Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio **2020**;35:214-220
doi: 10.36166/2531-4920-A045

Documento / *Document*

Il ruolo delle competenze nella gestione del paziente OSA. Position paper dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO-ITS)

The role of skills in the management of OSA patient. Position paper on behalf of the Italian Thoracic Society (ITS-AIPO)

Carlo Roberto Sacco[1], Alberto Braghiroli[1], Valentina Conti[2], Fabrizio Dal Farra[3], Giuseppe Insalaco[4], Anna Lo Bue[4], Anna Monzani[5], Adriana Salvaggio[4]

[1] Divisione di Pneumologia, Laboratorio del Sonno, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS, Gattico-Veruno (NO); [2] Ambulatorio di Pneumologia, Ospedale di Stato, ISS Istituto per la Sicurezza Sociale, Repubblica di San Marino; [3] S.C. Pneumologia, Ospedale San Bassiano, ULSS 3, Bassano del Grappa (VI); [4] Consiglio Nazionale delle Ricerche – Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica, Palermo; [5] UO Pneumologia, ASST Monza, Ospedale San Gerardo, Università degli Studi di Milano Bicocca, Monza (MB)

Riassunto

L'impatto epidemiologico e le conseguenze cliniche delle apnee ostruttive nel sonno hanno focalizzato l'attenzione della comunità scientifica che si occupa di sonno su questa patologia. Il presente documento intende sottolineare la centralità del medico con specifico *know-how* e di infermieri e tecnici durante il percorso diagnostico, il trattamento ed il *follow-up* del paziente. Il percorso diagnostico mediante monitoraggio cardio-respiratorio o polisonnografia durante il sonno deve essere personalizzato e prescritto da un medico esperto al fine di arrivare ad una corretta diagnosi, ad un trattamento personalizzato e ad un *follow-up* che consenta di mantenere una adeguata aderenza al trattamento nel tempo. L'OSA è riconosciuta come una patologia complessa ed eterogenea e il limitarsi ad una diagnosi semplicemente basata su un AHI appare molto riduttivo. Vi è la necessità di prendere contemporaneamente in considerazione il quadro clinico-anamnestico, l'aspetto anatomico e funzionale in modo da poter caratterizzare il paziente. Una attenta analisi di una indagine polisonnografica o di un monitoraggio cardiorespiratorio è in grado di fornirci le informazioni fisiopatologiche in modo da ottenere indici e *pattern* utili per un adeguato trattamento del paziente. L'OSA ha una patogenesi multifattoriale e questo può spiegare perché trattamenti alternativi alla CPAP abbiano dato ad oggi risultati variabili probabilmente per una non adeguata tipizzazione dei pazienti. Una volta che si è deciso di trattare il paziente con CPAP, l'individuazione della pressione va effettuata tramite scarico dei dati dalla scheda, interpretazione del tracciato quando disponibile, non limitandosi all'interpretazione automatica del 90°-95° percentile della pressione.

Il *follow-up* è una componente essenziale nella gestione del paziente affetto da OSA in quanto permette di verificare l'adeguata aderenza al trattamento.

Parole chiave: OSA, fenotipizzazione, CPAP, *follow-up*

Summary

The epidemiological impact and clinical consequences of obstructive sleep apnea have focused the attention of the sleep-dealing scientific community on this disorder. This document aims to emphasize the centrality of the physician with specific know-how, nurses and technicians during the diagnostic pathway, treatment and patient's follow-up. The diagnostic path-

Ricevuto il 3-11-2020
Accettato il 20-1-2021

Corrispondenza
Carlo Roberto Sacco
Divisione di Pneumologia, Laboratorio del Sonno
Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS
via Revislate 13, 28010 Gattico-Veruno (NO)
carlo.sacco@icsmaugeri.it

Conflitto di interessi
Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Sacco CR, Braghiroli A, Conti V, et al. Il ruolo delle competenze nella gestione del paziente OSA. Position paper dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO-ITS). Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2020;35:214-220.https://doi.org/10.36166/2531-4920-A045

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)

OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

way through cardio-respiratory monitoring or polysomnography during sleep must be customized and prescribed by an experienced physician in order to obtain a correct diagnosis, a personalized treatment and follow-up that allows to maintain an adequate adherence to the treatment over time. OSA is recognized as a complex and heterogeneous pathology and a diagnosis simply based on an AHI appears very reductive. There is a need to take into account at the same time the clinical-anamnestic aspect, the anatomical and the functional aspect to characterize the patient. A careful analysis of a polysomnographic exam or cardiorespiratory monitoring is able to provide pathophysiological information in order to obtain indices and patterns useful for an adequate patient treatment. OSA has multifactorial pathogenetic mechanism and this may explain why alternative treatments to CPAP have given different results to date, probably for inadequate patients characterization. Once it has been decided to treat the patient with CPAP, the pressure must be obtained by unloading the data from the card, interpreting the track when available, and not only by an automatic interpretation of the 90°-95° percentile of the pressure.
Follow-up is an essential component in the management of the patient suffering from OSA as it allows to verify the appropriate adherence to treatment.

***Key words**: OSA, phenotyping, CPAP, follow-up*

Introduzione

I disturbi respiratori nel sonno hanno assunto negli ultimi anni una diffusa attenzione. L'impatto epidemiologico e le conseguenze cliniche delle apnee ostruttive nel sonno hanno focalizzato negli ultimi anni l'attenzione della comunità scientifica che si occupa di sonno su questa patologia.
D'altra parte, si è assistito ad un crescere di indagini di *screening* non ben precisate, principalmente con lo scopo di indagare il russamento, ma spesso spingendosi oltre, con percorsi non sempre adeguati. L'utente spesso non è in grado di distinguere tra *screening* e valutazione diagnostica, il primo è figlio della cultura del "check-up", dell'indagine a tappeto alla ricerca di un'anomalia da approfondire con un successivo percorso diagnostico, il secondo formula una ipotesi e richiede il test per validarne la veridicità e ottenere informazioni di gravità della patologia per l'eventuale percorso terapeutico. Lo stesso percorso diagnostico mediante monitoraggio cardio-respiratorio notturno deve essere personalizzato e prescritto da un medico con competenza specifica, che abbia eseguito un percorso specifico di formazione teorica e pratica, al fine di arrivare ad una corretta diagnosi, ad un trattamento personalizzato, ad un *follow-up* che consenta di mantenere una adeguata aderenza al trattamento nel tempo. È perciò importante ribadire che la medicina del sonno è una materia complessa e che le valutazioni strumentali offrono un dato di laboratorio che deve essere inquadrato nel contesto del paziente offrendo garanzie di competenza e un servizio di qualità. Strumenti di *screening* possono essere utilizzati in ambito specialistico per individuare la patologia in pazienti asintomatici quando lo strumento utilizzato risponda a caratteristiche di sensibilità e specificità adeguate alla popolazione che viene testata. Il PAP test per la prevenzione del tumore del collo dell'utero è un esempio di questo tipo di approccio. Quando però il paziente decide "sua sponte" di effettuare un test per sapere se siano presenti apnee, magari per un riferito russamento, spesso considera il referto della valutazione fatta con uno strumento semplificato alla stregua di un inquadramento clinico della propria patologia.
Nostro dovere è curare la popolazione offrendo garanzie di competenza e un servizio di qualità. Da qui nasce la necessità di stilare il presente documento dove viene sottolineata la centralità del medico con dovuto *know-how* e del personale sanitario durante il percorso diagnostico, il trattamento e il *follow-up* del paziente [1]. Sono i MMG e i vari specialisti che dovrebbero intercettare inizialmente il paziente e, dopo aver posto il sospetto di OSA, inviare il paziente al medico esperto in materia presso un centro accreditato [2].
Com'è noto l'OSA si caratterizza per episodi ricorrenti di apnee o ipopnee associati a desaturazioni fasiche, variazioni della pressione intratoracica ed *arousal*. Le desaturazioni fasiche determinano una condizione d'ipossiemia intermittente riconosciuta come un potenziale fattore che contribuisce alla patogenesi delle comorbilità legate all'OSA. Il susseguirsi di episodi d'ipossiemia con successiva ri-ossigenazione determina fenomeni d'ischemia-riperfusione con conseguente impatto avverso a livello tissutale. L'ipossiemia intermittente sembra essere un fattore di particolare rilevanza nella patogenesi delle comorbilità associate all'OSA, in quanto, promuove lo stress ossidativo, l'angiogenesi e la disfunzione endoteliale e contribuisce all'aumento dell'attivazione simpatica [3]. Questi fenomeni contribuiscono alla morbilità cronica favorendo malattie cardiovascolari, disfunzioni metaboliche, declino neurocognitivo ed aumento della mortalità [4,5].

Dati clinico-anamnestici

Tra i sintomi una particolare attenzione va posta al russamento, in particolare se viene riferito come forte (tale da costringere il partner a cambiare stanza), abituale (ossia tutte le notti), persistente (da almeno sei mesi) ed intermittente. L'eccessiva sonnolenza diurna (*Excessive Daytime Sleepiness*, EDS) è una condizione che spesso accompagna il paziente affetto da OSA. Si ritiene che l'ipersonnia sia maggiormente influenzata dalla durata delle interruzioni del respiro e dalla severità delle desaturazioni, quindi dall'ipossiemia, e non solo dal numero delle desaturazioni (ODI) e di eventi respiratori (*Ap-*

noea Hypopnea Index, AHI). L'ipersonnolenza diurna è un forte predittore della morbilità cardiometabolica e della mortalità. Inoltre, sembra che la sonnolenza e il rischio cardio-metabolico siano mediati dalla via dell'infiammazione [6,7]. In realtà l'OSA è riconosciuta come una patologia complessa ed eterogenea e il limitarsi ad una diagnosi semplicemente basata su un AHI appare molto riduttivo. Il solo AHI è insufficiente a catturare e spiegare l'eterogeneità clinica dei pazienti OSA e quindi non può essere il solo parametro di riferimento per il trattamento di questi soggetti [8].

Il più delle volte si ha un iniziale approccio terapeutico con CPAP eventualmente associato ad altre procedure terapeutiche (ad es. terapia posturale, apparecchi ortodontici sino alla chirurgia). In realtà, quello a cui mirare è un approccio personalizzato al trattamento, e questo lo si ottiene solo se si prendono contemporaneamente in considerazione il quadro clinico-anamnestico, l'aspetto anatomico e la fisiopatologia in modo da poter caratterizzare il paziente ed avviare il trattamento più idoneo [9,10]. Vi sono fenotipi di pazienti obesi e non obesi, con insonnia e depressione specie nel genere femminile, fenotipi con presenza di comorbilità, altri con tipici sintomi notturni e diurni di OSA, altri con eccessiva sonnolenza diurna, altri ancora con età più avanzata, minimamente sintomatici ma con importanti comorbilità [10-12]. Vi sono recenti evidenze che indicano come gli aspetti non anatomici abbiano un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'OSA (es. i pazienti non obesi) [13].

La capacità di fenotipizzare i pazienti con OSA richiede competenze specifiche in quanto non si basa solo sull'abilità di discriminare la sintomatologia, ma di andare ad individuare i fattori anatomici e funzionali, responsabili dell'OSA. Tutti i pazienti affetti da OSA presentano, sebbene in percentuale diversa, entrambi i fattori [9]. Le cause anatomiche sono principalmente dovute a dismorfismi cranio-faciali, affollamento oro-faringeo, obesità, fattori che possono concomitare nell'aumentare la collassabilità agendo sulla pressione critica di chiusura passiva delle vie aeree superiori (Pcrit). Il grado di collassabilità delle alte vie risulta particolarmente importante nel mediare l'importanza di ciascuno dei fattori non anatomici. Questi possono essere così brevemente riassunti:

- un'aumentata sensibilità del sistema di controllo della ventilazione che comporta l'instabilità della ventilazione e quindi un *loop-gain* elevato;
- maggiore è la risposta muscolare, minore è la propensione alla collassabilità delle prime vie aeree. Più di un terzo dei pazienti trattati con CPAP ha una bassa risposta neuro-muscolare;
- la soglia di *arousal* è il livello di stimolo al quale un paziente si risveglia dal sonno. Più bassa è la soglia di *arousal*, più prontamente il paziente si risveglia. Ciò determina una destabilizzazione della respirazione e frammentazione del sonno [14].

Il modo in cui questi fattori interagiscono è altamente complesso e varia notevolmente da individuo a individuo. Vi sono soggetti in cui prevalgono i fattori anatomici (es. pazienti molto obesi, e dove è richiesta una notevole forza muscolare per vincere la Pcrit), ed altri dove prevalgono i fattori non anatomici (pazienti che presentano una Pcrit compresa tra 0 e -2 cmH_2O).

Una sostanziale percentuale di pazienti con OSA non è obesa. In questi soggetti, salvo che non presentino alterazioni anatomiche cranio-facciali o orofaringee, è probabile che i fattori non anatomici siano particolarmente importanti nella patogenesi dell'ostruzione. In questi pazienti sembrerebbe che la bassa soglia di *arousal*, con i continui risvegli, abbia un effetto di frammentazione del sonno e possa determinare un ripetitivo aumento della ventilazione con conseguente riduzione della pressione parziale di anidride carbonica determinando così una instabilità ventilatoria, e riducendo il *drive* neuro-muscolare. La bassa soglia di *arousal* spiegherebbe anche perché questi pazienti sono difficili da trattare e sono meno aderenti e tolleranti alla terapia con CPAP [9,12,13].

Interpretazione del tracciato polisonnografico o del monitoraggio cardiorespiratorio

Da quanto detto, risulta che la comprensione delle caratteristiche fisiopatologiche dei pazienti con OSA è al centro del trattamento personalizzato. Una attenta analisi di uno studio polisonnografico o di un monitoraggio cardiorespiratorio è in grado di fornirci le informazioni fisiopatologiche per un adeguato trattamento. L'interpretazione dei segnali fatta con competenza ed analisi critica permette di individuare le caratteristiche del flusso respiratorio, dei movimenti toraco-addominali, delle desaturazioni e dell'attività autonomica del paziente [15,16]. Quando abbiamo due pazienti con AHI simile trattati con CPAP di cui uno aderente e l'altro no, se non è stata sbagliata la taratura della CPAP o vi siano altre problematiche, è doveroso ricercare il motivo dell'insuccesso indagando sulle varie componenti funzionali.

Fenotipizzazione e approccio terapeutico

La patogenesi multifattoriale dell'OSA può spiegare perché trattamenti alternativi alla CPAP hanno dato ad oggi risultati incostanti, magari per una insufficiente

tipizzazione del soggetto. I fattori fisiopatologici sono ben combinati nella scala PALM (Pcrit, soglia di risveglio, *loop-gain* e reattività neuro-muscolare) per aiutare a classificare i pazienti con OSA in base ai caratteri fenotipici anatomici e fisiopatologici. La scala fornisce informazioni sulle caratteristiche dei pazienti con OSA in ciascuna categoria, ed evidenzia anche suggerimenti per indirizzare alle diverse opzioni terapeutiche, basate su meccanismi specifici nei singoli pazienti con OSA. Quindi l'obiettivo della scala PALM è di integrarsi con gli aspetti clinici esistenti (es. sintomi, comorbilità, AHI) in modo da facilitare un approccio più personalizzato, e prescrivere una o più terapie che vadano ad agire in modo specifico sulle diverse cause di OSA.

La scala PALM si suddivide in tre categorie che possono brevemente essere così sintetizzate:

- Categoria 1: pazienti che hanno rilevanti **fattori anatomici** con una elevata Pcrit, in cui possono essere presenti anche altri caratteri fenotipici. In questi pazienti la CPAP è il primo approccio eventualmente associato a terapia chirurgica. È molto improbabile che interventi terapeutici che vanno ad agire sugli altri caratteri fenotipici abbiano successo.
- Categoria 2: pazienti con combinazione di **fattori anatomici e funzionali** con vie aeree superiori moderatamente collassabili, con un'ampia gamma di severità dell'OSA, generalmente moderata-grave. Questo gruppo è suddiviso in due sottogruppi. Il gruppo 2a in cui prevalgono gli aspetti anatomici, e il gruppo 2b in cui prevalgono i fattori non anatomici nella patogenesi dell'OSA. Il gruppo 2a può trarre beneficio non solo dal trattamento con CPAP ma anche dall'utilizzo di apparecchi per l'avanzamento mandibolare (MAD), terapia chirurgica, terapia posturale, calo ponderale. L'efficacia di ciascuno di questi interventi alternativi alla CPAP dipende dalla collassabilità delle alte vie aeree e dalla capacità di individuare l'intervento alternativo efficace per ridurre la collassabilità per quel determinato paziente. Il gruppo 2b è rappresentato da pazienti dove può essere utile un trattamento principalmente non anatomico. Esempi sono utilizzo di ossigenoterapia o di acetazolamide che agiscono sul *loop-gain* stabilizzando l'anidride carbonica, l'elettrostimolazione del genioglosso, l'utilizzo di farmaci che possono agire sulla soglia di *arousal* stabilizzando il sonno. Anche in questo caso molto dipende dalla collassabilità delle alte vie aeree superiori, quindi potrebbe essere necessario anche un intervento terapeutico di tipo anatomico.
- Categoria 3: si tratta di pazienti che presentano una prevalenza di **fattori funzionali**, e in questi casi l'OSA tende ad essere più marcata in fase REM. In questo caso prevalgono uno o più fattori non anatomici, e quindi il trattamento prevede un approccio che facilmente risulta efficace [8-17].

Una volta che si è deciso di trattare il paziente con CPAP, questo va dapprima adattato e quindi bisogna identificare la pressione d'esercizio utile alla risoluzione del quadro. L'individuazione della pressione va effettuata tramite interpretazione del tracciato quando possibile, o scarico dei dati dalla scheda di una auto-CPAP, non limitandosi all'interpretazione automatica del 90°-95° percentile della pressione. Utilizzare da solo il 90°-95° percentile di pressione può risultare inesatto e il più delle volte sovrastimato. La prescrizione di un'auto-CPAP non è giustificata se non in situazioni specifiche. L'auto-CPAP non offre ad oggi evidenti vantaggi rispetto alla CPAP, non deve essere considerata come prima scelta nel trattamento cronico del paziente OSA [18,19].

Spesso i diversi provvedimenti terapeutici possono associarsi a seconda delle diverse forme ed associazioni di fenotipi. Questo sta ad indicare che a seconda della prevalenza di un carattere fenotipico rispetto ad un altro il trattamento potrà mirare ad un solo provvedimento o combinarsi con altri (es. terapia posturale più CPAP, O_2 terapia più CPAP) (Fig. 2). Questo dipende molto dalla Pcrit che varia a seconda delle diverse alterazioni anatomiche. Nelle forme di alterazioni lievi non sarà necessario alcun provvedimento anatomico diversamente da quello che avviene nelle forme gravi. Nelle forme di alterazioni anatomiche moderate si tratta di valutare quanti fattori non anatomici intervengono. Se vi sono uno o più fenotipi non anatomici che prevalgono

Figura 1. Approccio terapeutico secondo fenotipizzazione del paziente.

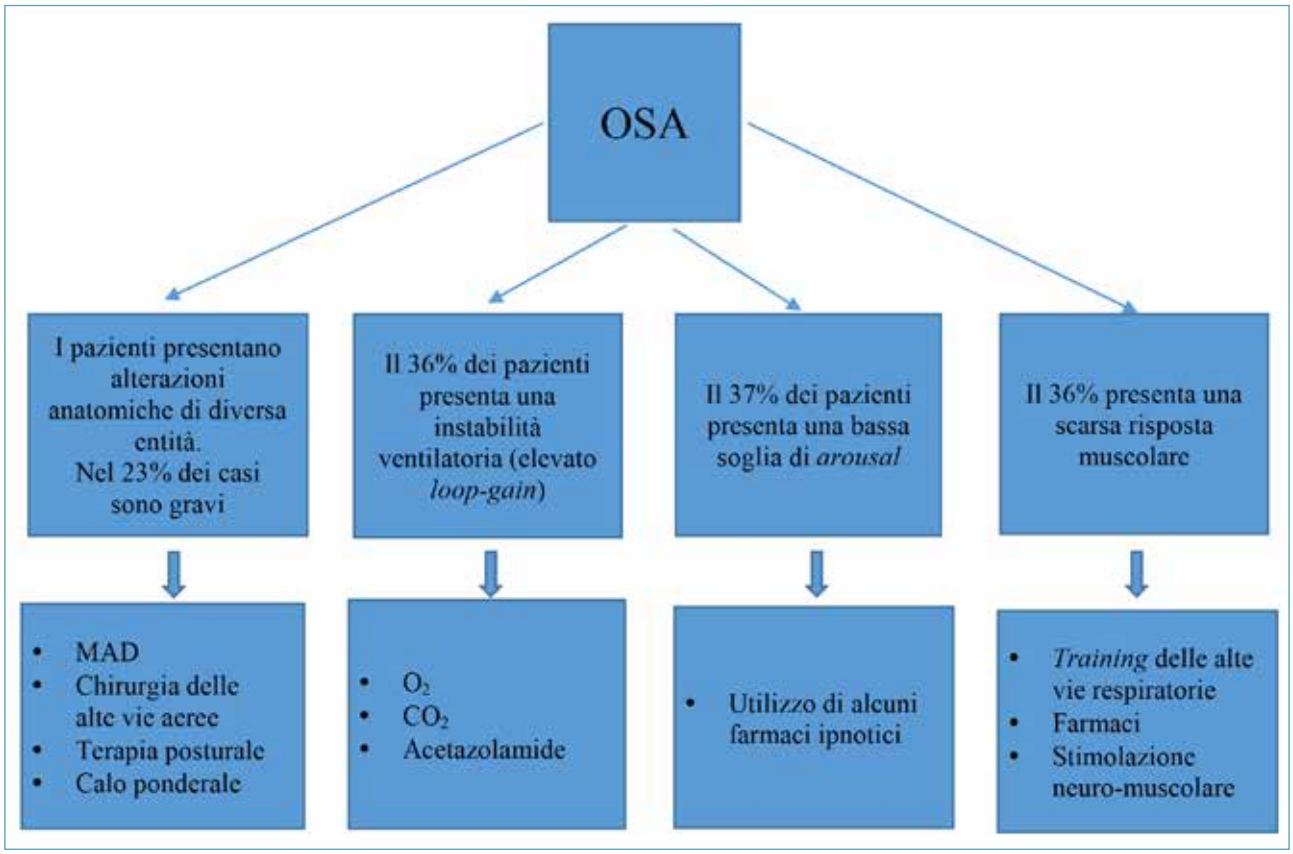

Figura 2. Rappresentazione dei quattro fenotipi principali causa di OSA e possibilità di approccio terapeutico mirato eventualmente non associato a CPAP.

sulla forma anatomica si opterà per una terapia mista (anatomica e non-anatomica), se prevale l'alterazione anatomica si interverrà con uno o più provvedimenti terapeutici di correzione anatomica (Tab. I) [20].

Follow-up

Il *follow-up* è il problema principale nella gestione del paziente affetto da OSA in quanto permette di verificare l'adeguata aderenza al trattamento prescritto. Per ottenere i benefici della CPAP si rende necessario un regolare utilizzo per un tempo adeguato, quindi ottimizzare l'aderenza al trattamento è la sfida principale che ci si prefigge. Com'è noto dalla letteratura, dopo tre mesi di trattamento con CPAP, solo il 50-60% dei pazienti presenta una buona aderenza al trattamento [21]. Oggi la telemedicina permette di monitorare il paziente a distanza. Le CPAP di ultima generazione sono dotate di tecnologia *wireless* in grado di trasferire automaticamente i dati relativi sull'aderenza sia in termini qualitativi che quantitativi.

Il monitoraggio da remoto o una convocazione del paziente in ospedale, sono un modo molto efficace che consente di controllare la terapia impostata valutandone l'aderenza e l'efficacia [22]. Lo scarico dei dati dalla scheda della CPAP non deve limitarsi a valutare la sola aderenza al trattamento. Oggi la maggior parte delle CPAP sono in grado di fornire molte informazioni che possono essere dedotte dalla loro analisi. Un paziente può avere una buona *compliance* al trattamento, ma il trattamento stesso essere inefficace per la presenza di perdite dall'interfaccia, apertura della bocca, pressione inefficace o *over shooting*. Per questo motivo è doveroso anche nel *follow-up* interpretare i dati scaricati dalla CPAP [23].

In conclusione, la complessità della fisiopatologia dell'OSA ne richiede una conoscenza approfondita con la necessità di percorsi di formazione finalizzati ad acquisire le competenze necessarie per potere offrire un percorso ottimale. L'apnea è solo uno degli elementi dei disturbi respiratori nel sonno, infatti il monitoraggio fornisce una enorme quantità di informazioni che permettono di comprendere meglio la fisiopatologia, fenotipizzare correttamente il paziente e finalizzare un percorso terapeutico ottimale. Il paziente va sempre monitorato, l'interpretazione di un tracciato poligrafico non deve basarsi alla sola identificazione di un AHI, non limitarsi all'interpretazione automatica del 90°-95° percentile della pressione per la taratura della CPAP, anche durante il *follow-up* interpretare i dati scaricati dalla CPAP.

Tabella I. Limitazioni delle attuali monoterapie a disposizione [20].

Trattamenti	Limitazioni
• CPAP	Non è particolarmente confortevole Possibile secchezza oronasale, congestione nasale, congiuntivite Le perdite dall'interfaccia possono causare irritazione e frammentazione del sonno Possibile impatto sociale negativo
• Chirurgia	È una manovra invasiva Non è possibile stabilire a priori l'esito e quindi l'eventuale risoluzione del problema È costosa È irreversibile Alle volte può peggiorare il quadro di OSA
• MAD (apparecchi di avanzamento mandibolare)	Riducono ma spesso non risolvono l'AHI Producono ipersalivazione Possono causare dolore gengivale e linguale A lungo termine determinano alterazioni delle arcate dentarie e del massiccio facciale
• Terapia posizionale	Può essere poco confortevole Riduce ma spesso non risolve l'AHI Spesso il paziente non trae sensazione di effettiva efficacia
• Calo ponderale	Le strategie adottate spesso sono inefficaci e difficili da mantenere nel tempo Mancanza di dati a lungo termine
• Stimolazione neuro-muscolare	Spesso invasiva Costosa e di durata limitata Dopo l'intervento l'AHI spesso rimane elevato

Bibliografia

1 Rosen IM, Kirsch DB, Carden KA, et al.; American Academy of Sleep Medicine Board of Directors. Clinical use of a home sleep apnea test: an updated American Academy of Sleep Medicine position statement. J Clin Sleep Med 2018;14:2075-7. https://doi.org/10.5664/jcsm.7540

2 Ministero della Salute. Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le Regioni e le Province autonome "La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS)". Intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n.131. Repertorio Atti n.: 87/CSR del 12/05/2016.

3 Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA implications for comorbidities. Chest 2015;147:266-74. https://doi.org/10.1378/chest.14-0500

4 Redline S, Quan SF. Sleep apnea: a common mechanism for the deadly triad - cardiovascular disease, diabetes, and cancer? Am J Respir Crit Care Med 2012;186:123-4. https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0657ED

5 Leng Y, McEvoy CT, Allen IE, Yaffe K. Association of sleep-disordered breathing with cognitive function and risk of cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol 2017;74:1237-45. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2180

6 Li Y, Vgontzas AN, Julio Fernandez-Mendoza J, et al. Objective, but not subjective, sleepiness is associated with inflammation in sleep apnea. Sleep 2017;40:zsw033. https://doi.org/10.1093/sleep/zsw033

7 Aurora RN, Caffo B, Crainiceanu C, Punjabi NM. Correlating subjective and objective sleepiness: revisiting the association using survival analysis. Sleep 2011;34:1707-14. https://doi.org/10.5665/sleep.1442

8 Edwards BA, Redline S, Sands SA, Owens RL. More than the sum of the respiratory events: personalized medicine approaches for obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:691-703. https://doi.org/10.1164/rccm.201901-0014TR

9 Carberry JC, Amatoury J, Eckert DJ. Personalized management approach for OSA. Chest 2018;153:744-55. https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.06.011

10 Eckert DJ. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea - New pathways for targeted therapy. Sleep Med Rev 2018;37:45-59. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.12.003

11 Zinchuk A, Gentr M, Concato J, Yaggi HK. Phenotypes in obstructive sleep apnea: a definition, examples and evolution of approaches. Sleep Med Rev 2017;35:113-23. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.10.002

12 Eckert DJ, White DP, Jordan AS, et al. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:996-1004. https://doi.org/10.1164/rccm.201303-0448OC

13 Gray EL, McKenzie DK, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea without obesity is common and difficult to treat: evidence for a distinct pathophysiological phenotype. J Clin Sleep Med 2017;13:81-8. https://doi.org/10.5664/jcsm.6394

14 de Chazal P, Sutherland K, Cistulli PA. Advanced polysomnographic analysis for OSA: a pathway to personalized management? Respirology 2020;25:251-8. https://doi.org/10.1111/resp.13564

15 Lim DC, Mazzotti DR, Sutherland K, et al.; SAGIC Investigators. Reinventing polysomnography in the age of precision medicine. Sleep Med Rev 2020;52:101313. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101313

16 Owens RL, Edwards BA, Eckert DJ, et al. An integrative model of physiological traits can be used to predict obstructive sleep apnea and response to non positive airway pressure therapy. Sleep 2015;38:961-70. https://doi.org/10.5665/sleep.4750

17 Kushida CA, Berry RB, Blau A, et al. Positive airway pressure initiation: a randomized controlled trial to assess the impact of therapy mode and titration process on efficacy, adherence, and outcomes. Sleep 2011;34:1083-92. https://doi.org/10.5665/SLEEP.1166

18 Ayas NT, Patel SR, Malhotra A, et al. Auto-titrating versus standard continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. Sleep 2004;27:249-53. https://doi.org/10.1093/sleep/27.2.249

19 Rosen CL, Auckley D, Benca R, et al. A multisite randomized trial of portable sleep studies and positive airway pressure autotitration versus laboratory-based polysomnography for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea: the HomePAP study. Sleep 2012;35:757-67. https://doi.org/10.5665/sleep.1870

20 Deacon NL, Jen R, Li Y, Malhotra A. Treatment of obstructive sleep apnea. Prospects for personalized combined modality therapy. Ann Am Thorac Soc 2016;13:101-8. https://doi.org/10.1513/annalsats.201508-537fr

21 Hwang D, Chang JW, Benjafield AV, et al. Effect of telemedicine education and telemonitoring on continuous positive airway pressure adherence. Am J Respir Crit Care Med 2018;197:117-26. https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0582oc

22 Bruyneel M. Telemedicine in the diagnosis and treatment of sleep apnoea. Eur Respir Rev 2019;28:180093. https://doi.org/10.1183/16000617.0093-2018

23 Pépin JL, Tamisier R, Hwang D, et al. Does remote monitoring change OSA management and CPAP adherence? Respirology 2017;22:1508-17. https://doi.org/10.1111/resp.13183