips/Respironics, ResMed und SomnoMed erhalten. D. Triché erhielt Beratungs- und Vortragshonorare von Inspire, Jazz, ResMed und Roche. M. Arzt erhielt Forschungszuschüsse von ResMed, ResMed Foundation, Philips Respironics und der Else Kröner-Fresenius-Stiftung sowie Beratungs- und Vortragshonorare von Boehringer-Ingelheim, Bresotec, Novartis, NRI, ResMed und Philips Respironics. Die Autoren sind allein verantwortlich für den Inhalt und die Erstellung des Beitrags. F. Käßner hat Beraterhonorar, Referentenhonorar bzw. Forschungszuschuss von folgenden Firmen erhalten: Apontis, AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Jazz, Novartis, Pfizer, UCB und Vivisol.

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

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsge-

mäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR et al (2019) Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 7:687–698
- Stuck BA, Arzt M, Fietze I et al (2020) 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* 24:176–208
- Philip P, Chauton C, Orriols L et al (2014) Complaints of poor sleep and risk of traffic accidents: a population-based case-control study. *Plos One* 9:e114102
- Akerstedt T, Bassetti C, Cirignotta F et al (2013) Sleepiness at the wheel. *Whitepaper. Institut National Du Sommeil et de la Vigilance, Paris*
- Grämann N, Albrecht M (2019) Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahrereignung. Bundesanstalt für Straßenwesen, Bergisch Gladbach
- Mcevoy RD, Antic NA, Heeley E et al (2016) CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnoea. *N Engl J Med* 375:919–931
- Xie J, Sert Kuniyoshi FH, Covassin N et al (2018) Excessive daytime sleepiness independently predicts increased cardiovascular risk after myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 7(2):e007221. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007221>
- Foster SN, Hansen SL, Scalzitti NJ et al (2020) Residual excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea treated with positive airway pressure therapy. *Sleep Breath* 24:143–150
- Gasa M, Tamisier R, Launois SH et al (2013) Residual sleepiness in sleep apnoea patients treated by continuous positive airway pressure. *J Sleep Res* 22:389–397
- Antic NA, Catchside P, Buchan C et al (2011) The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep* 34:111–119
- Launois SH, Tamisier R, Lévy P et al (2013) On treatment but still sleepy: cause and management of residual sleepiness in obstructive sleep apnoea. *Curr Opin Pulm Med* 19:601–608
- Javaheri S, Javaheri S (2020) Update on persistent excessive daytime sleepiness in OSA. *Chest* 158:776–786
- Weaver TE, Maislin G, Dinges DF et al (2007) Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 30:711–719
- Bakker JP, Weaver TE, Parthasarathy S et al (2019) Adherence to CPAP: what should we be aiming for, and how can we get there? *Chest* 155:1272–1287
- Pépin JL, Viot-Blanc V, Escourrou P et al (2009) Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. *Eur Respir J* 33:1062–1067
- Medicine Aa O (2014) International classification of sleep disorders Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine, Westchester
- Vandeputte M, De Weerd A (2003) Sleep disorders and depressive feelings: a global survey with the Beck depression scale. *Sleep Med* 4:343–345
- Koutsourelakis I, Perraki E, Economou NT et al (2009) Predictors of residual sleepiness in adequately treated obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 34:687–693
- Ejaz SM, Khawaja IS, Bhatia S et al (2011) Obstructive sleep apnoea and depression: a review. *Innov Clin Neurosci* 8:17–25
- Schwartz DJ, Kohler WC, Karatinos G (2005) Symptoms of depression in individuals with obstructive sleep apnoea may be amenable to treatment with continuous positive airway pressure. *Chest* 128:1304–1309
- Dongol EM, Williams AJ (2016) Residual excessive sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea on treatment with continuous positive airway pressure. *Curr Opin Pulm Med* 22:589–594
- Patel S, Kon SSC, Nolan CM et al (2018) The Epworth sleepiness scale: minimum clinically important difference in obstructive sleep apnoea. *Am J Respir Crit Care Med* 197:961–963
- Vernet C, Redolfi S, Attali V et al (2011) Residual sleepiness in obstructive sleep apnoea: phenotype and related symptoms. *Eur Respir J* 38:98–105
- Roeder M, Sievi NA, Kohler M et al (2020) Predictors of changes in subjective daytime sleepiness in response to CPAP therapy withdrawal in OSA: a post-hoc analysis. *J Sleep Res* 30(2):e13078. <https://doi.org/10.1111/jsr.13078>
- Pépin JL, Launois J, Tarnisier R (2011) Sleepiness due to sleep-related breathing disorders. In: Thorpy MJ, Billiard M (Hrsg) Sleepiness: causes, consequences and treatment. Cambridge University Press, Cambridge, S 154–167
- Zhang J, Weaver TE, Zhong Z et al (2019) White matter structural differences in OSA patients experiencing residual daytime sleepiness with high CPAP use: a non-Gaussian diffusion MRI study. *Sleep Med* 53:51–59
- Werli KS, Otuyama LJ, Bertolucci PH et al (2016) Neurocognitive function in patients with residual excessive sleepiness from obstructive sleep apnoea: a prospective, controlled study. *Sleep Med* 26:6–11
- Ohayon MM, Profant J, Gibson SP et al (2018) US Healthcare claims analysis of obstructive sleep apnoea comorbidities and their association with stimulant drug use. *Sleep* 41:A403–A403
- Black JE, Hirshkowitz M (2005) Modafinil for treatment of residual excessive sleepiness in nasal continuous positive airway pressure-treated obstructive sleep apnoea/hypopnea syndrome. *Sleep* 28:464–471
- Roth T, White D, Schmidt-Nowara W et al (2006) Effects of armodafinil in the treatment of residual excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnoea/hypopnea syndrome: a 12-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study in nCPAP-adherent adults. *Clin Ther* 28:689–706

31. Abad VC, Guilleminault C (2018) Solriamfetol for the treatment of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med* 12:1007–1019
32. Chapman JL, Vakulin A, Hedner J et al (2016) Modafinil/armodafinil in obstructive sleepapnoea: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 47:1420–1428
33. Pack AI, Black JE, Schwartz JR et al (2001) Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1675–1681
34. Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M et al (2020) 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* 201:1135–1145
35. Schwartz JC (2011) The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *Br J Pharmacol* 163:713–721
36. Pépin JL, Georgiev O, Tiholov R et al (2020) Pitolisant for residual excessive daytime sleepiness in OSA patients adhering to CPAP: a randomized trial. *Chest*. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.281>
37. Baladi MG, Forster MJ, Gatch MB et al (2018) Characterization of the Neurochemical and Behavioral effects of Solriamfetol (JZP-110), a selective Dopamine and Norepinephrine Reuptake inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 366:367–376
38. Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK et al (2019) Solriamfetol for excessive sleepiness in obstructive sleep apnea (TONES 3). A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 199:1421–1431
39. Strollo PJ Jr., Hedner J, Collop N et al (2019) Solriamfetol for the treatment of excessive sleepiness in OSA: a placebo-controlled randomized withdrawal study. *Chest* 155:364–374
40. Weaver TE, Drake CL, Benes H et al (2020) Effects of solriamfetol on quality-of-life measures from a 12-week phase 3 randomized controlled trial. *Ann Am Thorac Soc* 17:998–1007
41. Marra S, Arnaldi D, Nobili L (2019) The pharmacotherapeutic management of obstructive sleep apnea. *Expert Opin Pharmacother* 20:1981–1991
42. Herring WJ, Liu K, Hutzelmann J 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. *Sleep Med* 14:955–963
43. Baum E, Donner-Banzhoff N, Maisel P (2018) S3-Leitlinie Müdigkeit. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. DEGAM, Berlin

In eigener Sache

SPRINGER NATURE GROUP Sustainable Business Report 2020

Nachhaltigkeit bei Springer Nature

Unser Sustainable Business Report 2020 zeigt, welche Fortschritte wir in den Bereichen Umwelt, Soziales und Unternehmensführung über die letzten Jahre erzielen konnten und berücksichtigt dabei auch externe Einflüsse wie die außergewöhnliche Situation im Jahr 2020 durch die COVID-19-Pandemie. Als Unternehmen, das nachhaltig und verantwortungsvoll denkt und handeln wollen wir einen positiven Beitrag leisten. Verantwortung ist einer unserer Grundwerte und wir sind bestrebt, als nachhaltiges und ethisches Unternehmen zu handeln, das sich verpflichtet, die Auswirkungen seiner Tätigkeit auf die Umwelt zu berücksichtigen. Wir sind überzeugt, dass die von uns veröffentlichten Inhalte wichtige Gespräche und Diskussionen ermöglichen, die sich positiv auf Gesellschaft und Umwelt auswirken und wollen dieses Potential weiter ausbauen.

Im März 2020 haben wir uns dazu verpflichtet, **klimaneutral** zu werden. Bereits Ende 2020 haben wir dieses Ziel erreicht und sind – im Hinblick auf unsere Büroräumlichkeiten, Fahrzeugflotte und Geschäftsreisen – klimaneutral. Möglich wurde dies durch die erheblich gesteigerte Nutzung von Ökostrom und CO₂-Ausgleichszahlungen. Als Verlag, der aktuellste Forschungsergebnisse zum Klimawandel veröffentlicht, wollen wir außerdem die Aufmerksamkeit für dieses Thema stärken – extern, aber auch intern bei rund 10.000 Beschäftigten, die weltweit bei Springer Nature arbeiten.

Durch den Einsatz neuer **Technologien** wurden 2020 mehr als drei Milliarden Artikel und Buchkapitel über unsere Plattformen heruntergeladen und damit 50% mehr als 2019. Für uns ist Technologie der Schlüssel, um Wissen schneller, nachhaltiger und kostengünstiger für noch mehr Menschen in aller Welt verfügbar zu machen.

Mit dem QR-Code zur Kurzzusammenfassung des Nachhaltigkeitsreport.

Unsere Veröffentlichung im Jahr 2020:

- 3.000+ Zeitschriften
- 372.000+ Forschungsartikel
- 13.000+ Neue Bücher
- 100 Neue Lehrbuchreihen, die von mehr als 30 Millionen Studierenden genutzt werden