

Richtlijn Diagnostiek en behandeling van obstructief slaapapneu (OSA) bij volwassenen

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het hoofd-halsgebied

IN SAMENWERKING MET

ApneuVereniging
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie
Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie
Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie
Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Nederlandse Vereniging van Orthodontisten
Nederlandse Vereniging voor Tandheelkundige Slaapgeneeskunde
V&VN Longverpleegkundigen

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN OBSTRUCTIEF SLAAPAPNEU (OSA) BIJ VOLWASSENEN

©2017

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

Luijbenstraat 15, 5211 BR 's-Hertogenbosch

073 612 61 63

secretariaat@nvalt.nl

www.nvalt.nl

Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het hoofd-halsgebied

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht

030 282 3650

kno@kno.nl

www.kno.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Algemene inleiding	5
Verantwoording.....	8
Module 1 Het concept OSA: actuele inzichten.....	19
Module 2 Drug-induced sleep endoscopy (DISE) bij OSA	40
Module 3 Behandeling met CPAP bij OSA	45
Module 4 Behandeling met mandibulair repositie-apparaat (MRA) bij OSA.....	57
Module 5 Behandeling met positietherapie bij OSA	73
Module 6 KNO-chirurgische behandelingen bij OSA	85
Module 7 Behandeling met nervus hypoglossusstimulatie bij OSA	108
Module 8 Kaakchirurgische behandelingen bij OSA – de bimaxillaire osteotomie	118
Module 9 Combinatietherapie met niet-chirurgische behandelingen bij OSA.....	129
Module 10 Effect van behandeling van OSA op comorbiditeiten	135
Module 11 Bevordering van therapietrouw van CPAP	144
Module 12 Behandeling van OSA bij ouderen	151
Module 13 Anesthesie bij patiënten met OSA.....	163
Module 14 Organisatie van de zorg	182
Module 15 Patiëntenvoorlichting	190

Bijlagen:

- Bijlage 1 – Begrippenlijst
- Bijlage 2 – Knelpuntenanalyse
- Bijlage 3 – Evidence-tabellen
- Bijlage 4 – Implementatieplan
- Bijlage 5 – Kennislacunes
- Bijlage 6 – Exclusietabellen
- Bijlage 7 – Afkortingenlijst
- Bijlage 8 – Indicator

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- dr. P.J.E. Vos, longarts, Rijnstate ziekenhuis, NVALT (voorzitter)
- dr. H.A. Machiels, longarts, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, NVALT (voorzitter)
- Prof. dr. D.A.A. Pevernagie, longarts, Kempenhaeghe, NVALT
- dr. L.N. Venekamp, longarts, Kempenhaeghe, NVALT
- dr. J.P. van Maanen, KNO-arts, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, NVKNO
- dr. M.P. Copper, KNO-arts, Sint Antonius Ziekenhuis, NVKNO
- dr. O.J.M. Vogels, neuroloog, Sint Antonius Ziekenhuis, NVN
- dr. H.L. Hamburger, neuroloog, Boerhaave Medisch Centrum, NVN
- dr. A. Hoekema, MKA-chirurg, Tjongerschans Ziekenhuis, NVTS
- drs. F.W Huisman, MKA-chirurg, Sint Antonius Ziekenhuis, NVTS

Klankbordgroep

- drs. B.G.A.D.H. Heijnen, anesthesioloog, Sint Antonius Ziekenhuis, NVA
- drs. K.M.T. Dermout, geriater, Sint Jans Gasthuis Weert, NVKG
- drs. W.J.D.M. van Beers, orthodontist, NVvO
- dr. G. Mensink, MKA-chirurg, Amphia Ziekenhuis, NVMKA
- A.G.J. Bouwman-Luijten MANP, verpleegkundig specialist slaapgeneeskunde, Kempenhaeghe, V&VN
- drs. P.H.J.M. van Mechelen, voorzitter ApneuVereniging
- drs. H.K. Hardeman, huisarts, NHG
- drs. E. Stigter, bedrijfsarts-klinische arbeidsgeneeskunde, NVAB
- dr. R.M. Rijsman, klinisch neurofysioloog, Haaglanden Medisch Centrum, NVKN
- dr. A. Elvan, cardioloog, Isala, Ziekenhuis, NVvC

Met ondersteuning van

- P.H. Broos MSc, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- N.L. van der Zwaluw PhD, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- L.H.M. Niesink-Boerboom MSc, literatuurspecialist, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Obstructief slaapapneu (OSA) wordt gekenmerkt door een herhaald optreden van episoden van hogere luchtwegobstructie tijdens de slaap, gewoonlijk geassocieerd met zuurstofsaturatiedaling in het bloed. Tijdens de slaap collabeert de absoluut of relatief te nauwe en/of te slappe bovenste luchtweg waardoor geheel of gedeeltelijke onderbreking van de luchtstroom (apneu/hypopneu) optreedt. Hervatting van de ademhaling is pas weer mogelijk na een wekreactie (arousal) en daarbij optredend herstel van de luchtwegdoorgankelijkheid. De prevalentie van OSA in de algemene bevolking is onbekend. Dit heeft onder meer te maken met de verschillende definities die gehanteerd worden voor OSA. Recent Zwitsers onderzoek vond een prevalentie van OSA (gedefinieerd als AHI ≥ 15) bij 49,7% van de mannen en 23,4% van de vrouwen in een algemene populatie van personen van middelbare en oudere leeftijd (40 tot 85 jaar) (Heinzer, 2015). De prevalentie van OSA in Nederland wordt geschat tussen de 315.000 tot 500.000 patiënten, wat neerkomt op 2 tot 3% van de Nederlandse bevolking (Long Alliantie Nederland, 2013). Mogelijk is dit onderschat gezien de veel hogere Zwitserse cijfers. OSA betreft meer mannen dan vrouwen, en de kans neemt toe naarmate de leeftijd toeneemt.

De gevolgen van OSA zijn met name hypersomnolentie overdag en afname van cognitieve functies leidend tot problemen met betrekking tot beroepsuitoefening en sociale participatie, verminderde kwaliteit van leven en vergrote kans op ongevallen. Daarnaast kan OSA een risicofactor zijn voor hypertensie en cardiovasculaire morbiditeit. Door goede en tijdige diagnostiek en adequate behandeling van OSA kan er een aanzienlijke gezondheidswinst geboekt worden. Goede behandeling zal tevens leiden tot minder uitval van deelname aan het arbeidsproces, verminderde zorgvraag door co-morbiditeit en verminderd risico op verkeersongevallen.

De ontwikkeling van de richtlijn Diagnostiek en behandeling van obstructief slaapapneu (OSA) betreft een herziening van de richtlijn daterend uit 2009. De richtlijn uit 2009 is verouderd en er was een update nodig van verschillende modules door het verschijnen van nieuwe evidence. Daarnaast zijn nieuwe behandeltechnieken beschikbaar gekomen en is de oude richtlijn met een aantal modules uitgebreid.

Doel van de richtlijn

In deze richtlijn worden aanbevelingen gedaan over de diagnostiek, chirurgische en niet-chirurgische behandelingen en de begeleiding van patiënten met OSA. Hiermee wordt meer uniformiteit verkregen met betrekking tot de zorg van patiënten met OSA. Voor de patiënt kan deze richtlijn leiden tot een betere en doelgerichtere behandeling/ betere op de patiënt afgestemde zorg.

Afbakening van de richtlijn

Deze richtlijn is van toepassing op volwassen patiënten met OSA.

De richtlijn behandelt niet:

- het beleid voor OSA bij kinderen;

- centraal slaapapneusyndroom;
- het beleid voor volwassenen met craniofaciale syndromen, syndroom van Down;
- beleid rondom werk en beroep. Hiervoor wordt verwezen naar de vigerende richtlijn Obstructieve Slaapapneusyndroom en werk (2012), van de Nederlandse Vereniging van Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde.

De modules van deze richtlijn besteden aandacht aan:

- het concept OSA: actuele inzichten;
- de endoscopische diagnostiek van OSA;
- de verschillende behandelmogelijkheden van patiënten met OSA;
- therapietrouw;
- de behandeling van OSA bij ouderen;
- het perioperatief beleid bij patiënten met of risico op OSA;
- de organisatie van de zorg rondom patiënten met OSA;
- de voorlichting aan patiënten.

De meeste modules uit de richtlijn uit 2009 zijn herzien en komen terug in de nieuwe, gereviseerde modules. Een aantal modules zijn komen te vervallen, te weten:

- Conservatieve en medicamenteuze behandeling. Hier is geen zoekvraag voor uitgezet.
- Veiligheid en beroep. Hiervoor wordt verwezen naar de vigerende richtlijn Obstructieve Slaapapneusyndroom en werk (2012), van de Nederlandse Vereniging van Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde.

Wat zijn de belangrijkste en voor de patiënt relevante uitkomstmaten?

In de modules is zoveel mogelijk gebruik gemaakt van een uniforme set van uitkomstmaten:

- Apneu-Hypopneu Index (AHI): de verhouding tussen apneu's en hypopneu's per uur, gemeten met een polysomnografie (PSG) of polygrafie (PG);
- Oxygen Desaturation Index (ODI): het aantal keer per uur slaap dat de zuurstofwaarde in het bloed daalt met $\geq 4\%$ ten opzichte van de baseline, gemeten met een polysomnografie (PSG) of polygrafie (PG);
- Epworth Sleepiness Scale (ESS): vragenlijst om de slaperigheid overdag te meten;
- Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ): vragenlijst om slaaperelateerd kwaliteit van leven te meten. Andere vragenlijsten om kwaliteit van leven te meten zijn ook meegenomen, zoals de SF-12 en SF-36.

Naast deze uitkomstmaten is onder andere gekeken naar de therapietrouw, complicaties, en, wanneer beschikbaar, de mean disease alleviation (MDA). Er is per module beoordeeld welke bovengenoemde uitkomstmaten van toepassing zijn op de gestelde vraag. Daarnaast zijn er ook per module specifieke uitkomstmaten gedefinieerd.

In de richtlijnmodule "Het concept OSA: actuele inzichten" wordt uiteengezet dat de huidige definitie van OSA leidt tot onduidelijkheid en dat mogelijk de AHI als primaire uitkomstmaat in de toekomst verlaten wordt.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met OSA. De gebruikers van de richtlijn betreffen dan ook naast de longartsen, KNO-artsen, neurologen en kaakchirurgen veel andere medische beroepsgroepen zoals geriateren, orthodontisten, anesthesiologen, cardiologen, huisartsen, psychiaters, physician assistants, verpleegkundig specialisten, verpleegkundigen, OSA-consulenten, verzekeringsartsen en bedrijfsartsen.

Terminologie

In deze richtlijn is gekozen voor OSA in plaats van OSAS conform de recente internationale literatuur.

In de uitgangsvragen is gekozen voor AHI als primaire uitkomstmaat omdat in de literatuur tot op heden AHI gezien wordt als de belangrijkste uitkomstmaat. In de module “Het concept OSA: actuele inzichten”, wordt uiteengezet dat mogelijk in de toekomst AHI als primaire uitkomstmaat verlaten wordt.

Verantwoording

Werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2015 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met obstructief slaapapneu (OSA) (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroepleden zijn door hun wetenschappelijke verenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Belangenverklaring

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatie management, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroep

Achternaam	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatie-management	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis-valorisatie	Overige belangen	Getekend
Copper	- KNO-arts - Deelnemer namens de KNO-vereniging	lid commissie visitatie opleidingsklinieken aandeelhouder Voice Clinic Amsterdam (beide betaald)	geen	geen	geen	lokaal onderzoeker (St Antonius ZH) aan de multicenter trial REV-002	geen	geen	ja 19-1-2016
Hamburger	- Neuroloog - Somnoloog - Bestuurslid SWS-Neurologie - Tot nov 2016 voorzitter NSWO	- Hoofd Amsterdam Slaap Centrum dat wil zeggen praktijk voor slaapgeneeskunde - Bestuurslid werkgroep slaap waak stoornissen van de Nederlandse vereniging voor Neurologie, onbezoldigde functie Verder geen nevenfuncties	geen	geen	Zie kolom B & C	geen		geen	ja 17-11-2016
Hoekema	MKA-chirurg, Tjongerschans ziekenhuis Heerenveen; 0,7 fte UHD, afdeling Orale Kinesiologie, ACTA, 0,3fte wetenschappelijk medewerker, afdeling MKA, UMCG, p.m.	Voorzitter Nederlandse Vereniging voor Tandheelkundige Slaapgeneeskunde (NVTs); onbetaalde functie Lid medische adviesraad apneu vereniging: onbetaald functie Lid medische adviesraad Zephyr Technologies: betaald functie Lid research committee American Academy for Dental Sleep MEDicine; onbetaald Lid steering committee: Oral Appliance Network for Global Effectiveness (ORANGE Registry) onbetaalde functie Lid werkgroep VEKOZE	Lid Medische adviesraad Zephyr Technologies, Airway Management, Somnomed: betaalde functie op jaarbasis (onkostenvergoeding).	Lid medische adviesraad Zephyr Technologies: betaalde functie op jaarbasis, geen directe financiële belangen.	Voorziter Nederlandse Vereniging voor Tandheelkundige Slaapgeneeskunde (NVTs); onbetaalde functie Lid medische adviesraad apneu vereniging; onbetaalde functie lid research committee American Academy for Dental Sleep Medicine; onbetaald. Lid steering committe: Oral	Begeleiding wetenschappelijk onderzoek UMC Groningen - REST study; externe financiering Goedegebuure tandtechniek, Somnomed, Air liquide.	geen	geen	ja 18-1-2016, aangepast op 12-2-2018

		machtingsportaal MRA. Zorgverzekeraars Nederland; onbetaalde functie. NB bij sommige onbetaalde functies worden reis- en directe onkosten vergoed.			Appliance Network for Global Effectiveness (ORANGE Registry) onbetaalde functie.				
Huisman	MKA-chirurg	Visiteur NVMKA - betaald	geen	geen	Secretaris NVTS	geen deelname	geen	niet bekend	ja, 21-04-2016
Machiels	Voorzitter werkgroep - Longarts	Geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen	ja, 3-3-2016
Pevernagie	Medisch Hoofd Centrum voor Slaapgeneeskunde Stichting Kempenhaeghe. - Longarts - Somnoloog	Universitair Hoofddocent, Vakgroep Inwendige Ziekten, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Gent, België: deeltijds bezoldigde benoeming	geen	geen	geen	2012: deelname aan multicenter trial aangaande medisch hulpparaat. Onderzoek gesponsord door Philips. Geen persoonlijk belang; geen belang voor werkgever	geen	neen	ja, 26-10-2016
Van Maanen	- KNO-arts - Somnoloog	- Bestuurslid stichting slaapcongres (onbetaald) - Bestuurslid Slaapgeneeskunde Vereniging Nederland (onbetaald) Verleden: promotieonderzoek gedaan naar positie-afhankelijk OSAS en effect van de Sleep Position Trainer van Nightbalance (onbetaald).	geen	geen	geen	Deelname aan multicenter trial aangaande experimentele OSAS operatie (tongimplantaten, REV002-trial).	geen	geen	ja 15-1-2016, aangepast op 19-02-2018
Venekamp	- Longarts - Somnoloog	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen	ja 18 dec 2015
Vogels	- Neuroloog - Somnoloog	- penningmeester NSW0; - lid medische adviesraad RLS Patiëntenvereniging	geen	geen	geen	geen	geen	geen	Ja, 27 sept 2017

Vos	Voorzitter werkgroep - Longarts - Somnoloog	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen	ja 18 dec 2015
------------	---	------	------	------	------	------	------	------	------	----------------

Klankbordgroep

Achternaam	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatiemanagement	Extern gefinancierd onderzoek	Kennisvalorisatie	Overige belangen	Getekend
Bouwmans-Luijten	Verpleegkundig specialist slaapgeneeskunde Kempenhaege	voorzitter Taakgroep OSAS, onderdeel van V&VN Longverpleegkundigen (onbetaald)	Geen	geen	voorzitter Taakgroep OSAS V&VN Longverpleegkundigen	geen	geen	geen	ja 15-3-2016
Dermout	- Klinisch geriater	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen	ja 15-3-2016
Elvan	Cardioloog-electrofysioloog, Isala Hartcentrum, Zwolle	- Bestuurslid NHRA (onbetaald) - Lid Device Commissie NVvC (onbetaald) - Audit commissie ESC (onbetaald) - Voorzitter OCG (onbetaald)	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Ja, 23-02-2018
Hardeman	- Huisarts te Herveld/Andelst	- Lid medische adviesraad Apneu patiënten vereniging, onbetaald - Lid namens "Onze huisartsen" (regionale huisartsenorganisatie Arnhem e.o.) in een van de sollicitatie commissies voor nieuwe specialisten in het Rijnstate	niet van toepassing	niet van toepassing	Lid medische adviesraad Apneu patiënten vereniging, onbetaald	niet van toepassing	niet van toepassing	niet van toepassing	ja 25-04-2016

		Ziekenhuis, op roulatiebasis, onbetaald							
Heijnen	Anesthesioloog- intensivist	lid bestuur sectie intensive care van de NVA. Onbetaald.	geen	geen	geen	geen	geen	geen	Ja 25-1- 2016
Mensink	MKA-chirurg Amphia ziekenhuis, Breda	0-aanstelling LUMC ten behoefte van onderzoek	geen	geen	geen	geen	geen	geen	ja 16-3- 2016
Rijsman	- Neuroloog Medisch gemandateerde Centrum Slaap en Waakcentrum MC Haaglanden - Bronovo	Voorzitter werkgroep Slaap en Waakstoornissen van de Nederlandse Vereniging Neurologie (NVN) onbetaald. Lid 'International Restless Legs Syndrome Study Group'(IRL SSG) onbetaald Secretaris 'European Restless Legs Study Group'(ERLSSG) onbetaald.	Alle collega leden van het vrijgevestigde Medisch Specialistisch Bedrijf MCH- Bronovo. Het Slaapcentrum, waar ik aan verbonden ben, genereert inkomsten voor het MSB.	Alle collega leden van het vrijgevestigde Medisch Specialistisch Bedrijf MCH- Bronovo. Het Slaapcentrum, waar ik aan verbonden ben, genereert inkomsten voor het MSB.	Medisch gemandateerde Centrum slaap en Waakstoornissen MCH- Bronovo. Voorzitter werkgroep Slaap en Waakstoornissen van de Nederlandse Vereniging Neurologie (NVN) onbetaald. Lid 'International Restless Legs Syndrome Study Group'(IRL SSG) onbetaald Secretaris 'European Restless Legs Study Group'(ERLSSG) onbetaald.	Eigen geïnitieerd onderzoek met een AIOS Neurologie: -prevalentie OSAS bij TIA patiënten -eerste TIA incidentie bij OSAS	geen	niet dat ik bewust ben	ja 15-1- 2016
Stigter	- Bedrijfsarts – klinische arbeidsgeneeskunde (NKAL; inclusief universitair docent bedrijfsgeneeskunde Julius Centrum, Utrecht)	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Ja 16-1- 2016

	- Bedrijfsarts Inspectie (SZW) - Forensische arts FMG								
Van Beers	Orthodontist. Praktijkhouder orthodontistenpraktijk Veghel	lid regionaal Tucht College Eindhoven lid commissie herziening meldcode kindermishandeling en huiselijk geweld Tandheelkunde lid CTS (commissie tandarts specialisten) lid VICO (Kwaliteitscommissie NvVO) alles onbetaald (soms vacatievergoeding)	geen	geen	geen	geen	geen	geen	ja 15-1- 2016
Van Mechelen	- Voorzitter Apneu Vereniging - Voorzitter Stichting Apneu Research	geen	geen	Geen familieleden, partners et cetera die baat kunnen hebben bij een uitkomst. Wel vertegenwoordiger van 350.000 mensen met onbehandeld apneu en 7300 leden die hopen op een goede diagnose en behandeling van apneu	Voorzitter patiëntenvereniging	Geen connecties met een financier van onderzoek die eigen belangen heeft	De Apneu Vereniging is een non-profit organisatie met ambistatus die compleet gerund wordt door vrijwilligers (niemand in dienst)	Nee	ja 14-04- 2016

Inbreng patiëntenperspectief

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door middel van vertegenwoordiging van de Apneuvereniging in de klankbordgroep. Daarnaast heeft de vertegenwoordiger meegeschreven aan de richtlijnmodules Organisatie van zorg en Patiëntenvoorlichting. De Apneuvereniging heeft de conceptrichtlijn beoordeeld tijdens de commentaarfase en suggesties voor verbetering van de richtlijn gegeven.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt opgenomen in de richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl) waarmee hij toegankelijk is voor alle relevante beroepsgroepen en patiënten.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) (www.agreetrust.org), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur mogelijke knelpunten. Tevens werden betrokken partijen uitgenodigd op de Invitational conference om knelpunten aan te dragen. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten. Tenslotte zijn de modules van de richtlijn uit 2010 beoordeeld of een update nodig was.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter, de vicevoorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn vervolgens verder uitgewerkt door de leden van de werkgroep en tijdens de werkgroepvergadering vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang als kritiek, belangrijk en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep, voor zover mogelijk, wat zij voor een bepaalde uitkomstmaat een klinisch relevant verschil vond, dat wil zeggen wanneer de verbetering in uitkomst een verbetering voor de patiënt is.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Voor iedere uitgangsvraag werd aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroep leden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module van de desbetreffende uitgangsvraag. De gedetailleerde zoekstrategieën zijn vermeld in een bijlage bij de richtlijn.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR – voor systematische reviews; Cochrane – voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; ROBINS-I – voor observationeel onderzoek; QUADAS II – voor diagnostisch onderzoek.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidence-tabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (zie www.gradeworkinggroup.org).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan; - er is veel vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> - het is mogelijk dat de conclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan; - er is redelijk vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> - het is waarschijnlijk dat de conclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan; - er is beperkt vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> - de conclusie is zeer onzeker; - er is weinig vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie.

B) Voor vragen over de waarde van diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE-methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE-criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).

Formulieren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek.

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar een of meer artikelen, maar wordt getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op voor elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden door de werkgroep de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. Wanneer er voor een uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek werd verricht, is de literatuur niet beoordeeld op kwaliteit en is de kracht van het bewijs niet bepaald.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje Overwegingen.

Formulieren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen. Bij het formuleren en graderen van de aanbeveling worden minimaal de volgende vier factoren in ogenschouw genomen: algehele kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs; balans

tussen voor- en nadelen van de interventie; waarden en voorkeuren van professional en patiënten; en beschikbare middelen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Indicatorontwikkeling

De werkgroep heeft een procesindicator opgesteld om te bepalen welk percentage patiënten dat start met CPAP-behandeling binnen zes weken een vervolgspraak heeft in het ziekenhuis. Dit zou de begeleiding en uiteindelijk de therapietrouw ten goede moeten komen.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt)organisaties voorgelegd voor commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Autorisatiedatum en geldigheid

Uiterlijk in 2023 bepalen de besturen van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose en de Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het hoofd-halsgebied of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose en de Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het hoofd-halsgebied zijn regiehouders van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de

actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Module	Toezicht houden op actualiteit	Uiterlijke beoordeling actualiteit richtlijn
Het concept OSA: actuele inzichten	NVALT	2020
Drug-induced sleep endoscopy bij OSA	NVKNO	2023
Behandeling met CPAP bij OSA	NVALT	2019 (n.a.v. een update van de AASM betreffende PAP-therapie).
Behandeling met MRA bij OSA	NVMKA, NVTS	2023
Behandeling met positietherapie bij OSA	NVKNO	2023
KNO-chirurgische behandelingen bij OSA	NVKNO	2023
Behandeling met nervus hypoglossusstimulatie bij OSA	NVKNO	2020
Kaakchirurgische behandelingen bij OSA	NVMKA	2023
Combinatietherapie bij OSA	NVALT, NVKNO, NVTS	2023
Effect van behandeling op co-morbiditeiten bij OSA	NVALT	2023
Bevordering van therapietrouw en behandeling van CPAP-falen	NVALT	2023
Behandeling OSA bij ouderen	NVALT en NVKG	2023
Anesthesie bij patiënten met OSA	NVA	2023
Organisatie van zorg bij OSA	NVALT	2023
Patiëntenvoorlichting	NVALT	2023

Literatuur

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. richtlijnen database.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html. 2012.
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. Available from gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html. 2013.
- Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: *BMJ*. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.

Module 1 Het concept OSA: actuele inzichten

Uitgangsvragen

- 1.1 Wat zijn aan OSA gerelateerde klachten en co-morbiditeiten?
- 1.2 Wat is de definitie van OSA?
- 1.3 Hoe wordt de ernst van OSA gedefinieerd?
- 1.4 Wat is de prevalentie van OSA?
- 1.5 Welke klinische tests zijn relevant voor de diagnose van OSA?
- 1.6 Differentiaaldiagnostiek en coïncidentie met andere slaappathologie

Inleiding

Obstructief slaapapneu (OSA) betekent dat de ademhaling op repetitieve wijze tijdens de slaap wordt belemmerd door complete obstructie (apneu) of partiële obstructie (hypopneu) van de bovenste luchtweg. Deze stoornis kan aan de basis liggen van verstoorde slaap, onvoldoende herstel van de aandachts- en vigilantiefuncties in de waaktoestand (met slaperigheid en vermoeidheid als gevolg), alsook verstoring van de cardiovasculaire en metabole functies.

OSA kan worden aangetoond en gekwantificeerd aan de hand van slaaponderzoek; polysomnografie (PSG). Voor beschrijving en indicatiestelling van polygrafie (PG): zie module 1.5. Met dit onderzoek is het mogelijk het aantal apneu's en hypopneu's te tellen. Het totale aantal apneu's en hypopneu's in verhouding tot het totaal aantal uren slaap levert de apneu-hypopneu-index (AHI) op. OSA komt zeer vaak voor bij patiënten met slaapklachten, en klachten met betrekking tot disfunctionele problemen overdag (zoals overmatige slaperigheid of vermoeidheid), en bij patiënten met cardiometabole co-morbiditeit (zie submodule Wat zijn aan OSA-gerelateerde symptomen?). Wanneer de klachten en/of co-morbiditeit gerelateerd zijn aan OSA spreekt men van het obstructieve slaapapneusyndroom (OSAS). Als de klachten verklaard kunnen worden door een ander slaapstoornis, door een andere ziekte, door gebruik van medicijnen, alcohol of drugs wordt er niet gesproken van OSAS. Ook als er geen klachten of co-morbiditeit zijn, spreekt men niet van OSAS. Alhoewel OSA en OSAS een verschillende betekenis hebben, worden zij in de praktijk vaak door elkaar gebruikt, ongeacht de aan- of afwezigheid van gerelateerde klachten of co-morbiditeit. Om verwarring te voorkomen, zouden eenduidige begrippen omschreven kunnen worden zoals hieronder benoemd. Onder de term 'symptomen/symptomatisch' wordt de aanwezigheid van klachten en/of lichamelijke verschijnselen verstaan. Met de term 'co-morbiditeit' wordt de aanwezigheid van andere ziekten of stoornissen bedoeld (zie verder onder Module 1.1).

- **OSA:** een verhoogde AHI (hoger dan een arbitrair vastgesteld afkappunt, meestal 5/u).
- **Klinisch relevant OSA:** OSA met symptomen en/of co-morbiditeit die veroorzaakt kunnen zijn door deze stoornis (bijvoorbeeld overmatige slaperigheid, arteriële hypertensie – zie verder onder Module 1.1).
- **Asymptomatisch OSA:** OSA zonder symptomen.
- **Toevallig geassocieerd OSA:** aanwezigheid van symptomen en/of co-morbiditeit suggestief voor OSA die voldoende verklaard kunnen worden door een andere oorzaak dan OSA.

- **OSAS:** een oorzakelijk gerelateerde combinatie van OSA (gedefinieerd als verhoogde AHI) met symptomen en/of co-morbiditeit die suggestief zijn voor deze aandoening. Verbetering van symptomen /co-morbiditeit onder therapie is een belangrijk element in de syndroomdefinitie (zie verder).

In deze richtlijn is in de verder modules gekozen om de algemene term OSA te hanteren. De prevalentie van OSA in de algemene populatie is zeer hoog. Bij een groot deel van personen met OSA in de bevolking worden geen symptomen of co-morbiditeit vastgesteld, wat impliceert dat OSA niet per definitie relevant is of noopt tot medische behandeling (zie verder onder de sectie prevalentie). Wanneer een verhoogde AHI wordt vastgesteld, dient te worden geëvalueerd of er geassocieerde symptomen of co-morbiditeit aanwezig zijn.

Wanneer er sprake is van OSA denkt men typisch aan zwaarlijvige mannen van middelbare leeftijd, die luid snurken en die volgens waarnemingen van hun bedpartner frequent stoppen met ademen. Deze patiënten zijn erg slaperig overdag maar zijn zich daar niet altijd van bewust. Inmiddels is duidelijk geworden dat de klinische presentatie van OSA zeer heterogeen is. OSA komt ook voor bij niet-adipeuze patiënten en bij minder uitgesproken klachten. Factoren zoals leeftijd en geslacht spelen een rol in de kliniek. Er zijn uiteenlopende klinische subtypes (fenotypes) die kunnen worden onderverdeeld in diverse clusters. De hierboven beschreven archetypische patiënt kan weliswaar in één van deze clusters worden ondergebracht, maar deze groep blijkt een minderheid te zijn onder de patiënten met klinische relevante OSA (Ye, 2014). De extrapolatie van een typisch profiel naar de totale groep van personen met OSA is – precies vanwege de heterogeniteit – niet correct. De generalisatie van het concept OSAS is derhalve niet langer verdedigbaar.

Pathofysiologisch is er bij OSA sprake van een toegenomen collapsneiging van de bovenste luchtweg op palato- en/of orofaryngeaal niveau, leidend tot herhaalde episodes van obstructie. Publicaties van de laatste jaren wijzen erop dat collaps van de bovenste luchtweg een complex gebeuren is, waarbij zowel anatomische als niet-anatomische factoren een rol spelen (Eckert, 2013; Zinchuk, 2016). Ook in de pathogenese van OSA komen dus fenotypische verschillen voor. De ‘anatomische factor’ wordt gedefinieerd als de graad van collapsneiging van de ‘passieve’ bovenste luchtweg. Deze factor kan worden gekwantificeerd door de bepaling van de kritische sluitingsdruk (Pcrit). Als de anatomische factor belangrijk is (bij hoge Pcrit) zijn therapeutische interventies ter stabilisatie van de bovenste luchtweg doelmatig en effectief. Indien niet-anatomische factoren, dan werkt instabiele ademhaling de obstructie van de bovenste luchtweg in de hand en zijn anatomische interventies niet per definitie doeltreffend (Eckert, 2013). Deze niet-anatomische factoren zijn:

- *Loop gain:* een maat voor vatbaarheid voor instabiel ademen.
- *Arousal threshold:* een maat voor vatbaarheid voor slaapverstoring.
- *Muscle responsiveness:* de mate van contractie van dilaterende faryngeale spieren.

Methoden voor het meten van deze pathogenetische factoren zijn nog niet beschikbaar voor de routine klinische praktijk. Het is aannemelijk dat deze methodologie in de toekomst verder ontwikkeld zal worden en mee bepalend zal zijn voor de therapiekeuze.

OSA kan gepaard gaan met secundaire fenomenen, die zich repetitief in de loop van de slaaperperiode voordoen. Voorbeelden hiervan zijn schommelingen van de intrathoracale

druk, arousals, hypoxemie en hypercapnie, schommelingen van bloeddruk en hartritme. De neurologische, cardiovasculaire en metabole effecten van OSA worden grotendeels door deze verschijnselen gemedieerd.

De mate waarin deze secundaire verschijnselen aanwezig zijn is sterk verschillend van patiënt tot patiënt. Zo kunnen patiënten met een licht verhoogde AHI toch relevante hypoxemie hebben en bij sommige patiënten met een sterk verhoogde AHI kan er sprake zijn van geringe hypoxemie. Er is geen lineaire correlatie tussen de AHI en de graad van hypoxemie. Alhoewel conventioneel de AHI an sich als primaire parameter voor ernst van OSA wordt gebruikt, bestaat hier onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing. In de recente literatuur wordt aangetoond dat parameters voor hypoxemie een betere voorspellende waarde hebben voor klinische uitkomsten dan de AHI (zie de submodule Hoe wordt de ernst van OSA gedefinieerd?). Bij gebrek aan prospectieve studies is het vooralsnog onduidelijk welke ernstgradaties van hypoxemie klinisch relevant zijn. Uit voorlopige bevindingen kan worden afgeleid dat zowel de chronisch intermitterende hypoxemie, vanwege de repetitieve hypoxemie/reoxygenatie, als de cumulatieve hypoxemie belangrijk zijn (Rosenzweig, 2015). Deze fenomenen worden weergegeven door respectievelijk de desaturatie-index (ODI4%), en de slaapduur met een SpO₂ waarde lager dan 90% (CT90, uitgedrukt als % van TST). Deze parameters kunnen belangrijk zijn ten aanzien van het klinisch beeld en de prognose.

De biologische impact op orgaanniveau van de voornoemde secundaire verschijnselen is eveneens wisselend. De gevoeligheid (kwetsbaarheid) en/of tolerantie (weerstand) voor eenzelfde graad van (bijvoorbeeld) hypoxemie verschilt sterk van patiënt tot patiënt. Dit is een courant gegeven in de klinische praktijk. Voor een vergelijkbare graad van hypoxemie worden bij sommige patiënten hypertensie of haritmestoornissen vastgesteld, bij anderen niet. De factoren die bepalend zijn voor de graad van gevoeligheid zijn nog niet bekend. Het is aannemelijk dat biologische processen op cellulair niveau hierbij een belangrijke rol spelen. Verschillen in genetische constitutie zouden de variabele impact van (bijvoorbeeld) hypoxemie kunnen verklaren. Op dit moment worden wetenschappelijke studies verricht die evalueren of bepaalde biomerkers de graad van gevoeligheid versus tolerantie voor OSA kunnen weergeven bij de individuele patiënt. Alhoewel er reeds kandidaat-biomerkers zijn geïdentificeerd, zijn deze nog niet gevalideerd en dus nog niet bruikbaar in de routine klinische praktijk (De Luca Canto, 2015; Khalyfa, 2016).

De stellingname dat OSA een risicofactor is voor hypertensie en cardiometabole aandoeningen is op zich correct, maar de strekking ervan is wellicht beperkt tot de groep van 'gevoelige' personen. Het preventieve effect van CPAP-therapie op de incidentie van cardiovasculaire incidenten bij OSA-patiënten is beperkt (Abuzaid, 2017; McNicholas 2018; Yu, 2017). Een voor de hand liggende verklaring voor deze negatieve uitkomst is de vaststelling dat patiënten tot nu toe werden geïnccludeerd op basis van AHI, en niet op basis van reële ziekte-ernst of gevoeligheid voor de secundaire effecten van OSA. Selectie van personen bij wie OSA een aantoonbare systemische impact heeft zou, tot andere uitkomsten kunnen leiden.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De aanbevelingen zijn geformuleerd op basis van recent gepubliceerde guidelines, een oriënterende search en de praktijkervaring van de experts in de werkgroep.

1.1 Wat zijn aan OSA-gerelateerde symptomen?

Samenvatting van de literatuur

De literatuur over de aan OSA-gerelateerde klachten, lichamelijke verschijnselen en co-morbiditeiten is zeer uitgebreid. Synoptische bespreking ervan valt buiten het bestek van deze module. Voor een inleidend overzicht wordt verwezen naar de module Obstructive sleep apnea, adult uit de ICSD-3 (AASM, 2014). Tabel 1.1 geeft de belangrijkste door de AASM vermelde symptomen (gedefinieerd als klachten en lichamelijke verschijnselen) en co-morbiditeiten weer.

Tabel 1.1 Symptomen en co-morbiditeiten van OSA volgens ICSD-3 (AASM, 2014)

<p><u>Klachten en lichamelijke verschijnselen overdag</u></p> <ul style="list-style-type: none">• overmatige slaperigheid• vermoeidheid• niet-verkwikkende slaap <p><u>Nachtelijke klachten en lichamelijke verschijnselen</u></p> <ul style="list-style-type: none">• insomnie• snakkend naar adem ontwaken, benauwdheid, verstikkingsgevoel• waargenomen snurken en/of ademstops <p><u>Co-morbiditeiten</u></p> <ul style="list-style-type: none">• hypertensie• stemmingsstoornis• cognitieve disfunctie• coronaire hartziekte• hartfalen• atriumfibrillatie• CVA• type 2-diabetes mellitus

De lijst met geassocieerde symptomen en aandoeningen is niet limitatief. De functie van virtueel elk orgaan in het lichaam kan verstoord worden door de systemische effecten van OSA. Alhoewel de associatie tussen OSA en orgaanstoornissen aannemelijk is, is de causale relatie vaak moeilijk te bewijzen. Verdere bespreking van diverse vormen van co-morbiditeit valt buiten het bestek van deze module.

Overmatige slaperigheid is de meest gerapporteerde en best bestudeerde bij OSA voorkomende klacht. Auto- en heteroanamnese zijn de belangrijkste bronnen om deze klacht te evalueren. De anamnese laat toe de tijdsevolutie, de ernst, de omstandigheden en de psychosociale impact van dit symptoom te inventariseren. Vaak treedt een substantiële verbetering op van de slaperigheidsklachten onder CPAP- of andere therapie (Patel, 2003, Marshall, 2006). Behandeling van OSA met CPAP resulteert in een verbetering van aan slaperigheid gerelateerde verkeersongevallen (Tregear, 2010).

Alhoewel overmatige slaperigheid voorwerp is van bevraging in vragenlijsten zoals de Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Johns, 1991) is de cijfermatige uitkomst van deze instrumenten geen betrouwbare maat voor de ernst van de klacht (Kingshott, 1995; Turnbull, 2017; Kapur, 2017). Door middel van een gedetailleerde anamnese kan de ernst van slaperigheid worden beoordeeld op basis van de situationele context (AASM, 1990). Deze zijn:

- slaperigheid optredend in monotone weinig aandacht vragende situaties zoals televisie kijken, lezen of tijdens reizen als passagier;
- slaperigheid optredend bij enige aandacht vragende situaties, waarbij ook sociale druk aanwezig is om wakker te blijven, zoals tijdens concerten, bioscoopbezoek, vergaderingen en bijeenkomsten;
- slaperigheid optredend tijdens activiteiten die duidelijk aandacht vragen, zoals eten, gesprek voeren, lopen, fietsen of autorijden; hierbij kunnen problemen op sociaal- of beroepsmatig terrein optreden.

Diverse vragenlijsten zoals STOP-BANG (Chung, 2009), NoSAS (Marti-Soler, 2016) en een vragenlijst in combinatie met registratie van nasale flow (Eijsvogel, 2016) zijn weliswaar nuttig voor screeningsonderzoek en voor evaluatie van therapeutische effecten bij groepen van patiënten, maar hebben onvoldoende vermogen om individuele patiënten met hoge a priori kans op symptomatisch OSA correct te identificeren (Ramachandran, 2009). Uit de klinische praktijk blijkt dat een zorgvuldige somnologische anamnese zich het best leent om pre-test waarschijnlijkheid voor klinisch relevant OSA goed in te schatten. De beschrijving van een professionele slaapanamnese valt buiten het bestek van deze module. Er wordt verwezen naar het betreffend hoofdstuk van het ESRS handboek (Grote en Puertas, 2014).

Gerelateerde co-morbiditeit dient vastgesteld te worden middels anamnese, lichamelijk onderzoek, en aanvullend onderzoek inclusief de respiratoire, cardiovasculaire en neurologische tractus (Kapur, 2017). Bijzondere aandacht is vereist voor de mond- en keelholte inclusief de staat van dentitie.

Er is geen evidentie om klinische tests zoals de multiple sleep latency test (MSLT) of maintenance of wakefulness test in te zetten voor de objectieve diagnose van overmatige slaperigheid bij OSA. De correlatie tussen ESS en MSLT is gering en in sommige populaties met bovenmatige slaperigheid statistisch niet-significant (Benbadis, 1999).

Overmatige slaperigheid moet gezien worden als een onderdeel van een globale cognitieve disfunctie die door OSA wordt veroorzaakt. Hierover zijn talrijke studies verschenen. Meta-analyse heeft aangetoond dat subjectieve verstoring van kenmerken zoals concentratie, geheugen en executieve functies zeer frequent bij OSA voorkomt (Vaessen, 2015). Objectieve neuropsychologische tests tonen echter slechts beperkte afwijkingen aan die grotendeels te herleiden zijn tot een afname van de aandachtsfunctie (Kylstra, 2013).

Uiteraard is OSA slechts één mogelijke oorzaak van slaperigheid. In module 1.6 wordt de differentiaaldiagnostiek van overmatige slaperigheid beschreven.

Aanbevelingen

Stel aan OSA gerelateerde symptomen vast door middel van een zorgvuldige somnologische anamnese door een bevoegde professional.

Stel co-morbiditeit vast middels anamnese, lichamelijk onderzoek (inclusief mondkeelholte inclusief de staat van dentitie) en aanvullend onderzoek, inclusief de respiratoire, cardiovasculaire en neurologische tractus.

Gebruik de Epworth Sleepiness Scale en andere vragenlijsten als hulpmiddel voor screenings- en wetenschappelijk onderzoek en **niet** voor een individuele patiënt als vervanging van een klinische anamnese door een bevoegde professional.

1.2 Wat is de definitie van OSA?

Samenvatting van de literatuur

Voor de definitie van OSA wordt in veel landen gebruik gemaakt van de AASM criteria gepubliceerd in de International Classification of Sleep Disorders (ICSD) (AASM, 2014). In 2014 werd de derde editie van de ICSD uitgebracht. Deze publicatie verschilt qua inhoud in belangrijke mate van de vorige twee edities. De ICSD-1 definieert OSAS als een combinatie van overdreven slaperigheid of insomnie, samen met nachtelijke symptomen en frequente episodes met obstructieve ademhaling tijdens de slaap (zonder vermelding van AHI) (AASM, 1990). De ICSD-2 (AASM, 2005) vermeldt dezelfde diagnostische criteria voor OSA als de ICSD-3, met dit verschil dat uitsluiten van een andere slaap-, medische of psychiatrische stoornis vereist is.

Alhoewel de AASM classificatie internationaal goed is ingeburgerd en op ruime schaal wordt gehanteerd, berust deze niet op evidentie en is voor praktische doeleinden conceptueel ontoereikend.

Kort samengevat is er volgens de AASM sprake van OSA bij een:

- AHI ≥ 5 in combinatie met een van de volgende items:
 - slaperigheid, niet verkwikkende slaap, moeheid of slapeloosheid;
 - wakker worden snakkend naar adem of met verstikkingsgevoel;
 - geobserveerd snurken en/of ademstops;
 - co-morbiditeit: hypertensie, stemmingsstoornis, cognitieve disfunctie, coronair lijden, CVA, hartfalen, atriumfibrilleren of diabetes mellitus type 2.
- AHI ≥ 15 ongeacht de aan- of afwezigheid van klachten of klinische verschijnselen.

Opmerkelijk is de vaststelling dat volgens de AASM bij de minder ernstige vorm (AHI < 15) symptomen zijn vereist voor de diagnose van OSA, terwijl dit voor de meer ernstige vorm (AHI ≥ 15) niet het geval is. Aldus wordt voeding gegeven aan de begripsverwarring rond OSA(S), omdat het resultaat van de PSG, als diagnostische test, wordt verstrengeld met de geassocieerde symptomen (zie module 1.1). Aan het resultaat van de diagnostische test, met name de AHI, wordt een pathologische betekenis gegeven, met name een getalsmatige relatie tussen AHI en ernst van de aandoening. Dit is een denkfout. Er is immers preliminair bewijs om aan te nemen dat er geen lineair verband bestaat tussen AHI en relevante klinische gegevens, zoals slaperigheid, risico op verhoogde bloeddruk of graad van dyslipidemie (Kingshott, 1998; Tkacova, 2014; Guan, 2016; Tunbull, 2017). Uit deze vaststelling vloeit enerzijds voort dat AHI en klinische conditie onafhankelijk van elkaar moeten worden beschouwd en anderzijds dat de door de AASM vastgestelde AHI afkappunten onmogelijk valide kunnen zijn.

Bovenvermelde definitie is ook problematisch ten aanzien van het therapeutisch beleid (McNicholas, 2018). De vraag stelt zich welke patiënten die voldoen aan bovenstaande definitie dienen behandeld te worden en welke niet. Bij een AHI tussen 5 en 15 is er de vraag of de aanwezige symptomen of co-morbiditeit verklaard worden door en dus gerelateerd zijn aan de verhoogde AHI. De genoemde symptomen en co-morbiditeiten kunnen bij een gedeelte van de patiënten geheel of gedeeltelijk verklaard worden door een andere oorzaak. Er is dan sprake van een toevallige associatie. In dat geval worden patiënten onterecht behandeld. Ook bij patiënten met een AHI > 15 bestaat het risico dat asymptomatische personen nodeloos een behandeling ondergaan (zie verder onder de secties ernst en prevalentie). Volgens de US Preventive Services Taskforce is er

onvoldoende evidentie om een screening test voor OSA te verrichten bij asymptomatische volwassen personen (Bibbins-Domingo, 2017). Het resultaat van screening kan zijn dat het aantal personen dat naar slaapklinieken verwezen wordt fors toeneemt, terwijl er actueel onvoldoende evidentie is dat de uitkomsten verbeteren door diagnose en behandeling van deze groep (Turnbull, 2017). Het CBR vindt keuring voor slaapapneu enkel relevant in het geval er bij de betrokkene 'OSAS' is geconstateerd. Rapportage door de keurend arts is niet vereist in geval van primair vastgestelde asymptomatische OSA (CBR website, 2017).

Een AHI <5 sluit klinisch relevant OSA niet uit. Bij kinderen, vrouwen en extreem gevoelige personen kan er sprake zijn van symptomatisch OSA, dat goed reageert op conventionele therapie met CPAP, MRA of conservatieve therapie, zelfs bij AHI <5. Bovendien blijkt dat een gedeelte van de patiënten uit deze groep de AHI boven dit afkappunt uitkomt bij herhaling van de PSG (Kapur 2017).

Samenvattend kan worden gesteld dat OSA, gedefinieerd als verhoogde AHI, geen maat is voor de ernst van de aan OSA geassocieerde symptomen en/of co-morbiditeit. Het is voor de individuele patiënt van belang om OSA te omschrijven met zowel AHI als ODI, symptomen en co-morbiditeit (zie inleiding en paragraaf 1.3 van deze module).

Aanbevelingen

Houd het afkappunt AHI ≥ 5 met symptomen of co-morbiditeit als diagnostisch criterium aan voor klinisch relevant OSA.

Voer een therapeutische proefbehandeling uit om de causale rol van OSA op symptomen te bevestigen.

Zet bij patiënten die symptomatische verbetering ervaren van de proeftherapie de behandeling voort.

Indien behandeling niet leidt tot verbetering van symptomen dient heroverweging van de diagnose klinisch relevant OSA plaats te vinden.

1.3 Hoe wordt de ernst van OSA gedefinieerd?

Samenvatting van de literatuur

Zoals besproken in de sectie over de definitie van OSA is de ernst-classificatie van OSA volgens de AASM conceptueel onjuist. De vroegere op de AHI gebaseerde indeling van ernst volgens categorieën licht (5 tot 15), matig (15 tot 30), ernstig (>30) is niet op evidentie gebaseerd, maar op aanbevelingen van de AASM oorspronkelijk gepubliceerd in 1999 (AASM Task Force, 1999). Deze indeling in ernst-categorieën werd echter nooit in prospectief onderzoek gevalideerd naar relevante klinische uitkomsten toe. In een later door de AASM gepubliceerde richtlijn werd bovenvermelde systematiek gehandhaafd, maar er werd geen nieuwe evidentie toegevoegd (Epstein, 2009). In ICSD-2 en ICSD-3 wordt enkel gesproken over afkappunt 5 en 15 en wordt de relatie tussen AHI en klachtenpatroon gerelativeerd (AASM, 2014). Onderzoek naar effecten van behandeling is nog vaak gebaseerd op de vroegere indeling van ernstclassificatie volgens AHI. Dit maakt het verwarrend de resultaten van eerder onderzoek te vertalen naar de huidige definities en denkbeelden over ernst van OSA.

De eerste handleiding voor scoring van slaap en geassocieerde gebeurtenissen werd door de AASM gepubliceerd in 2007 (Iber, 2007). In deze versie werd onderscheid gemaakt tussen een ‘aanbevolen’ manier van scoren van de AHI en een ‘alternatieve’ manier. In de ‘aanbevolen’ manier was de definitie van hypopneu significant strenger dan in de ‘alternatieve’ vorm. In een herziene versie van de handleiding werd een gevoeliger definitie voor hypopneu gehanteerd (Berry, 2012). De AHI bepaald volgens de herziene versie bleek 2 tot 3 keer hoger te zijn dan de AHI bepaald volgens de ‘aanbevolen’ manier van de eerste versie. (Ruehland, 2009; Peppard, 2013; Duce, 2015). Desondanks vond de AASM het niet nodig om een hercalibratie van de ernst van OSA op basis van AHI uit te voeren.

Diverse studies wijzen op de verschillen in methodologie, interindividuele scoringsvariabiliteit en graad van expertise tussen de verschillende centra, waardoor een belangrijke uitkomstbias wordt geïnduceerd (Danker-Hopfe, 2004; Magalang, 2013; Malhotra, 2013). Ook zijn er verschillen qua incidentie van apneus en hypopneus in opeenvolgende nachtelijke slaapepisodes, wat een bijkomende variabiliteit met zich meebrengt. Voor sommige OSA patiënten kan de variabiliteit substantieel zijn (Kapur, 2017).

Tot slot worden resultaten van polysomnografie (PSG) en polygrafie (PG) door elkaar gebruikt alhoewel beide methoden wezenlijk verschillend zijn. Het is bekend dat het gebruik van PG in vergelijking met PSG resulteert in lagere AHI-uitkomsten (Escourrou, 2015). Het is gewenst om in de toekomst ondubbelzinnig onderscheid te maken tussen AHI bepaald met PSG versus PG. In de Amerikaanse literatuur wordt voorgesteld om de term respiratory event index (REI) te gebruiken voor AHI die berekend wordt op basis van PG (Collop, 2011; Berry, 2016). REI wordt gedefinieerd als de som van het aantal respiratoire gebeurtenissen (apneu's, hypopneu's en andere) gedeeld door de registratietijd. Omdat deze term nog niet internationaal is overgenomen, worden verder in deze module de termen AHI_{PSG} en AHI_{PG} gebruikt om het verschil tussen beide diagnostische methoden aan te duiden.

Op grond van deze beschouwingen en rekening houdend met de geringe relatie met symptoomscores dient AHI verlaten te worden als enige en unieke predictor van ernst. In

de toekomst zal de aandacht moeten uitgaan naar andere parameters, zoals hypoxemie, waarvoor reeds relevante indices zijn gedefinieerd. In een recente studie bij volwassenen met vermoedelijke diagnose van OSA werd een significant verband aangetoond tussen hypoxemie, gedefinieerd op basis van de $ODI_{4\%}$, en de prevalentie van hypertensie (Tkacova, 2014). De *odds ratio* voor prevalentie hypertensie was het hoogst in het vierde kwartiel (Q4) van de $ODI_{4\%}$ distributie, met afkappunt $ODI_{4\%} \geq 31,7$. Wegens het cross-sectionele ontwerp van het onderzoek, kon geen besluit worden genomen aangaande het causaal verband tussen $ODI_{4\%}$ en hypertensie. Er is vooralsnog geen systematiek ontwikkeld voor het gebruik van $ODI_{4\%}$ of CT90 als risicofactor. Afkappunten voor verschillende ernstgradatie op basis van hypoxemie zijn nog niet voorhanden en zullen moeten worden afgeleid uit prospectief cohorte-onderzoek. In afwachting van meer duidelijkheid is het aanbevelenswaardig om vanuit preventief oogpunt patiënten met OSA en relevante hypoxemie te behandelen. De werkgroep is van mening dat er sprake kan zijn van relevante hypoxemie bij een hoge desaturatie-index ($ODI_{4\%} \geq 30$) en stelt voor om OSA patiënten, ook zonder klachten of co-morbiditeit, maar met een $ODI_{4\%} \geq 30$, te behandelen vanuit preventief oogpunt.

Ondanks de intrinsieke beperkingen van de AHI als predictor van de ernst van OSA, kan deze parameter wel gebruikt worden om de fysiologische effecten van de behandeling te beoordelen. Effectieve therapie impliceert dat de AHI substantieel wordt gereduceerd. In de literatuur wordt daling van de AHI tot <5 (soms <10), maar ook daling van de gemiddelde AHI als succes criterium gerapporteerd. Voor de beoordeling van het effect van heelkundige behandeling worden minder stringente criteria gebruikt, met name een reductie van de AHI met minstens 50% samen met een post-operatieve AHI score <20 (Elshaug, 2007; Sher, 1996). Afname van de symptomen bij 'genormaliseerde' AHI bevestigt de klinische relevantie van OSA.

Voor OSA-patiënten bij wie een MRA of chirurgische behandeling wordt overwogen is het bepalen van de AHI belangrijk. Bij hoge AHI-waarden neemt de kans op succes af. Voor meer informatie hierover wordt verwezen naar de betreffende modules. Anderzijds is de indicatie tot starten van behandeling (CPAP, MRA, positietherapie, chirurgie, nervus hypoglossusstimulatie) op basis van AHI-afkapwaarden niet onderzocht op validiteit en dus medisch-wetenschappelijk niet gefundeerd.

Naast de relevantie van hypoxemie, is ook de ernst van de klinische presentatie, met name symptomen en co-morbiditeit, van fundamenteel belang. Het is de logica zelve dat de inschatting van de ernst van OSA mede hierop gebaseerd moet zijn. Patiënten die consulteren wegens (bijvoorbeeld) overmatige slaperigheid of medicamenteus onvoldoende gecontroleerde hypertensie lijden aan ernstig OSA, ongeacht de AHI, als blijkt dat deze verschijnselen gunstig reageren op causale therapie. Indien onder therapie de AHI en andere respiratoire parameters normaliseren, maar er geen bevredigend symptomatisch effect wordt bereikt, kan worden geconcludeerd dat de klinische verschijnselen aan andere oorzaken moeten worden toegeschreven. Symptomatische verbetering en subjectieve tevredenheid met het bereikte behandelresultaat zijn de bouwstenen van patient-reported outcome measures (PROMs) die heden ten dage de basis vormen voor de beoordeling van therapeutische resultaten. Een overzicht van de verhoudingen tussen fenotypische kenmerken van OSA en opties om de ernst van de aandoening in te schatten wordt weergegeven in Tabel 1.2.

Of er sprake kan zijn van klinisch relevant OSA bij a- of oligosymptomatische patiënten is onzeker. Recent onderzoek naar het effect van CPAP op incidentie van hypertensie en cardiovasculaire complicaties bij patiënten met OSA zonder klachten van slaperigheid overdag toonde geen significante resultaten (Barbe, 2012). Het gebrek aan effect van CPAP-therapie in dit onderzoek werd toegeschreven aan een te lage power en aan gebrekkige therapietrouw. Op basis van de schaarse en controversiële literatuurgegevens moet worden gesteld dat het effect van verhoogde AHI of ODI op de prognose van OSA, in ieder geval bij personen met weinig klachten, niet gekend is.

Tabel 1.2 Fenotypische kenmerken en ernst van OSA

Klinische dimensies	Klinische verschijnselen	Fenotypische kenmerken	Beoordeling	Relevantie met betrekking tot ernst
Ademstoornis	Gebeurtenissen: apneu's en hypopneu's	Anatomische en niet-anatomische factoren	PSG+	? (a)
Pathofysiologische gevolgen	Acute systemische effecten: intermitterende hypoxie, hypercapnie, <i>arousals</i> , schommelingen van de bloeddruk, cardiale aritmie, intrathoracale drukschommelingen, schommelingen van sympatische en parasympatische tonus	Graad van het effect (licht ↔ ernstig)	PSG++	+ (b)
Impact	Subacute en chronische eind-organen effecten als gevolg van cellulaire belasting of schade: stoornissen van centraal zenuwstelsel (bovenmatige slaperigheid, cognitieve disfunctie), hypertensie, inflammatie, CV ziektes, diabetes, overige	Gevoeligheid en/of tolerantie van eind-organen: constitutionele factoren (genetische predispositie). Aanwezigheid van co-morbiditeit	Anamnese Lich. onderzoek Technisch onderzoek Biomerkers	++ (c)

PSG+: Meting van Pcrit en niet-anatomische pathofysiologische factoren vereist een uitgebreide PSG montage, toepassing van CPAP en manipulatie van de CPAP tijdens de slaap.

PSG++: Met routine PSG kunnen hypoxemie, *arousals* en ritmestoornissen worden vastgesteld. Registratie van overige acute systemische effecten vereist een uitgebreidere montage.

(a) Er is slechts een zwakke correlatie tussen AHI en klinische uitkomsten. AHI is een onnauwkeurige predictor voor de ernst van OSA.

(b) Hypoxemie lijkt een betere predictor van cardiovasculaire uitkomsten te zijn dan AHI. De predictieve waarde van overige systemische effecten is onbekend.

(c) De ernst van het klinisch beeld zou de maatstaf moeten zijn voor de ernstbepaling van OSA.

Conclusies

De ernstclassificatie van OSA enkel en alleen op basis van AHI-afkappunten is medisch-wetenschappelijk niet gefundeerd. Een nieuwe ernstclassificatie dient te worden ontwikkeld, mede gebaseerd op ernst van symptomen, hypoxemie en co-morbiditeit. Ernstige slaperigheid en refractaire hypertensie die goed reageren op causale therapie zijn in ieder geval kenmerken van klinisch belangrijk OSA.

Er is voorlopige evidentie om aan te nemen dat door OSA veroorzaakte hypoxemie een risicofactor is voor hypertensie en andere geassocieerde cardiovasculaire morbiditeit. Klinisch bruikbare definities voor ernstclassificatie van hypoxemie dienen verder te worden ontwikkeld op basis van prospectief cohortonderzoek.

Aanbevelingen

Gebreek geen ernstclassificatie op basis van enkel en alleen de AHI-afkappunten.

Beschrijf de ernst van OSA door het benoemen van AHI, ODI, geassocieerde symptomen en co-morbiditeit.

1.4 Wat is de prevalentie van OSA?

Samenvatting van de literatuur

De prevalentie van symptomatisch OSA in de algemene populatie is in essentie onbekend. Epidemiologische studieresultaten variëren door de verschillen qua definities van OSA, de scoringscriteria en de AHI afkappunten die gebruikt zijn. In de tot nu toe verrichte demografische studies werden AHI, symptoomscores en co-morbiditeiten afzonderlijk geëvalueerd, maar werd het onderliggende verband niet onderzocht door middel van interventiestudies. Interventiestudies zijn de methode bij uitstek om na te gaan of de symptomen gerelateerd zijn aan de verhoogde AHI. Associatie kan immers op toeval berusten en betekent niet per se dat er een causaal verband bestaat tussen twee of meer variabelen.

De epidemiologische studie van Young toonde een prevalentie van OSA (gedefinieerd als $AHI \geq 5$) bij 24% van de mannen en 9% van de vrouwen (Young, 1993). Bij een minderheid (ongeveer 16% bij de mannen en 22% bij de vrouwen) werd slaperigheid gerapporteerd. Het causale verband tussen beide parameters werd niet onderzocht. Ten onrechte werd aangenomen dat de prevalentie van symptomatisch OSA 4% was bij de mannen en 2% bij de vrouwen. Gezien de zeer hoge prevalentie van 'verhoogde AHI' en 'slaperigheid' kan het gezamenlijk voorkomen van beide factoren louter op toeval berusten. In dit onderzoek werd de AHI vastgesteld op basis van een strenge definitie van hypopneu. In latere studies werden gevoeliger meettechnieken en minder stringente criteria voor de definitie van hypopneu gehanteerd.

In een recent Zwitsers onderzoek werd in een algemene populatie van personen van middelbare en oudere leeftijd (40-85 jaar) een prevalentie gevonden van OSA (gedefinieerd als $AHI \geq 15$) bij 49,7% van de mannen en 23,4% van de vrouwen (Heinzer, 2015). Bij een minderheid (ongeveer 13% bij beide geslachtsgroepen) werd slaperigheid gerapporteerd. Ook in deze studie werd het causaal verband niet onderzocht. In dit onderzoek werd de AHI gescoord op basis van de AASM-criteria van 2012. Met deze methodiek is echter de gevoeligheid voor detectie van OSA twee- tot drievoudig verhoogd (zie hoger).

De prevalentie van OSA wordt beïnvloed door demografische gegevens zoals leeftijd en geslacht. OSA komt minder frequent voor bij premenopausale vrouwen (Wimms, 2016). Op oudere leeftijd neemt de prevalentie van verhoogde AHI toe bij beide geslachten (Ralls, 2012).

Conclusies

De prevalentie van symptomatisch OSA in de algemene bevolking is onbekend.

De prevalentie van OSA, gebaseerd op de huidige definitie van AHI, is zeer hoog en neemt toe met de leeftijd. De *a priori* kans op een positieve diagnose van OSA is aldus groot, waardoor de onzekerheid aangaande de causale relatie met symptomen is toegenomen.

Aanbevelingen

Bij deze vraag zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

1.5 Welke klinische tests zijn relevant voor de diagnose van OSA?

Samenvatting van de literatuur

Omdat het een slaapgerelateerde aandoening betreft, hebben klinische tests voor OSA betrekking op het registreren van respiratoire gebeurtenissen tijdens de nachtelijke slaap. Het kwantificeren van zowel de ademhalingsstoornissen als de slaap zelf is van belang.

Bij conventie wordt PSG beschouwd als de referentiemethode. PSG is een uitgebreide onderzoeksmethode die de gelijktijdige registratie van diverse biologische signalen behelst, met inbegrip van hersenactiviteit (EEG), oogbewegingen (EOG), spieractiviteit (EMG), ademhaling (flow afgeleid van nasale druk, temperatuur van in- en uitgeademde lucht en respiratoire plethysmografie), zuurstofsaturatie (SpO₂-pulsoximetrie), lichaamspositie, hartslag (ECG) en vingerpols (pulsoximetrie). Aan deze montage kunnen op indicatie andere signalen worden toegevoegd zoals slokdarmdrukmeting, capnografie, etc. Synchronische video-opname wordt gebruikt voor onderzoek van bewegings- en gedragsstoornissen in de slaap.

PSG verdient de voorkeur als diagnostisch instrument, omdat de respiratoire gebeurtenissen nauwkeurig kunnen worden vastgesteld in relatie tot de slaapstadia en andere beïnvloedende factoren, zoals lichaamspositie. Fysiologische effecten van de ademhalingsgebeurtenissen op onder andere slaapcontinuïteit, zuurstofsaturatie en hartfrequentie zijn met deze techniek aantoonbaar en kwantificeerbaar. Een belangrijke reden om te kiezen voor (video-)PSG is het gegeven dat met deze test ook andere slaapstoornissen kunnen worden gediagnosticeerd, die apart van of samen met OSA kunnen voorkomen.

PSG kan zowel in het slaaplaboratorium als in de thuisomgeving worden uitgevoerd. In de Amerikaanse literatuur met betrekking tot de classificatie van klinisch slaaponderzoek zijn deze methoden bekend als respectievelijk type 1 en type 2 slaapregistraties (Chesson, 2003).

Een beschrijving van de technisch correcte uitvoering en interpretatie van PSG valt buiten het bestek van deze module. Hiervoor wordt verwezen naar de *AASM manual for the scoring of sleep and associated events* (Berry, 2016). De in deze handleiding geformuleerde concepten en definities zijn internationaal gemeengoed geworden. Wel is een kanttekening te plaatsen bij het begrip *respiratory effort-related arousal* (RERA). Omdat de gevoeligheid voor de scoring van hypopneu's fors verhoogd werd (zie boven), worden de meeste RERA's gedetecteerd door het arousal-criterium dat ook van toepassing is bij hypopneu's.

Tests die niet de volledige montage van PSG omvatten worden aangeduid met de verzamelnaam polygrafie (PG). Het betreft een beperkte combinatie van bij PSG gebruikte signalen en sensoren, met weglating van de neurofysiologische variabelen. Dit betekent dat slaap, slaapstadia en *arousals* niet kunnen worden vastgesteld met deze methode. Dit is een belangrijke inherente beperking van deze onderzoeksmethode. De opnameapparatuur is draagbaar, wat toepassing in de thuisomgeving faciliteert.

Classificatie van PG is van oudsher een aandachtspunt geweest voor de AASM. In 1994 en 2003 werden praktijkparameters gepubliceerd voor het gebruik van *portable monitoring* (PM) apparaten, ook nog genoemd: *home sleep apnea testing* (HSAT) (Chesson, 2003). PG

behelst het gebruik van types 3 en 4 portable monitoring-apparaten. Tabel 1.3 geeft een overzicht van de drie methoden van slaapregistratie die thuis kunnen worden uitgevoerd. Voor klinische toepassing blijkt type 3 de meest gebruikte en best onderzochte apparatuur. Type 2, ambulante PSG, wordt in de Verenigde Staten nauwelijks gebruikt; en type 4, dat slechts één of twee kanalen telt, wordt ontoereikend geacht.

Tabel 1.3 Portable monitoring (PM) apparaten volgens de AASM

Type PM apparaat	Gemeten parameters
Type 2 Uitgebreid draagbaar (Type 2 stemt overeen met ambulante PSG. Type 1 is conventionele PSG, uitgevoerd in het slaaplaboratorium (niet draagbaar dus))	PSG: Minimum 7 kanalen, met name EEG, EOG, kin EMG, ECG of hartfrequentie, luchtstroom, respiratoire beweging, SpO2
Type 3 Aangepaste draagbare slaapapneust	Minimum 4 kanalen, met name ventilatie of luchtstroom (ten minste 2 kanalen met respiratoire beweging of respiratoire beweging met luchtstroom), ECG of hartfrequentie, SpO2
Type 4 Continue enkelvoudige of tweevoudige bioparameters	1 of 2 kanalen, typisch met inbegrip van SpO2 of luchtstroom

In voornoemde richtlijnen werd aanbevolen om het gebruik van PM apparaten enkel in bewaakte omgeving uit te voeren. In de praktijkparameters van 2007 werd deze restrictie verlaten (Collop, 2007). In 2011 werd door Collop een voorstel gedaan om een nieuw classificatiesysteem voor PM te introduceren gebaseerd op verschillende types van fysiologische parameters (Collop, 2011). Dit voorstel vond echter geen ruime weerklank. In 2017 publiceerde de AASM een nieuwe praktijkrichtlijn voor de diagnose van OSA (Kapur, 2017). In deze publicatie werd de traditionele indeling van klinisch slaaponderzoek in vier categorieën behouden. HSAT gebaseerd op perifere arteriële tonometrie (PAT) in combinatie met oximetrie en actigrafie werd toegevoegd als equivalent van type 3 slaapregistratie, alhoewel met deze methode ademhaling niet wordt gemeten.

Onbewaakte ambulante toepassing van type 3 PM of PAT werd adequaat geacht voor de diagnose van OSA (ten opzichte van PSG als referentiemethode) onder de volgende voorwaarden:

- uitgebreide anamnese door een gecertificeerde slaapspecialist;
- enkel in geval van hoge pre-test waarschijnlijkheid voor OSA (gebaseerd op klinische beoordeling);
- niet bij medische co-morbiditeit of geassocieerde slaapstoornissen.

In de publicatie van Kapur (2017) werd een PICO sjabloon gebruik (Patient, Population or Problem, Intervention, Comparison, and Outcomes) om relevante klinische vragen te formuleren. De ontwikkeling van deze set van vragen was gebaseerd op door de AASM gepubliceerde praktijkparameters voor het gebruik van PSG en PG, en op andere documenten, zoals systematische reviews, meta-analyses, en sinds 2004 gepubliceerde richtlijnen. Op basis van GRADE-systematiek werden aanbevelingen voor de klinische praktijk geformuleerd. Deze zijn weergegeven in tabel 1.4.

Tabel 1.4 Aanbevelingen door de AASM met betrekking tot diagnostisch onderzoek van OSA (met GRADE classificatie)

De AASM beveelt voor de diagnose van OSA bij volwassenen aan dat:
1. vragenlijsten en voorspellingsalgoritmes niet worden gebruikt in de afwezigheid van PSG of HSAT (STERK);
2. PSG hetzij HSAT met technisch adequate apparatuur wordt verricht bij ongecompliceerde volwassen patiënten die zich presenteren met tekens en symptomen die een verhoogd risico op matig tot ernstig OSA laten vermoeden (STERK);

3. PSG wordt uitgevoerd nadat bij genoemde patiëntencategorie een eerste HSAT negatief wordt bevonden, niet eenduidig is of technisch inadequaats is (STERK);
 4. PSG in de plaats van HSAT wordt uitgevoerd bij patiënten met significante cardiale of respiratoire comorbiditeit, chronisch gebruik van opioïden, een voorgeschiedenis van CVA of klachten van ernstige insomnie (STERK).
- De AASM suggereert voor de diagnose van OSA bij volwassenen om:
5. indien klinisch geïndiceerd een 'split-night' diagnostisch PSG protocol toe te passen, eerder dan een 'full-night' diagnostisch (ZWAK);
 6. de uitvoering van een tweede PSG te overwegen als een initiële PSG negatief is bij sterk klinisch vermoeden van OSA (ZWAK).

De studies van de AASM geven geen inzicht in de mate van equivalentie tussen AHI_{PG} en AHI_{PSG} . De relatie tussen AHI_{PG} en AHI_{PSG} is per definitie variabel omdat bij PG de respiratoire gebeurtenissen worden genormeerd naar de registratietijd, terwijl bij PSG de totale slaaptijd als referentie wordt genomen. Hierdoor ontstaan belangrijke uitkomstverschillen (Escourrou, 2015). De methodologische incongruentie krijgt bijzondere betekenis bij co-existentie van OSA en primaire insomnie, wat in de praktijk vaak voorkomt (Lack, 2016). De factor insomnie wordt niet onderkend door het gebruik van PG, terwijl de AHI_{PG} veel lager is dan de AHI_{PSG} , waardoor dus de graad van OSA fors wordt onderschat.

De vraagstelling in welke mate en in welke gevallen PG de betrouwbaarheid van PSG kan evenaren is irrelevant. Een correcte vraag is bij welke patiënten PG geschikt kan zijn om klinisch relevant OSA te identificeren en om richting te geven aan verantwoorde therapiekeuze. Voor een antwoord op deze vraag is nog onvoldoende wetenschappelijk onderzoek verricht. Uit de klinische praktijk is bekend dat bij patiënten met belangrijke klachten een hoge AHI_{PG} in combinatie met bijpassend klinisch beeld of relevante hypoxemie (zie hoger) voldoende is om met hoge waarschijnlijkheid de diagnose klinisch relevant OSA te stellen. De kans op gunstige therapeutische resultaten is bij deze patiënten hoog (Masa, 2013). Indien echter therapie niet leidt tot verbetering van AHI , klinisch beeld of hypoxemie dient heroverweging van de diagnose plaats te vinden en moet op indicatie alsnog een PSG worden uitgevoerd.

Toegankelijkheid en lage kostprijs, althans wanneer de techniek correct wordt toegepast, zijn voordelen van PG. Rekening houdend met de inherente beperkingen en in het perspectief van de huidige technologische (r)evolutie is het aannemelijk dat PG in de toekomst aan belang zal afnemen ten voordele van PSG. De mogelijkheden om de complexiteit van PSG te reduceren, en daardoor goedkoper en toegankelijker te maken voor ambulante gebruik, liggen voor de hand (Pevernagie, 2015).

Tot slot dient te worden opgemerkt dat doelmatige inzet van zowel PG als PSG impliceert dat de behandelaar voldoende kennis en expertise heeft in het aandachtsgebied slaapgeneeskunde. Deze kwalificaties zijn vereist om zowel pre-test waarschijnlijkheid te kunnen inschatten als post-test resultaten genuanceerd te kunnen interpreteren.

Aanbevelingen

Gebruik de meest recente AASM scoringsmanual voor de sensorkeuze en wijze van scoring van respiratoire events.

Bij patiënten met een hoge pre-test waarschijnlijkheid voor klinisch relevant OSA kan een PG uitgevoerd worden in plaats van een PSG.

Gebruik een PSG voor de diagnose van patiënten met slaapklachten en lage pre-test waarschijnlijkheid voor klinisch relevant OSA, aanwezigheid van medische co-morbiditeit en geassocieerde slaapstoornissen, of onduidelijke testresultaten van PG.

Resultaten van PSG en PG dienen geïnterpreteerd te worden in de klinische context door een professional met een adequaat expertiseniveau.

1.6 Differentiaaldiagnostiek en coïncidentie met andere slaappathologie

Samenvatting van de literatuur

De disfunctionele slaap- en waakklachten die bij OSA voorkomen zijn aspecifiek en worden ook bij tal van andere stoornissen of aandoeningen vastgesteld. Vanwege deze aspecificiteit is de causale relatie van deze klachten met OSA enkel met zekerheid te stellen wanneer er een gunstig symptomatisch effect optreedt na de behandeling van OSA (*diagnosis ex iuvantibus*: een therapeutische proef is nodig voor het bevestigen van de diagnose). Andere slaapstoornissen moeten dus onder ogen worden genomen, enerzijds vanuit differentiaal diagnostische overwegingen en anderzijds vanwege de reële kans op (toevallige) coïncidentie met OSA. Ook de omgekeerde redenering is van toepassing: indien bij andere slaapstoornissen de standaard therapie onvoldoende werkzaam is, moet gedacht worden aan OSA als mogelijke causale factor.

OSA komt vaak samen voor met andere slaapstoornissen, zoals restless legs syndrome, narcolepsie en primaire insomnie. De laatstgenoemde stoornis is van bijzonder belang omdat naar schatting 30 tot 40% van de OSA-patiënten eveneens aan primaire insomnie lijden en vice versa (Lack, 2016). Insomnie kan een symptoom zijn van OSA, maar kan ook ongerelateerd samen met OSA voorkomen (Pevernagie, 2012). Dergelijke complexe slaapstoornissen vergen een integrale aanpak, gebaseerd op de nodige expertise van het behandelteam.

Een vaak voorkomende doch ook vaak miskende oorzaak van overmatige slaperigheid is chronische gedragsmatig slaapttekort. Om deze stoornis aan te tonen is, naast een adequate anamnese, het gebruik van slaapkalenders en actigrafie noodzakelijk (Kretschmar, 2016). Op basis van onderzoek werd geconcludeerd dat volwassenen gemiddeld minstens 7 uur per nacht moeten slapen voor een goede gezondheid (Watson, 2015).

De klinische evaluatie voor OSA bestaat uit een uitgebreide somnologische anamnese en herkennen van bijkomende respiratoire, neurologische en cardiovasculaire ziekten (Kapur, 2017).

Voor de differentiaaldiagnostische benadering van geassocieerde slaappathologie wordt verwezen naar de richtlijnmodule over de klinische tests die bij OSA worden gebruikt. Aangezien PG enkel geschikt is om klinisch relevant OSA bij hoge pre-test waarschijnlijkheid aan te tonen, is de toepassing van PSG vereist bij verdenking op alle andere slaapstoornissen die zich al dan niet in combinatie met OSA kunnen voordoen.

Aanbevelingen

Geef adviezen ten aanzien van slaaphygiëne indien blijkt dat de gemiddelde nachtelijke slaap minder is dan 7 uren.

Richt er de diagnostiek van OSA primair op om ook geassocieerde slaappathologie te kunnen vaststellen.

Literatuur

AASM. Obstructive sleep apnea syndrome. In: Thorpy M, editor. ICSD-1. Westchester: AASM. 1990.

- AASM. Obstructive sleep apnea, adults. In: Sateia M, Hauri PJ, editors. ICSD-2. Westchester: AASM. 2005.
- AASM. Obstructive sleep apnea, adult. In: Sateia M, editor. ICSD-3. Chicago: AASM. 2014.
- AASM Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
- Abuzaid AS, Al Ashry HS, Elbadawi A, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 2017;120(4):693-9.
- Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(20):2161-8.
- Benbadis SR, Mascha E, Perry MC, et al. Association between the Epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency test in a clinical population. *Ann Intern Med*. 1999;130(4 Pt 1):289-92.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.
- Berry RBB, Gamaldo CE, Harding SM, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.3. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2016.
- Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(4):407-414.
- Chesson AL, Berry RB, Pack A, et al. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. 2003;26(7):907-13.
- CBR website (2017): <https://www.cbr.nl/brochure.pp?id=191>.
- Chung F, Elsaid H. Screening for obstructive sleep apnea before surgery: why is it important? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(3):405-11.
- Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(7):737-47.
- Collop NA, Tracy SL, Kapur V, et al. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):531-48.
- Danker-Hopfe H, Kunz D, Gruber G, et al. Interrater reliability between scorers from eight European sleep laboratories in subjects with different sleep disorders. *J Sleep Res*. 2004;13(1):63-9.
- De Luca Canto G, Pachêco-Pereira C, Aydinoz S, et al. Diagnostic capability of biological markers in assessment of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-Analysis. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(1): 27-36.
- Duce B, Milosavljevic J, Hukins C. The 2012 AASM Respiratory Event Criteria Increase the Incidence of Hypopneas in an Adult Sleep Center Population. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(12):1425-31.
- 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(8):996-1004.
- Eijsvogel MM, Wieggersma S, Randerath W, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in company workers: development of a two-step screening strategy with a new questionnaire. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(4):555-64.
- Elshaug AG, Moss JR, Southcott AM, et al. Redefining success in airway surgery for OSA: a meta analysis and synthesis of the evidence. *Sleep*. 2007;30(4):461-7.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76.
- Escourrou P, Grote L, Penzel T, et al. The diagnostic method has a strong influence on classification of obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*. 2015;24(6):730-8.
- Farney RJ, Walker BS, Farney RM, et al. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):459-65B.
- Grote L and Puertas FJ. Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures. The clinical interview and clinical examination. In: *ESRS Sleep Medicine Textbook*; p. 111-23. Editors: Bassetti C, Dogas Z and Peigneux P. ESRS, Regensburg, 2017.
- Guan J, Yi H, Zou J, et al. Distinct severity stages of obstructive sleep apnoea are correlated with unique dyslipidaemia: large-scale observational study. *Thorax*. 2016;71(4):347-55.
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310-8.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, jr., Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. First ed. Westchester, Il.: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.

- Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479-504.
- Khalyfa A, Gileles-Hillel A, et al. The Challenges of Precision Medicine in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin.* 2016;11(2):213-26.
- Kingshott RN, Engleman HM, Deary IJ, Douglas NJ. Does arousal frequency predict daytime function? *Eur Respir J.* 1998;12(6):1264-70.
- Kingshott RN, Sime PJ, Engleman HM, et al. Self assessment of daytime sleepiness: patient versus partner. *Thorax.* 1995;50(9):994-5.
- Kretzschmar U, Werth E, Sturzenegger C, et al. Which diagnostic findings in disorders with excessive daytime sleepiness are really helpful? A retrospective study. *J Sleep Res.* 2016;25(3):307-13.
- Kylstra WA, Aaronson JA, Hofman WF, et al. Neuropsychological functioning after CPAP treatment in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2013;17(5):341-7.
- Lack L, Sweetman A. Diagnosis and Treatment of Insomnia Comorbid with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin.* 2016;11(3):379-88.
- Magalang UJ, Chen NH, Cistulli PA, et al. Agreement in the scoring of respiratory events and sleep among international sleep centers. *Sleep.* 2013;36(4):591-6.
- Malhotra A, Younes M, Kuna ST, Benca R, Kushida CA, Walsh J, Hanlon A, Staley B, Pack AI, Pien GW. Performance of an automated polysomnography scoring system versus computer-assisted manual scoring. *Sleep.* 2013 Apr 1;36(4):573-82.
- Marshall NS, Barnes M, Travie N, et al. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax.* 2006;61(5):430-4.
- Masa JF, Corral J, Sanchez de Cos J, et al. Effectiveness of three sleep apnea management alternatives. *Sleep.* 2013;36(12):1799-807.
- Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, et al. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):742-8.
- McNicholas WT, Bassetti CL, Ferini-Strambi L, et al. Challenges in obstructive sleep apnoea. *Lancet Respir Med.* 2018. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30059-6.
- Patel SR, White DP, Malhotra A, et al. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163(5):565-71.
- Peppard PE, Young T, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013 May 1;177(9):1006-14. Pevernagie DA, Verbraecken JA. East, West: is home best? *Sleep Med.* 2015;16(11):1432-3.
- Pevernagie DA. Nonrespiratory conditions - Insomnia. In: HERMES, editor. *ERS handbook of respiratory sleep medicine.* Norwich, U.K.: European Respiratory Society. 2012:p53-60.
- Ralls FM, Grigg-Damberger M. Roles of gender, age, race/ethnicity, and residential socioeconomics in OSA syndromes. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(6):568-73.
- Ramachandran SK, Josephs LA. A meta-analysis of clinical screening tests for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2009;110(4):928-39.
- Rosenzweig I, Glasser M et al. Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):404-14.
- Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, et al. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep.* 2009;32(2):150-7.
- Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 1996;19(2):156-77.
- Turnbull CD, Stradling JR. To screen or not to screen for obstructive sleep apnea, that is the question. *Sleep Med Rev.* 2017;36(12):125-127.
- Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J.* 2014;44(4):931-41.
- Tregear S, Reston J, Schoelles K, et al. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep.* 2010;33(10):1373-80.
- Vaessen TJ, Overeem S, Sitskoorn MM. Cognitive complaints in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev.* 2015;19:51-8.
- Watson NF, Badr MS, Belenky G, et al. Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep.* 2015;38(6):843-4.
- Wimms A, Woehrle H, Ketheeswaran S, et al. Obstructive Sleep Apnea in Women: Specific Issues and Interventions. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1764837.
- Xu S, Wan Y, Xu M, et al. The association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2015;15:105.

- Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, et al. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1600-7.
- Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
- Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318(2):156-66.
- Zinchuk AV, Gentry MJ, Concato J, et al. Phenotypes in obstructive sleep apnea: a definition, examples and evolution of approaches. *Sleep Med Rev*. 2017;35(10):113-123

Module 2 Drug-induced sleep endoscopy (DISE) bij OSA

Uitgangsvraag

Is het toepassen van drug-induced sleep endoscopy (DISE) van meerwaarde in het bepalen van de behandelstrategie bij OSA?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Resulteert het doen van een DISE in een ander behandelplan dan wanneer geen DISE maar alleen KNO-onderzoek bij de wakkere patiënt wordt toegepast?
- Resulteert het doen van een DISE in een betere behandeluitkomst dan wanneer geen DISE maar alleen KNO-onderzoek bij de wakkere patiënt wordt toegepast?
- Wat is de methode om DISE te evalueren?

Inleiding

In veel klinieken waar diagnostiek en behandeling van OSA plaatsvinden maakt drug-induced sleep endoscopy (DISE) deel uit van de diagnostische work-up van patiënten bij wie een andere behandeling dan CPAP wordt overwogen. DISE wordt niet zinnig geacht wanneer op basis van de uitkomst van de slaapregistratie gekozen kan worden voor CPAP-behandeling, positietherapie of bariatrische chirurgie bij morbide obesitas. Echter, indien de keuze zou kunnen bestaan uit chirurgie, MRA of combinatiebehandeling (MRA en chirurgie, MRA en positietherapie, chirurgie en positietherapie, MRA en CPAP), zou de toepassing van DISE wel van toegevoegde waarde kunnen zijn bij het kiezen van de best passende behandeling. Door het doen van een DISE wordt verwacht dat vaker de meest effectieve behandelmethode wordt gekozen, met betere behandeluitkomsten als gevolg.

De centrale vraag bij deze module is dan ook of het toepassen van DISE resulteert in een effectievere behandelstrategie. Daarnaast bestaat er onduidelijkheid over welk scoringsstelsel gebruikt zou moeten worden.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Resulteert het doen van een DISE in een ander behandelplan, in een betere behandeluitkomst, of een betere MRA-effectiviteit dan wanneer DISE niet wordt gebruikt?

- P: (welke patiëntcategorie) patiënten met OSA (niet-CPAP behandeling);
I: (welke interventie) DISE;
C: (welke comparison) geen DISE, lichamelijk onderzoek (intraorale inspectie, nasendoscopie/ laryngoscopie/ wakkere endoscopie, meting nekomtrek, Muller manoeuvre);
O: (welke uitkomstmaten) verandering keuze behandelplan, effect behandelplan (AHI-score; ESS; FOSQ, ODI), effectiviteit van een MRA.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de behandeluitkomst qua AHI een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en compliance onder MRA-behandeling en gekozen behandelplan voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde een verschil in AHI van 50% als klinisch relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 31-08-2016 met relevante zoektermen gezocht naar (mogelijk) systematische reviews, (mogelijk) randomized controlled trials (RCT's), en overige designs. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 180 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: 1) vergelijking DISE en geen DISE of een andere vorm van onderzoek; 2) patiënten met OSA die voor chirurgie of MRA in aanmerking komen 3) met uitkomstmaten behandelplan, effect van behandeling, of compliance met MRA. Studies met als uitkomstmaat obstructieniveau (patroon, niveau en ernst) werden geëxcludeerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 24 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 23 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 1 systematisch review met diverse studiedesigns definitief geselecteerd.

Een systematische review is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabel.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Certal (2015) voerde een systematisch review uit naar de verschillen tussen een onderzoek bij een wakkere patiënt versus DISE, op het chirurgisch behandelplan en op de uitkomst van de chirurgische behandeling. Studies die niet beide onderzoeken vergeleken, werden geëxcludeerd. Uiteindelijk werden acht studies geïncludeerd. DISE werd vijf keer uitgevoerd met propofol, een keer met midazolam, en twee keer met een combinatie van propofol en midazolam. Als controle werden verschillende wakkere diagnostiekmethoden gebruikt, zoals de Muller's manoeuvre, soms in combinatie met andere technieken. Uitkomstmaten die de review gebruikte, waren verandering in het behandelplan en effect van de behandeling.

Resultaten

Verandering behandelplan

In het systematische review van Certal (2015) waren vijf studies die verandering van behandelplan als uitkomstmaat mee hadden genomen. In 50±8,4% van de patiënten veranderde het behandelplan. De veranderingen waren vaker geassocieerd met hypopharyngeale of laryngeale obstructies. Ook detecteerde DISE vaker een multilevel luchtwegcollaps dan bij de wakkere evaluatie.

Uitkomst behandeling

De drie studies uit de review van Certal (2015) lieten geen duidelijk beeld zien dat de uitkomst na de behandeling verschilde na diagnostiek met DISE of een onderzoek in wakkere toestand. Door de verschillende vergelijkingsmethoden beschrijven wij hier de studies apart. Een van de geïncludeerde studies (Yilmaz, 2015) zag geen verschil in AHI, ESS of minimale zuurstofsaturatie na chirurgie tussen de DISE-groep en de groep die Muller's manoeuvre als diagnostiek kreeg. Een andere studie (Akta, 2015) zag echter dat de plaats van obstructie die bepaald was door DISE, gecorreleerd was met een verhoogd chirurgisch succes. Dit terwijl er geen significante correlatie werd gevonden tussen de plaats van obstructie gevonden door onderzoek bij de wakkere patiënt, en chirurgische uitkomsten. Blumen (2015) maakte niet direct een vergelijking tussen twee groepen en het effect op behandeluitkomsten. In de studie werd gevonden dat DISE in sommige gevallen chirurgisch succes kan verklaren. Aan de andere kant liet DISE ook obstructies zien die niet nodig waren om te behandelen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat Verandering in behandelplan is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat Behandeleffect is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Voor de uitkomstmaat compliance MRA werden geen studies gevonden.

Conclusies

Behandelplan

Redelijk GRADE	Het gebruik van drug-induced sleep endoscopy (DISE) om obstructieniveaus, -patronen en -ernst in kaart te brengen, geeft een ander chirurgisch behandelplan dan een beoordeling in wakkere toestand. <i>Bronnen (Certal, 2015)</i>
-----------------------	---

Behandeleffect

Zeer laag GRADE	Diagnostiek middels drug-induced sleep endoscopy (DISE) lijkt geen ander effect te hebben op de uitkomst van de behandeling dan wanneer diagnostiek in wakkere toestand wordt uitgevoerd. <i>Bronnen (Certal, 2015)</i>
------------------------	--

Behandeling met MRA

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies, kunnen er geen conclusies worden getrokken.
----------------	--

Overwegingen

Nota bene: In deze richtlijn is gekozen voor OSA in plaats van OSAS conform de recente internationale literatuur. In deze module is gekozen voor AHI als primaire uitkomstmaat omdat de literatuur tot op heden AHI hanteert als de belangrijkste parameter.

DISE is een veel gebruikt en algemeen geaccepteerd diagnostisch onderzoek bij patiënten met OSA bij wie een andere behandeling dan CPAP wordt overwogen. OSA dient aangetoond te zijn middels poly(somno)grafie alvorens tot DISE wordt overgegaan. DISE geeft vaak een ander obstructiepatroon van de bovenste luchtweg weer dan bij onderzoek hiervan in een wakkere patiënt. De beschikbare literatuur geeft onvoldoende antwoord op een aantal specifieke vragen. De vraag of een DISE tot een betere behandeluitkomst van bovenste luchtwegchirurgie of nervus hypoglossusstimulatie leidt, kan niet beantwoord worden en de vraag of een DISE het falen van een MRA kan voorspellen evenmin. Desalniettemin speelt de DISE een belangrijke rol om een therapiekeuze te maken bij OSA-patiënten bij wie bovenste luchtwegchirurgie of nervus hypoglossusstimulatie overwogen wordt. Om een succesvol chirurgisch behandelplan op te stellen moet hier uiteraard het niveau van de obstructie(s) bepaald worden. Bij nervus hypoglossus is een DISE ook belangrijk om een compleet circulaire collaps op velumniveau uit te sluiten aangezien dit een negatieve predictor voor succes van deze behandeling is (Vanderveken, 2013).

Hoewel er op dit moment geen literatuur bestaat over de voorspellende waarde van een DISE voor het therapeutisch succes van een MRA is de werkgroep van mening dat een DISE ook voor deze indicatie overwogen kan worden (Vroegop, 2013).

In het Europees consensusartikel wordt ingegaan op de te gebruiken sedativa voor DISE (De Vito, 2014). Belangrijk is om de bevindingen van de DISE bij iedere patiënt systematisch en consequent te scoren. Er zijn meerdere scoringssystemen. De Europese expert-groep kon in 2014 niet tot consensus komen over de beste scoringssystemen en classificatie (De Vito, 2014), maar de VOTE is wereldwijd het meest gebruikte systeem. VOTE staat voor de verschillende niveaus in de pharynx (velum, oropharynx, tong, epiglottis).

Aanbevelingen

Verricht een DISE alleen indien bovenste luchtwegchirurgie of nervus hypoglossusstimulatie als behandeling van OSA overwogen wordt.

Voor andere indicatiegebieden, zoals het voorspellen van de effectiviteit van een MRA is geen bewijs; in individuele gevallen kan een DISE overwogen worden.

Verricht een DISE pas nadat de resultaten van een poly(somno)grafie bekend zijn, zodat deze gegevens beschikbaar zijn voor de evaluatie van de verschillende obstructieniveaus.

Gebruik een erkend scoringssysteem zoals bijvoorbeeld de VOTE-classificatie, zodat er uniformiteit is bij de beoordeling van een DISE.

Literatuur

- Aktas O, Erdur O, Cirik AA, et al. The role of drug-induced sleep endoscopy in surgical planning for obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:2039–2043. doi: 10.1007/s00405-014-3162-8.
- Blumen MB, Latournerie V, Bequignon E, et al. Are the obstruction sites visualized on drug-induced sleep endoscopy reliable? *Sleep Breath*. 2015;19:1021–1026. doi: 10.1007/s11325-014-1107-5.
- Certal VF, Pratas R, Guimaraes L, et al. Awake examination versus DISE for surgical decision making in patients with OSA: A systematic review. *Laryngoscope*. 2016;126(3):768-74.
- De Vito A, Carrasco Llatas M, Vanni A, et al. European position paper on drug-induced sedation endoscopy (DISE). *Sleep Breath*. 2014;18(3):453-65.
- Yilmaz YF, Kum RO, Ozcan M, et al. Drug-induced sleep endoscopy versus Muller maneuver in patients with retropalatal obstruction. *Laryngoscope*. 2015;125:2220–2225. doi: 10.1002/lary.25160.
- Vroegop AV, Vanderveken OM, Deltjens M, Wouters K, Saldien V, Braem MJ, Van de Heyning PH. Sleep endoscopy with simulation bite for prediction of oral appliance treatment outcome. *J Sleep Res*. 2013;22(3):348-55.
- Vanderveken OM, Maurer JT, Hohenhorst W, et al. Evaluation of drug-induced sleep endoscopy as a patient selection tool for implanted upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2013 15;9(5):433-8.

Module 3 Behandeling met CPAP bij OSA

Uitgangsvraag

Wat is de positie van CPAP (of autoCPAP) in de behandeling van patiënten met OSA?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Bij welke patiënten is de toepassing van CPAP (of autoCPAP) geïndiceerd?
- Bij welke patiënten is de toepassing van CPAP (of autoCPAP) het meest effectief?
- Hoe verhoudt CPAP zich tot andere behandelopties?

Inleiding

Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) is sinds 1981 de standaard behandeling voor OSA. Het CPAP-apparaat blaast kamerlucht met constante positieve druk via de neus of mond in de bovenste luchtweg waardoor collaps wordt voorkomen. Er is de laatste jaren veel literatuur verschenen over de effectiviteit van CPAP op diverse subjectieve en objectieve parameters. Deze module geeft een overzicht van recent gepubliceerde literatuur sinds het verschijnen van de vorige versie van de richtlijn OSA. Op basis van de literatuur en de overwegingen zijn de aanbevelingen zo nodig aangepast.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat is de effectiviteit van Continuous Positive Airway Pressure (of autoCPAP) bij patiënten met OSA op AHI, ODI, slaperigheid (ESS), kwaliteit van leven (FOSQ), en cognitief functioneren vergeleken met een controlebehandeling (id est shamCPAP, conservatieve behandeling of andere behandeling)?

P: (welke patiëntcategorie)	patiënt met OSA;
I: (welke interventie)	CPAP of autoCPAP;
C: (welke comparison)	ShamCPAP, conservatieve behandeling of andere behandeling;
O: (welke uitkomstmaten)	Apnea-hypopnea index (AHI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Functional outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), Oxygen Desaturation Index (ODI), compliance; De uitkomstmaat cognitief functioneren is achteraf toegevoegd.

De vergelijking met MRA komt in de desbetreffende module aan bod ([link naar module MRA](#)). Een vergelijking met andere behandelingen behoudens bovengenoemde controle behandeling werd niet gevonden.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de AHI en mate van slaperigheid (ESS) voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en kwaliteit van leven, cognitieve functies, en de oxygen desaturation index voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde vermindering van AHI naar een index <5 events/uur als klinisch relevant verschil. Voor een vermindering van slaperigheid (ESS) werd arbitrair een vermindering van 2 punten als een klinisch (patiënt) relevant verschil aangehouden.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en/of meta-analyses. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 220 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek (parallel of crossover), met een studiepopulatie van tenminste 10 deelnemers en een studieduur van tenminste een week. De studies onderzochten het verschil in effectiviteit tussen CPAP, autoCPAP of nasalPAP met shamCPAP, conservatieve behandeling, geen behandeling, of andere interventies. Studies die expiratory PAP of biPAP onderzochten, zijn niet meegenomen. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 27 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 20 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en zeven studies definitief geselecteerd. Daarnaast heeft de werkgroep een artikel aangedragen dat na de systematische search is gepubliceerd.

Zeven systematische reviews zijn opgenomen in de literatuuranalyse en een RCT. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen (zie bijlage). De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Sharples (2016) onderzocht de effecten van CPAP-behandeling vergeleken met conservatieve behandeling of mandibular repositie-apparaat (MRA). De auteurs hebben eerdere reviews van McDaid (2006) en Lim (2006) als startpunt genomen en geüpdatet. Voor de vergelijking CPAP versus controlebehandeling werden in totaal 52 RCT's geïnccludeerd. Het merendeel van deze studies gebruikte fixed CPAP (83%). Het merendeel van deze studies (69%) includeerden patiënten met een baseline AHI >30, elf studies (21%) includeerden patiënten met een AHI 15 tot 30, en vijf studies (10%) van de studies includeerden patiënten met een AHI tussen de 5 en 14. Controlebehandeling bestond uit shamCPAP, een placebopil, standaardzorg, of aanbevelingen voor leefstijlverandering.

Bratton (2015) beschrijft de effecten van CPAP behandeling (fixed of autotitrating), vergeleken met een inactieve controle. De inactieve controle bestond uit shamCPAP, andersoortige placebo's, geen behandeling, of standaardzorg. In totaal werden 51 studies geïnccludeerd die de vergelijking tussen CPAP en een inactieve controle onderzochten. Gemiddelde baseline AHI was $38,0 \pm 12,1$, leeftijd was $54,6 \pm 7,2$ en 77% was man. De gemiddelde follow-up tijd was 19,8 weken (range 1-127 weken).

Twee reviews hadden als primaire uitkomstmaat cognitief functioneren (Pan, 2015; Kylstra, 2013). Pan (2015) deed een meta-analyse naar de effecten van CPAP, in vergelijking met een controlebehandeling, op verschillende cognitieve domeinen. In totaal includeerden de auteurs 13 RCT's, waarvan zeven studies een parallel design

hadden en zes een crossover design. De gemiddelde studieduur was 20,3 weken (range 1 tot 24 weken). De gemiddelde baseline AHI was 38,5 (range 10 tot 55) en 68% van de deelnemers was man. In twee studies lag de baseline AHI tussen de 5 en 14, in 4 studies lag de AHI tussen de 15 en 30, en in zeven studies was de AHI >30. Kylstra (2013) includeerde 13 studies die een studieduur hadden tussen de 1 en 13 weken. Drie van de studies (23%) includeerden deelnemers met een AHI >5, vier studies (31%) met een AHI tussen de 15 tot 30, en zes studies (46%) een AHI \geq 30. Gemiddelde baseline AHI was $34,6 \pm 11,5$.

In het artikel van Qaseem (2013) wordt de Amerikaanse OSA-richtlijn uit 2011 samengevat. De auteurs van de richtlijn voerden een brede search uit om de effectiviteit van verschillende behandelinterventies voor OSA te bestuderen. Voor CPAP vatten wij hier drie vergelijkingen samen: CPAP versus controlebehandeling (bijvoorbeeld placebotablet, 22 RCT's; baseline AHI lag tussen de 10 en 65), CPAP versus shamCPAP (24 RCT's; baseline AHI lag tussen de 22 en 68), en CPAP versus autotitrating CPAP (21 RCT's, baseline AHI tussen de 15 tot 55). In de Amerikaanse richtlijn worden ook orale en nasale CPAP met elkaar vergeleken, evenals Bilevel en Fixed CPAP, deze worden in de huidige literatuursynthese niet meegenomen.

Twee reviews onderzochten het verschil in effectiviteit tussen fixed CPAP en auto-titrating CPAP (Gao, 2012; Ip, 2012). Gao (2012) includeerde 10 RCT's. De studies verschilden in inclusiecriteria betreffende AHI: drie studies namen patiënten met een AHI >10 mee, drie studies hadden patiënten met een AHI >30, een studie had een AHI >15, een studie had een AHI >40 en twee studies waren onduidelijk in de minimum AHI-waarde.

Ip (2012) includeerde 24 studies met OSA-patiënten (AHI \geq 5) in een meta-analyse. Baseline AHI varieerde tussen de 15 en 58 (een studie met AHI >5; zeven studies met AHI >10; vier studies met AHI >15; vier studies met AHI >20; vier studies met AHI >30; 4 studies onduidelijk wat de inclusie voor AHI was).

Een aantal van de studies die in de reviews worden beschreven, komen terug in meerdere reviews.

Campos-Rodriquez (2016) voerde een multicenter open-label RCT uit waarin het effect werd onderzocht van CPAP-behandeling op de kwaliteit van leven. In totaal werden 307 vrouwen met OSA (AHI \geq 15) geïnccludeerd (baseline mediaan van AHI was 32,0, IQR 22,6-48,5). Daarvan werd bij 151 patiënten CPAP-behandeling aangemeten, en 156 patiënten kregen conservatieve therapie. Kwaliteit van leven en slaperigheid werden op baseline, na vier en na 12 weken gemeten met de Quebec Sleep Questionnaire, de SF-12, en de ESS.

Resultaten

Apneu-hypopneu index (AHI)

CPAP versus controlebehandeling

De meta-analyses van Sharples (2016) en Qaseem (2013) lieten beide een significante verbetering in AHI zien na behandeling met CPAP, vergeleken met de controlebehandeling. Sharples (2016) vond, op basis van 25 studies, een gepoolde vermindering in AHI van 25,4 events/uur (95%CI 20,07 tot 30,67). De gemiddelde baseline AHI werd niet gegeven. Het effect van behandeling was groter naarmate baseline AHI hoger was; bij patiënten met een baseline AHI tussen de 5 en 14 nam de AHI gemiddeld

met 13,7 af, bij patiënten met een baseline AHI >30 nam de AHI met 39,8 af (Sharples, 2016). Het gepoolde effect van CPAP versus controlebehandeling (zeven studies) in de meta-analyse van Qaseem (2013) liet een vermindering in AHI zien van 19,9 events/uur (95%CI 13,7 tot 26,1) (baseline AHI lag tussen de 10 en 65). Het gepoolde effect van CPAP versus shamCPAP (acht studies) was 46,4 events/uur (95%CI 35,8 tot 57,0). De gemiddelde baseline AHI van de studies lag tussen de 22 en 68. Ook in beide meta-analyses van Qaseem (2013) werd een groter effect gevonden naarmate de baseline AHI hoger was. Heterogeniteit was in de meta-analyses hoog, mogelijk door de wisselende baseline-waarden qua ernst van OSA. Om dit deels weg te vangen, werd een random effect model gebruikt. Kwaliteit van de studies werd over het algemeen als gemiddeld gescoord. De reviews geven geen informatie over het percentage patiënten waarbij een afname van AHI<5 wordt gehaald.

Fixed CPAP versus autotitrating CPAP

Vier meta-analyses zijn uitgevoerd om het verschil in effectiviteit te meten tussen fixed CPAP en autotitrating CPAP (autoCPAP). De analyses lieten geen significant verschil zien tussen de twee typen CPAP op de AHI (Qaseem, 2013; Gao, 2012; Ip, 2012). Qaseem (2013) zag geen significante heterogeniteit tussen de studies, ondanks een brede range van ernst van OSA (baseline AHI varieerde tussen de 5 en 55).

Slaperigheid (Epworth Sleepiness Scale)

CPAP versus controlebehandeling

Vier reviews analyseerden het effect van CPAP versus een controlebehandeling op slaperigheid, gemeten met de Epworth Sleepiness Scale (ESS). Sharples (2016) nam 38 studies mee in de meta-analyse, en liet een significante verbetering zien op slaperigheid (gepooled effect was -2,2 punten, 95%CI -2,8 tot -1,7). Het effect op ESS was groter naarmate de baseline AHI hoger was; patiënten met een baseline AHI tussen de 5 en 14 hadden een gemiddelde afname van 1,23 (95%CI -2,19, -0,27), terwijl patiënten met een baseline AHI >30 een afname van 2,64 (95%CI -3,44, -1,84) lieten zien (Sharples, 2016). Ook Bratton (2015) (baseline ESS: 10,3±2,8, gemiddelde afname was -2,5, 95%CI -2,9 tot -2,0) en Qaseem (2013) lieten een significante vermindering zien in slaperigheid na behandeling van CPAP in vergelijking met controlebehandeling (-2,37, 95%CI -3,23 tot -1,51) of shamCPAP (-2,5, 95%CI -3,5, -1,5). Het effect van behandeling was groter bij een hogere baseline ESS score (Bratton, 2015). Een minder duidelijke trend werd gezien voor baseline AHI en baseline zuurstofdesaturatie index (Bratton, 2015). Er werd geen informatie gegeven welk percentage van de patiënten een vermindering in ESS van tenminste 2 had.

De RCT van Campos-Rodriguez (2016) vond een significant verschil tussen de CPAP-groep en de conservatieve behandelgroep op de ESS. Het geadjusteerde verschil was -2,92 (95%CI -3,73 tot -2,11; P<0.001), waarbij de patiënten in de CPAP-groep een lagere score hadden op de ESS en daarmee dus minder slaperig waren gedurende de dag.

Fixed versus autotitrating CPAP

Het verschil tussen fixed CPAP en autoCPAP op slaperigheid werd door drie reviews onderzocht (Qaseem, 2013; Ip, 2012; Gao, 2012). Zij lieten wisselende resultaten zien. Twee meta-analyses (Qaseem, 2013; Ip, 2012) lieten een klein significant verschil zien in het voordeel van autoCPAP op het verminderen van slaperigheid (gepooled effect was respectievelijk -0,48 (95%CI -0,86 tot -0,11); -0,48 (95%CI -0,81 tot -0,15). De andere meta-

analyse vond geen verschil tussen de twee CPAP typen (Gao, 2012). Qaseem (2013) zag geen significante heterogeniteit tussen de studies, ondanks een brede range van ernst van OSA.

Zuurstof(de)saturatie (Oxygen Desaturation Index; ODI)

CPAP versus controlebehandeling

Zuurstof(de)saturatie kan op verschillende manieren weergegeven worden. Qaseem (2013) nam de minimum zuurstofsaturatie als uitkomstmaat. De meta-analyse van vijf studies liet een significante verbetering zien na CPAP-behandeling in vergelijking met de controlegroepen (gepooled effect 12,05% (95%CI 6,35 tot 17,74). Heterogeniteit was groot tussen de studies.

Fixed versus autotitrating CPAP

Twee reviews bekeken het verschil tussen fixed en autoCPAP. Ip (2012) zag een significante verbetering van fixed CPAP ten opzichte van autoCPAP op minimum zuurstofsaturatie (gemiddeld verschil was -1,30 (95%CI -2,16 tot -0,44). Qaseem (2013) liet ook een verbeterd effect zien na CPAP (-1,34, 95%CI -2,24 tot -0,45) ten opzichte van autoCPAP.

Kwaliteit van leven

CPAP versus controlebehandeling

De zeven geïncludeerde studies in de review van Qaseem (2013) vonden geen significante verschillen tussen CPAP en een controlebehandeling op kwaliteit van leven. Elf studies hadden de SF36 gebruikt als uitkomstmaat; daarvan zagen drie studies een significante verbetering op vitaliteit (twee studies), fysieke gezondheid (drie studies), en mentale gezondheid (twee studies), na CPAP-behandeling in vergelijking met de controlegroep.

De RCT van Campos-Rodriquez (2016) vond na 12 weken significante verschillen tussen de CPAP-groep en de conservatieve behandelgroep op alle domeinen van de Quebec Sleep Questionnaire (QSQ). CPAP-therapietrouw correleerde met de verbeteringen op de QSQ. De fysieke component van de SF-12 verschilde ook tussen de twee groepen; de mentale component niet.

Fixed versus autotitrating CPAP

Ip (2012) includeerde negen studies die het verschil tussen fixed CPAP en autoCPAP op kwaliteit van leven onderzochten. Door heterogeniteit kon er geen meta-analyse uitgevoerd worden. Een trial liet een significant verschil zien op mentale gezondheid en vitaliteit, ten voordele van autoCPAP. De andere studies lieten geen significante verschillen zien. Qaseem includeerde zeven studies, inclusief de hiervoor genoemde studie. De andere studies hadden geen verschil in effect.

Cognitief functioneren

CPAP versus controlebehandeling

Drie reviews onderzochten de effecten van CPAP-behandeling op cognitief functioneren. Pan (2015) keek naar zeven cognitieve domeinen, verspreid over 13 RCT's. Hoewel er een lichte trend te zien was naar verbetering op verschillende domeinen na CPAP-behandeling, werden er geen significante effecten gevonden. In een subgroepanalyse werd gevonden dat baseline AHI (AHI<30 of AHI >30) de resultaten nauwelijks veranderen (data niet beschikbaar).

Ook Kylstra (2013) vond weinig bewijs voor een positief effect van CPAP op verschillende cognitieve functies. Qaseem (2013) keek naar 82 vergelijkingen in 15 studies en zagen in 11 vergelijkingen (vijf studies) een significant effect. Er moet hier worden opgemerkt dat een groot deel van de originele studies in de drie reviews terugkomen. Er is voor gekozen toch alle drie de reviews mee te nemen, omdat de uitkomstmaat op verschillende manieren bekeken is.

Therapietrouw

Wat betreft fixed en autoCPAP, lieten twee (Qaseem, 2013, Ip, 2012) van de drie meta-analyses (Gao, 2012) een betere therapietrouw zien bij het gebruik van autoCPAP. De verschillen waren echter maar klein, variërend tussen de 0,18 en 0,23 uur/nacht, wat gelijk staat aan een langer gebruik van 11 tot 14 minuten per nacht. Ook de acceptatie van CPAP verschilde niet tussen auto- of fixed CPAP (Gao, 2012).

De review van Qaseem (2013) noemt een hogere baseline AHI en ESS scores als voorspellende factoren voor een betere therapietrouw (bewijskracht is redelijk). Andere mogelijke voorspellers voor een hogere therapietrouw zijn een lagere leeftijd, snurken, lagere CPAP-instelling, hoger BMI, lagere gemiddelde zuurstofsaturatie. Het bewijs hiervoor is echter van lage kwaliteit (Qaseem, 2013).

Bijwerkingen

Ongeveer 5 tot 15% van de patiënten die behandeld worden met CPAP, rapporteerden bijwerkingen, maar deze symptomen waren veelal van tijdelijke aard (Qaseem, 2013). Vaak konden complicaties verholpen of verlicht worden door de behandeling aan te passen of tijdelijk te stoppen (Qaseem, 2013).

Bijwerkingen van CPAP die genoemd worden zijn een droge mond, lekkage van lucht (air leakage), huid- of neusirritatie (Ip, 2012). Er lijkt geen verschil in bijwerkingen te zijn tussen autoPAP of fixed CPAP (Ip, 2012).

De andere reviews geven geen informatie over bijwerkingen van CPAP-gebruik.

Bewijskracht van de literatuur

CPAP versus placebo

De bewijskracht voor de uitkomstmaat AHI is gelijk gebleven. Ondanks beperkingen in de onderzoeksoepzet - met name blinding is een kritisch punt- en heterogeniteit in studieopzet, laat het grote aantal studies een dermate effect zien dat nieuwe studies de conclusies niet zullen veranderen.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat slaperigheid is gelijk gebleven. Ondanks beperkingen in de onderzoeksoepzet - met name blinding is een kritisch punt- en heterogeniteit in studieopzet, laat het grote aantal studies een dermate effect zien dat nieuwe studies de conclusies niet zullen veranderen.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat zuurstof(de)saturatie is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksoepzet (risk of bias); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat cognitief functioneren is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); onderzoeksopzet (risk of bias); en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Fixed CPAP versus autoCPAP

De bewijskracht voor de uitkomstmaat AHI is met 1 niveau verlaagd, gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat slaperigheid is met 1 niveau verlaagd, gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat zuurstof(de)saturatie is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat cognitief functioneren kon niet worden beoordeeld vanwege het ontbreken van studies.

Conclusies

CPAP versus controlebehandeling: Apneu-hypopnea index (AHI)

Hoog GRADE	Behandeling met CPAP leidt tot een significante vermindering in de AHI, vergeleken met een controlebehandeling (shamCPAP, conservatieve behandeling, geen behandeling). Het effect lijkt groter naarmate de baseline AHI hoger is. <i>Bronnen (Sharples, 2016; Qaseem, 2013)</i>
-----------------------	---

CPAP versus controlebehandeling: Slaperigheid (Epworth Sleepiness Scale)

Hoog GRADE	Behandeling met CPAP leidt tot een significante vermindering van slaperigheid, vergeleken met een controlebehandeling (shamCPAP, conservatieve behandeling, geen behandeling). Het effect lijkt groter naarmate de baseline AHI of ESS hoger is. <i>Bronnen (Sharples, 2016; Bratton, 2015; Qaseem, 2013; Campos-Rodriguez, 2016)</i>
-----------------------	--

CPAP versus controlebehandeling: Zuurstofsaturatie

Laag GRADE	CPAP-behandeling leidt mogelijk tot een verbetering in de minimum zuurstofsaturatie, ten opzichte van een controlebehandeling (shamCPAP, conservatieve behandeling, geen behandeling).
-----------------------	--

	Er zijn geen geschikte studies gevonden betreffende de zuurstofdesaturatie-index (ODI). <i>Bronnen (Qaseem, 2013)</i>
--	--

CPAP versus controlebehandeling: Kwaliteit van leven

Laag GRADE	Behandeling met CPAP heeft een mogelijk klein positief effect op kwaliteit van leven, ten opzichte van een controlebehandeling (shamCPAP conservatieve therapie, geen behandeling). <i>Bronnen (Qaseem, 2013; Campos-Rodriguez, 2016)</i>
-------------------	--

CPAP versus controlebehandeling: Cognitief functioneren

Laag GRADE	CPAP-behandeling leidt mogelijk tot een kleine verbetering op een aantal cognitieve domeinen in vergelijking met een controlebehandeling (shamCPAP conservatieve therapie, geen behandeling). <i>Bronnen (Pan, 2015; Kylstra, 2013; Qaseem, 2013)</i>
-------------------	--

AutoCPAP versus fixed: Apneu-hypopnea index (AHI)

Redelijk GRADE	AutoCPAP en fixed CPAP zijn in het verminderen van AHI even effectief. <i>Bronnen (Qaseem, 2013; Gao, 2012; Ip, 2012)</i>
-----------------------	--

AutoCPAP versus fixed: Slaperigheid (Epworth Sleepiness Scale)

Redelijk GRADE	AutoCPAP lijkt een ietwat groter effect te hebben dan fixed CPAP. <i>Bronnen (Qaseem, Gao, 2012; Cu, 2012; Ip, 2012)</i>
-----------------------	---

AutoCPAP versus fixed: Zuurstof(de)saturatie

Laag GRADE	Fixed CPAP heeft een mogelijk iets groter effect in verbetering van zuurstofsaturatie dan autoCPAP. <i>Bronnen (Qaseem, 2013; Ip, 2012)</i>
-------------------	--

AutoCPAP versus fixed: Kwaliteit van leven

Laag GRADE	Fixed CPAP en autoCPAP verschillen niet in het effect op kwaliteit van leven. <i>Bronnen (Ip, 2012; Qaseem, 2013)</i>
-------------------	--

- GRADE	<i>AutoCPAP versus fixed: Cognitief functioneren</i> Geen conclusies mogelijk in verband met ontbreken studies
----------------	---

Overwegingen

Nota bene: In deze richtlijn is gekozen voor OSA in plaats van OSAS conform de recente internationale literatuur. In de module is gekozen voor AHI als primaire uitkomstmaat omdat de literatuur AHI tot op heden hanteert als primaire parameter. Het doel van de

CPAP behandeling is het reduceren van aan OSA gerelateerde symptomen en co-morbiditeit. De AHI kan, ondanks de intrinsieke beperkingen als predictor van de ernst van OSA, worden gebruikt om de fysiologische effecten van de behandeling te beoordelen. Zie ook de module "Het concept OSA".

Effectieve CPAP therapie impliceert dat de AHI substantieel wordt gereduceerd. In de literatuur wordt vaak daling van de AHI tot <5 (soms <10) als succescriterium gerapporteerd. Men hanteert echter ook wel een vermindering van de AHI $>50\%$ en tenminste onder de grens van 20. Effect van behandeling wordt dus op verschillende manieren uitgedrukt in de literatuur. De werkgroep definieerde een vermindering van de AHI naar <5 als een klinisch relevant effect op CPAP therapie. Echter, de meta-analyses geven de vermindering in AHI weer en niet het aantal patiënten bij wie het gebruik van CPAP resulteerde in een $AHI < 5$.

De literatuur laat zien dat de AHI verbetert met CPAP-behandeling ten opzichte van controlebehandeling (shamCPAP, conservatieve behandeling, geen behandeling) ongeacht de baseline AHI. Het effect lijkt groter naarmate de baseline AHI hoger is. Nadere bestudering van de meta-analyses laat een dusdanig grote verandering in AHI zien dan het percentage patiënten wat een $AHI < 5$ bereikt groot moet zijn. De literatuur laat ook een verbetering zien van de ESS met CPAP behandeling bij OSA patiënten ongeacht de baseline AHI. Het effect op ESS lijkt groter naarmate de baseline ESS of AHI hoger is. CPAP lijkt mogelijk een positief effect te hebben op de zuurstofdesaturatie-index, maar dit is nog onvoldoende onderzocht waardoor de conclusies van lage bewijskracht zijn. De meta-analyses geven geen data over het aantal patiënten dat een vermindering in ESS van tenminste 2 punten had.

Wereldwijd ziet men tegenwoordig de zuurstofdesaturatie-index en de diepte van de desaturaties geassocieerd met de apneu's/hypopneu's als een belangrijkere parameter ten aanzien van de cardio- en cerebrovasculaire consequenties dan de hoogte van de AHI. Er zijn echter onvoldoende inzichten welke zuurstofdesaturatie-index of welke diepte van de desaturaties klinisch van belang is; c.q. wat relevante hypoxaemie is. Studies evalueren van oudsher tot nu toe vooral het effect op AHI. Nader onderzoek naar het effect van CPAP op de desaturatie-index en de diepte van de desaturaties als primaire uitkomstparameter is gewenst. Mogelijk zouden ook asymptomatische OSA patiënten met relevante hypoxaemie behandeld moeten worden (zie module "Het concept OSA").

Over het positieve effect van CPAP ten aanzien van kwaliteit van leven en cognitieve functie bestaat respectievelijk slechts gering dan wel geen bewijs. AutoCPAP ten opzichte van fixed CPAP heeft mogelijk een iets beter effect op ESS en desaturatie-index.

CPAP is dus een effectieve behandeling ter verbetering van AHI en ESS bij OSA-patiënten ongeacht de baseline AHI. Bij elke individuele OSA patiënt dienen echter, in overleg met de patiënt, andere behandelopties zoals conservatieve therapie, MRA, positietherapie of KNO-chirurgische operatie overwogen te worden. Behalve patiëntenvoorkeur dienen baseline AHI, BMI, symptomen, co-morbiditeit en ook de mogelijke pathofysiologische oorzaak per individuele patiënt betrokken te worden in de keuze van de behandeling. CPAP behandeling leidt tot een grotere vermindering van AHI dan MRA behandeling. Ten aanzien van ESS is er geen verschil (zie module "Behandeling met MRA" ([link naar module MRA](#))). Ook is de kans op een succesvolle behandeling met MRA kleiner bij een hoge BMI.

Er zijn geen studies bekend die CPAP vergelijken met positietherapie of KNO-operatie. Zie wat betreft het effect van andere behandelopties op AHI en ESS de betreffende modules.

Uiteraard wordt de werkzaamheid van de CPAP-behandeling in de individuele patiënt bepaald door de therapietrouw. De effectiviteit samen met de therapietrouw wordt uitgedrukt als mean disease alleviation. Bekend is dat de therapietrouw op de korte termijn, met name de eerste 2 tot 6 weken, bepalend is voor de therapietrouw op de lange termijn (Rotenberg, 2016; Somiah, 2012; Sawyer, 2011; Rosenthal, 2000). Ook is de therapietrouw beter bij een hogere AHI en ESS bij start van de behandeling. Therapietrouw wordt in de literatuur gezien als een gebruik van tenminste 4 uur/nacht gedurende tenminste 5 nachten per week. De werkgroep beveelt aan te streven naar een betere therapietrouw dan dit nog beperkte gebruik. Voorgesteld wordt te streven naar 6 uur/nacht gedurende 7 nachten per week.

Zorgvuldige selectie van het juiste CPAP masker, juiste humidificatie van de ingeademde lucht en het zonodig instellen van een pressure ramp of een verlaagde expiratedruk dragen bij aan het verbeteren van de therapietrouw. Zie hiervoor de module "Therapietrouw" ([link naar module Therapietrouw](#)). Ook kan telemedicine behulpzaam zijn bij het verbeteren van therapietrouw (Pepin 2017).

Er blijkt verwarring rond de term CPAP failure. Deze term wordt veelal gebruikt als een overkoepelende term voor onvoldoende therapietrouw (of non-acceptatie) evenals voor onvoldoende vermindering van AHI en/of symptomen. Wanneer de term CPAP failure gebruikt wordt, zou omschreven moeten worden wat bedoeld wordt. De werkgroep stelt voor om te spreken van CPAP werkzaamheidsfalen indien de AHI onvoldoende wordt gereduceerd (onvoldoende fysiologische effect). Bij CPAP symptoomfalen is er sprake van voldoende reductie van de AHI, maar onvoldoende effect op de symptomen. Van CPAP intolerantie wordt gesproken indien de therapie niet goed wordt verdragen op basis van neveneffecten en/of psychische aversie. CPAP ontrouw wordt gereserveerd voor die patiënten waarbij de therapie niet goed of onvoldoende lang wordt toegepast (korter dan 4 uur/nacht en/of minder dan 5 dagen per week).

Indien er sprake is van te weinig therapietrouw (te weinig uren gebruik) dient patiënt optimaal begeleid te worden. Goede educatie aan patiënt en familie over de diagnose, gevolgen en de noodzaak van behandeling is noodzakelijk. Ook vroegtijdig herkennen en verhelpen van bijwerkingen, in- en doorslaapproblemen en goede maskeraanpassing draagt bij aan beter gebruik. Hierbij speelt een OSA verpleegkundige/verpleegkundig specialist een rol. Zie ook de module "Therapietrouw".

Indien er sprake is van CPAP symptoomfalen, CPAP werkzaamheidsfalen of CPAP ontrouw dient de diagnose geherevalueerd te worden alvorens over te gaan tot een andere behandeloptie voor OSA. Bij onvoldoende vermindering van de AHI kan er bijvoorbeeld sprake zijn van centraal slaapapneusyndroom, complex slaapapneusyndroom of verlaagde arousalrespons. Bij onvoldoende verbetering van de klachten kan er sprake zijn van een andere slaapstoornis of een andere lichamelijke dan wel psychische oorzaak van de klachten.

Er is dus afdoende bewijs dat CPAP behandeling effectief is in het verlagen van de AHI en ESS. Er blijkt weinig verschil tussen CPAP met een gefixeerde druk en autoCPAP voor wat

betreft behandel­effect en CPAP adherentie. De werkgroep is van mening dat de keuze tussen CPAP met een gefixeerde druk tussen autoCPAP afhangt van de voorkeur van de patiënt, de beschikbaarheid en de kosten. Echter, AutoCPAP dient niet voorgeschreven te worden aan patiënten met OSA in combinatie met COPD, obesitas hypoventilatie, hartfalen, CSAS of bij een status na UPPP.

Aanbevelingen

Behandel patiënten met OSA en AHI ≥ 30 primair met CPAP ter verbetering van AHI en de ESS.

Overweeg patiënten met OSA en AHI < 30 te behandelen met CPAP ter verbetering van AHI en ESS.

Per individuele patiënt dienen andere behandel­opties dan CPAP overwogen te worden onder andere afhankelijk van de baseline AHI, BMI, symptomen, co-morbiditeit, mogelijke pathofysiologische achtergrond en de voorkeur van de patiënt.

Maak de keuze tussen CPAP met een gefixeerde druk en autoCPAP afhankelijk van de voorkeur van de patiënt, de beschikbaarheid en de kosten.

Streef naar een zo goed mogelijke therapietrouw door goede begeleiding met name in de eerste twee tot zes weken.

Voer de volgende terminologie:

CPAP ont­rouw: De CPAP therapie wordt niet goed of onvoldoende lang toegepast door de patiënt, ondanks maximale begeleiding.

CPAP intolerantie: De CPAP therapie wordt niet goed verdragen op basis van neven­effecten en/of psychische aversie

CPAP werkzaamheidsfalen: De CPAP therapie sorteert onvoldoende fysiologisch effect: de AHI wordt onvoldoende gereduceerd.

CPAP symptoomfalen: De CPAP therapie heeft voldoende fysiologisch effect, maar onvoldoende symptomatisch effect.

Indien er sprake is van onvoldoende therapietrouw is goede educatie en het oplossen van bijwerkingen en problemen bij gebruik noodzakelijk.

Indien er sprake is van CPAP ont­rouw, CPAP werkzaamheidsfalen of CPAP symptoomfalen dient heroverweging van de diagnose plaats te vinden voordat overgegaan wordt tot een andere behandel­optie voor OSA.

Literatuur

Bratton DJ, Gaisl T, Schlatzer C, et al. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis. (Erratum appears in Lancet Respir Med. 2015;3(12):e44; PMID: 26679034). The Lancet Respiratory Medicine. 2015;3(11):869-78.

Campos-Rodriguez F, Queipo-Corona C, Carmona-Bernal C, et al., Continuous Positive Airway Pressure Improves Quality of Life in Women with Obstructive Sleep Apnea. A Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(10):1286-1294.

- Fox N, Hirsch-Allen AJ, Goodfellow E, et al. The Impact of a Telemedicine Monitoring System on Positive Airway Pressure Adherence in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *Sleep*. 2012;35(4): 477–481.
- Gao W, Jin Y, Wang Y, et al. Is automatic CPAP titration as effective as manual CPAP titration in OSAHS patients? A meta-analysis. *Sleep & Breathing*. 2012;16(2):329-40.
- Ip S, D'Ambrosio C, Patel K, et al. Auto-titrating versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review with meta-analyses. *Systems Review*. 2012;1:20.
- Positive Airway Pressure Titration Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical Guidelines for the Manual Titration of Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4:157–71.
- Kylstra WA, Aaronson JA, Hofman WF, et al. Neuropsychological functioning after CPAP treatment in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2013;17(5):341-7.
- Li W, Xiao L, Hu J. The comparison of CPAP and oral appliances in treatment of patients with OSA: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Care*. 2013;58(7):1184-95.
- Pan YY, Deng Y, Xu X, et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cognitive Deficits in Middle-aged Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chinese Medical Journal*. 2015;128(17):2365-73.
- Pepin JL, Tamisier R, Hwang D, et al. Does remote monitoring change OSA management and CPAP adherence? *Respirology* 2012;22:1508-1517.
- Qaseem A, Holty JE, Owens DK, et al. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2013;159(7):471-83.
- Rosenthal L, Gerhardstein R, Lumley A, et al. CPAP therapy in patients with mild OSA: implementation and treatment outcome. *Sleep Med*. 2000;1(3):215-220.
- Rotenberg BW, Vicini C, Pang EB, et al. Reconsidering first-line treatment for obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;45:23.
- Sharples LD, Clutterbuck-James AL, Glover MJ, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Sleep Medicine Reviews*. 2016;27:108-24.
- Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, et al. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev*. 2011;15(6):343-56.
- Somiah M, Taxin Z, Keating J, et al. Sleep Quality, Short-Term and Long-Term CPAP Adherence. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):489–500.

Module 4 Behandeling met mandibulair repositie-apparaat (MRA) bij OSA

Uitgangsvraag

Wat is positie van een MRA in de behandeling van patiënten met OSA?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Wat is het effect van een MRA in vergelijking met placebo en andere therapieën?
- Kunnen edentate OSA-patiënten een MRA gebruiken?
- Is er verschil in effectiviteit tussen het monobloc en bibloc MRA?
- Bij welke patiënten is de toepassing van een MRA geïndiceerd?

Inleiding

De toepassing van een mandibulair repositie-apparaat (MRA) heeft tot doel de doorgankelijkheid van de bovenste luchtweg te verbeteren door de onderkaak in een voorwaartse stand te fixeren. Dit wordt doorgaans bewerkstelligd door middel van een dentaal verankerde beugel. De mate van voorwaartse verplaatsing (protrusie) van de onderkaak ligt hierbij meestal tussen de 50% en 80% van het maximale bereik. Het in voorwaartse stand verankeren van de onderkaak voorkomt daarnaast in zekere zin ook autorotatie van de mandibula waarbij de tongbasis verder de keel in kan zakken.

MRA's zijn gemaakt van een harde of zachte kunsthars en bestaan er in zogenaamde monobloc en bibloc varianten. Bij het monobloc type MRA bestaat de beugel uit één stuk en wordt de onderkaak op een enigszins rigide manier in een voorwaartse stand verankerd. Bibloc MRA's zijn door middel van een instelbaar schroefmechanisme of een verstelbaar tussenstuk veel gemakkelijker individueel instelbaar dan monobloc MRA's. Bij de behandeling van OSA wordt daarom meestal gekozen voor een bibloc MRA. In hoeverre monobloc en bibloc MRA's van elkaar verschillen voor wat betreft effectiviteit en neveneffecten is echter onduidelijk.

Diverse studies zijn tot op heden verricht naar het effect van MRA's bij OSA-patiënten. Het is nog onduidelijk in hoeverre de effecten van een MRA vergeleken met alternatieve behandelingen verschilt op andere uitkomstenmaten dan de AHI. In de richtlijn van 2009 werd een MRA als mogelijke interventie geadviseerd bij OSAS-patiënten met een AHI 5 tot 30. Verdere differentiatie binnen deze groep, alsmede ook bij ernstige therapie resistente OSA dienen verder verkend te worden. Tot slot is therapietrouw tegenwoordig ook betrouwbaar te objectiveren bij het gebruik van een MRA. In hoeverre deze objectief bepaalde therapietrouw nu verschilt van een behandeling als CPAP is niet bekend.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat is de effectiviteit van behandeling met mandibulair repositie-apparaten bij patiënten met OSA op AHI, slaperigheid (ESS), kwaliteit van leven (FOSQ), en cognitief functioneren vergeleken met een controlebehandeling, (id est sham MRA

of conservatieve behandeling), of andere behandeling (CPAP, chirurgische behandeling, positietherapie)?

P: (welke patiëntcategorie)	OSA-patiënten;
I: (welke interventie)	MRA (monobloc of bibloc);
C: (welke comparison)	placebo, onbehandelde patiënten of vergelijking met andere therapie (CPAP, UPPP) of andere type MRA;
O: (welke uitkomstmaten)	Apnea-hypopnea index (AHI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Functional outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), Oxygen Desaturation index (ODI), compliance.

De vergelijking met de slaappositietrainer komt in de desbetreffende module aan bod ([link naar module Positietherapie](#)).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte een vermindering van AHI en slaperigheid (ESS) voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en verbetering van kwaliteit van leven (FOSQ), cognitieve functies en ODI voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde vermindering van AHI naar een index <5 events/uur als klinisch relevant verschil. Voor een vermindering van slaperigheid (ESS) werd arbitrair een vermindering van 2 punten als een klinisch (patiënt) relevant verschil aangehouden.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en (mogelijk) gerandomiseerde trials. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 228 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: placebo-gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek (parallel of cross-over), met een studiebevolking van tenminste 10 deelnemers en een studieduur van tenminste twee weken. De studies onderzochten het verschil in effectiviteit tussen MRA's en placebo-behandeling (id est sham-MRA, conservatieve behandeling) en andere behandelingen (CPAP, positietherapie, UPPP). Ook werden studies meegenomen die verschillen tussen monobloc of bibloc MRA's onderzochten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 14 reviews en 35 mogelijke RCT's voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 7 reviews en 27 mogelijke RCT's geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 7 reviews en 8 RCT's definitief geselecteerd. Daarnaast werd een review meegenomen dat bij een andere search werd opgehaald (Qaseem, 2013).

Een vijftiental aantal onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Sharples (2016) onderzocht de effecten van behandeling met een MRA en CPAP, vergeleken met conservatieve behandeling of ten opzichte van elkaar. De auteurs hebben eerdere reviews van McDaid (2006) en Lim (2006) als startpunt genomen en geüpdatet. Wij beschrijven hier het deel dat ging over MRA versus conservatieve therapie (12 RCT's), en MRA versus CPAP (13 studies). Conservatieve therapie bestond uit placebo-MRA, een placebopil, standaardzorg, of aanbevelingen voor leefstijlverandering. Gemiddelde leeftijd varieerde tussen de 44 en 59 jaar, en de body mass index (BMI) varieerde tussen de 28,3 en 35,1 kg/m². De meeste studies die MRA met conservatieve behandeling onderzochten, waren gedaan bij OSA-patiënten met een AHI tussen de 15 tot 30.

De review van Zhu (2015) includeerde 17 studies die allen de vergelijking tussen MRA's (mandibular advancement splints, 16 studies, en een studie met een tongue-retaining device), en placebo-MRA onderzochten. De studieduur varieerde tussen de 1 week en 6 maanden, en de grootte van de studiepopulatie varieerde van 7 tot 83 deelnemers. Negen studies includeerden patiënten met een AHI tussen de 5 en 30. De overige acht studies includeerden ook patiënten met een AHI>30.

Bratton (2015) beschrijft systematisch de effecten van behandeling met MRA en CPAP, ten opzichte van elkaar en ten opzichte van een inactieve controle. De inactieve controle bestond uit placebo-MRA's, andersoortige placebo's, geen behandeling, of standaardzorg. In totaal werden 67 studies geïnccludeerd, waarvan vijf studies de vergelijking maakten tussen MRA en controlebehandeling (n=271 patiënten), acht studies tussen MRA en CPAP (n=460 patiënten), en drie tussen MRA, CPAP en een inactieve controle (n=244 patiënten). In de vergelijking tussen MRA en controlebehandeling was de baseline AHI 25,3±12,1; bij MRA versus CPAP was de baseline AHI 30,1±6,9; en de studies die zowel MRA, CPAP en een inactieve controle vergeleken was de baseline AHI 24,8±9,4.

De review en meta-analyse van Li (2013) nam 14 studies mee om het verschil in effectiviteit tussen MRA's (mandibular advancement splints, 2 studies; verstelbare orale hulpmiddelen, 5 studies; MRA, 3 studies; anterior mandibular positioner, 2 studies; intraoral sleep apnea device, 1 studie; mandibular repositioning splints, 1 studie) en CPAP te bestuderen. De studieduur van de geïnccludeerde studies varieerde tussen de acht en 16 weken. De gemiddelde leeftijd lag tussen de 44 en 89 jaar. Baseline AHI varieerde tussen de 5 en 60 (AHI 5-30: 2 studies; AHI 15 tot 50: 2 studies; AHI >5: 4 studies; AHI ≥15: 1 studie; AHI>20: 1 studie; AHI 5-45: 1 studie; AHI <50: 1 studie).

De meta-analyse van Okuno (2014) includeerde vijf trials (parallel en cross-over studies) die de effectiviteit onderzochten van MRA's, in vergelijking met controle-MRA's (3 studies) of CPAP (3 studies). Studieduur varieerde tussen de 1 en 6 maanden. Deelnemers waren volwassen OSA-patiënten, met een gemiddelde leeftijd tussen de 48,8 en 55,6 jaar. Het merendeel was man (67 tot 94%). Baseline AHI varieerde tussen de 20,9 en 39,4, en de baselinescore op de ESS lag tussen de 11,7 en 14,7.

In het artikel van Qaseem (2013) wordt de Amerikaanse OSA-richtlijn uit 2011 samengevat. De auteurs van de richtlijn voerden een brede search uit om de effectiviteit van verschillende behandelinterventies voor OSA te bestuderen. Voor deze module vatten wij hier de resultaten samen van de vergelijking tussen MRA en placebo-MRA (5 studies), MRA versus geen behandeling (id est placebopil, conservatieve behandeling of geen behandeling, en MRA versus CPAP. In de vergelijking tussen MRA en placebo-MRA

varieerde de baseline AHI tussen de 25 en 36. In totaal werden er 186 patiënten geïncludeerd en studieduur varieerde tussen de acht dagen en zes weken. Voor de vergelijking MRA versus geen behandeling werden vijf trials geïncludeerd (3 cross-over studies). Baseline AHI varieerde tussen 19 en 34 (inclusie $AHI \geq 5$). In totaal werden 301 patiënten geïncludeerd. De geïncludeerde studies hadden een studieduur tussen de een week en drie maanden. Voor de vergelijking MRA versus CPAP werden tien studies geïncludeerd (zeven cross-over en drie parallelle trials). Gemiddelde baseline AHI lag tussen de 18 en 40. Vier studies includeerden patiënten met een $AHI \geq 5$, drie met een $AHI \geq 10$, een met een $AHI \geq 15$ en twee studies rapporteerden geen AHI-grens.

Als laatste werd de systematisch review en meta-analyse van de Medical Advisory Secretary Ontario (2009) bekeken. Studies werden geïncludeerd wanneer zij meer dan 10 patiënten met OSA hadden. Studies naar het verschil tussen typen MRA werden geëxcludeerd. Veertien trials werden uiteindelijk geïncludeerd die keken naar MRA versus placebo (6 studies waarvan 4 cross-over; baseline AHI tussen de 21,3 tot 39,1, inclusie $AHI > 5/10$), MRA versus CPAP (8 studies waarvan 6 cross-over; baseline AHI tussen de 17,5 tot 39,4; inclusie $AHI > 5/15$), of MRA versus chirurgie (1 studie met 95 deelnemers; AHI 5-25).

Een aantal studies worden in meerdere reviews meegenomen. Naast de reviews nemen wij nog acht losse RCT's mee in onze literatuuranalyse. Twee studies vergeleken behandeling met MRA met een controlebehandeling. De Britto Teizeira (2013) onderzocht de effectiviteit van een bibloc MRA versus placebo in een cross-over studie met 19 patiënten met een AHI tussen de 5-30 (gemiddelde baseline was $16,3 \pm 7,2$). Deelnemers droegen de bibloc gemiddeld 6,5 maand, terwijl het placebo-apparaat 3,8 maand werd gedragen. Johal (2011) onderzocht in een parallelle-arm RCT de effectiviteit van MRA versus conservatieve therapie, bestaande uit advies over slaappositie, gewichtsverlies en het onthouden van alcohol in de avond. De 80 geïncludeerde deelnemers hadden een AHI tussen 5 tot 30 en werden drie maanden gevolgd.

De studie van Glos (2016) vergeleek in 40 OSA-patiënten ($AHI \geq 5$) behandeling met MRA of CPAP in een cross-over studie. Iedere behandelarm duurde 12 weken. Er was geen rustperiode (wash-out periode) tussen de twee behandelingen. Baseline AHI was $28,5 \pm 16,5$ (range 10,8 tot 83,6). Arya (2014) vergeleek de effectiviteit van MRA versus CPAP op slaperigheid in een parallelle RCT, met in iedere arm 16 OSA-patiënten (AHI 5-29). Metingen werden gedaan op baseline, na vier weken en na zes weken. De studie van Doff (2013) is een vervolg op een eerder uitgevoerde RCT waarin MRA met CPAP werd vergeleken ($AHI > 5$). Voor de trial werden oorspronkelijk 103 patiënten met OSA geïncludeerd. Na de RCT-metingen wisselden 11 mensen om naar de andere interventie. Na een en twee jaar werden verschillende metingen gedaan bij 88 patiënten. De gemiddelde ($\pm SD$) leeftijd was 49 ± 10 bij de start van de studie.

Twee cross-over studies onderzochten de verschillen tussen monobloc en bibloc MRA (Geoghegan, 2015; Zhou, 2012). Geoghegan (2015) includeerden 45 deelnemers met OSA die beide behandelingen 10 weken kregen. Voorafgaand aan de apparaten werd een acclimatisatieperiode van twee weken gevolgd. Baseline AHI was 34,4 (range 10 tot 102). In de studie van Zhou (2012) kregen 16 deelnemers (AHI 5-30), drie maanden beide apparaten. Een rustperiode van twee weken werd aangehouden. Baseline AHI was $26,1 \pm 4,13$.

Deane (2009) onderzocht in een cross-over studie de effecten van een MRA (mandibular advancement splint) en een tongue stabilizing device (TSD). Hiervoor werden 27 OSA-patiënten geïncludeerd (AHI >10 en tenminste twee symptomen van OSA). Zij kregen in gerandomiseerde volgorde een week lang een MRA of een TSD, en rustperiode van een week kregen zij de andere behandeling. Voorafgaand aan de studie hadden alle deelnemers vier weken ieder apparaat op proef gehad om te wennen aan het gebruik. Vijf deelnemers vielen voor het eind van de studie uit. Na de studie had 91% van de patiënten de voorkeur voor de MRA en er werd een hogere compliance gemeten bij de MRA.

Resultaten

Apneu-hypopnea index (AHI)

MRA versus controlebehandeling

Vijf reviews namen AHI mee als uitkomstmaat (Sharples, 2016; Zhu, 2015; Okuno, 2014; Qaseem, 2013; Medical Advisory Secretary Ontario, 2009). Zij lieten een positief effect zien van het gebruik van de MRA in vergelijking met een placebo. Gepoolde effecten lagen tussen de -7,05 events/uur (95%CI -12,07 tot -2,03; 3 studies, Okuno, 2014), en -11,76 (95%CI -14,64 tot -8,87; 8 studies, Zhu, 2015) ten gunste van de MRA behandeling. Zhu (2015) vond in een post-hoc analyse dat bij MRA 40% van de patiënten genas van OSA (AHI<5) vergeleken met 19% in de controlegroep. Baseline AHI verschilde tussen de studies. Subgroepanalyses lieten een iets sterkere afname zien bij patiënten met een AHI>15 vergeleken met patiënten met een AHI tussen de 5 tot 15, maar het verschil was niet significant. Sharples noteerde de grootste afname bij patiënten met een AHI 15 tot 30, maar heeft verschillen tussen hoge of lage AHI niet statistisch getest (Sharples, 2016).

De Britto Teixeira (2013) vond in een cross-over trial geen significante afname na het gebruik van een bibloc of het gebruik van een placebo. Ook was er geen verschil tussen de twee groepen te zien.

MRA monobloc versus bibloc

De cross-over studie van Geoghegan (2015) zag na zowel het gebruik van het monobloc en bibloc een significante afname in AHI. Patiënten met het monobloc hadden een sterkere afname in AHI (eindwaarde na 10 weken: 5,9 (95%CI 1,6 tot 20,4) dan na de bibloc (eindwaarde 15,2, 95%CI 4,0 tot 38,1, p=0,02). De 16 deelnemers in de studie van Zhou (2012) hadden een baselinewaarde van 26,4±4,1 en vond een significante afname bij zowel mono- en bibloc. Het verschil was klein maar er werd een significant grotere afname gezien in de AHI bij de monobloc (follow-upmeting: 6,6±2,3) wanneer vergeleken met de bibloc (9,9±2,9). Bij beide studies zou het interessant zijn geweest om baseline-AHI per behandelgroep te hebben.

MRA versus CPAP

Sharples (2016), Li (2013), Okuno (2014) en Medical Advisory Secretary Ontario (2009) onderzochten de verschillen in AHI tussen CPAP en orale hulpmiddelen. De meta-analyses lieten een significant grotere afname in AHI zien na behandeling met CPAP dan na orale hulpmiddelen (afname bij CPAP lag tussen de 5,9 en 8,3 events/uur lager dan bij een MRA). De review van Sharples (2016) (13 studies) vond een gemiddeld verschil van 7,03 (95%CI 5,41, 8,66) in het voordeel van CPAP. Baseline AHI (5 tot 14, 15 tot 30 of >30) had geen invloed op het verschil in effect van de behandeling. Okuno (2014) vond een gemiddeld verschil van 6,11 (95%CI 3,24, 8,98), in het voordeel voor CPAP (baseline AHI lag tussen de 21 en 39). Li (2014) rapporteerde een gemiddeld verschil in AHI van 8,25

(95%CI 5,89, 10,61) in zes cross-over studies en 5,96 (95%CI 3,40, 8,91) in drie parallelle studies, waarbij CPAP een groter effect sorteerde. Qaseem (2013) vond op basis van negen studies een verschil van 7,7 (95%CI 5,3, 10,1). Twee studies namen ook het aantal patiënten dat een AHI<5 bereikte; in de ene studie was CPAP meer effectief in het behalen van een AHI<5 vergeleken met MRA (verschil in risico was 30%, 95%CI -3, -2%). De andere studie vond geen verschil (Qaseem, 2013).

Cross-over studies lieten een groter verschil zien tussen CPAP en MRA dan parallelle studies. De gerandomiseerde cross-over studie van Glos (2016) liet ook een grotere afname zien na 12 weken behandeling met CPAP dan na 12 weken MRA-behandeling (afname was -25,0 en -14,8 events/uur respectievelijk, verschil $p < 0,001$).

Doff (2013) zag na één en na twee jaar een significant lagere AHI na CPAP gebruik dan na gebruik van de MRA. Succesvolle behandeling, gedefinieerd als een AHI <5 of een reductie van $\geq 50\%$ naar een AHI <20, verschilde niet significant tussen de twee behandelingen na twee jaar (MRA: 53%; CPAP: 67%).

MRA versus andere behandelingen

In de review van de Medical Advisory Secretary Ontario (2009) is een studie opgenomen over MRA en UPPP. Deze studie werd uitgevoerd in 95 patiënten met een AHI tussen 5 en 25. Tachtig patiënten hadden een meting na 1 jaar en 72 patiënten hadden een 4-jaars meting. Succesgraad, gedefinieerd als tenminste 50% afname in AHI, was voor de MRA-groep 95% na 1 jaar, en 70% in de UPPP groep. Na vier jaar was de succesgraad afgenomen naar 81% in de MRA-groep en 53% in de UPPP-groep. De kwaliteit van het artikel werd door de auteurs van de review als zeer laag beoordeeld, vanwege het grote aantal drop-outs, omdat er alleen maar mannen geïnccludeerd waren, en omdat het de enige studie was naar MRA en chirurgie.

Slaperigheid (Epworth Sleepiness Scale)

MRA versus controlebehandeling

De meta-analyses lieten over het algemeen een afname zien in slaperigheid, gemeten met de Epworth Sleepiness Scale. De afname in score ligt tussen de 1,1 en 2,5 punten (Sharples, 2016; Bratton, 2015; Qaseem, 2013; Medical Advisory Secretary Ontario, 2009; Zhu, 2012). De gepoolde analyses van Okuno (2014) liet geen significant effect zien (-2,26, 95%CI -6,82, 2,31). De grens van klinische relevantie van ESS ligt bij een afname van 2 punten.

MRA monobloc versus bibloc

De studie van Zhou (2012) laat geen verschil tussen monobloc en bibloc zien op slaperigheid. Wel verminderden beide apparaten de slaperigheid vergeleken met de baselinewaarden.

MRA versus CPAP

Vier meta-analyses (Sharples, 2016; Bratton, 2015; Li, 2013; Okuno, 2014) lieten een niet-significant verschil zien tussen behandeling met CPAP en orale hulpmiddelen in slaperigheid. Gemiddeld nam de ESS tussen de 0,7 en 1,3 punt meer af na CPAP. Sharples (2016) vond op basis van 10 studies een gemiddeld verschil in effect van 0,7 (95%CI -0,11, 1,44). Okuno (2014, 3 studies) zag een gemiddeld verschil van 1,28 (95%CI -0,18, 2,74). Li vond een gemiddeld verschil van 0,74 (95% CI -0,69, 2,17) in twee crossover studies, en

een verschil van 1,33 (95% CI -0,19, 2,85) in drie parallelle studies. BRatton (2015) vond een verschil van 0,9 (95%CI -1,8, 0,0).

De review van Medical Advisory Secretary Ontario (2009) vond in zes studies (zowel cross-sectionele als parallelle studies) een gemiddeld verschil van 3,51 (95%CI 1,65 tot 5,36; $I^2=82%$) in het voordeel van CPAP. Wanneer cross-sectionele studies en parallel-arm studies apart werden beoordeeld, werd er geen significant verschil gevonden.

Arya (2014) zag een afname van slaperigheid na behandeling met MRA en CPAP, maar zag geen verschil tussen beide behandelingen.

In de studie van Doff (2013) werd een significante afname gevonden na zowel MRA als CPAP, na één en na twee jaar, echter de behandelingen verschilden niet significant van elkaar.

Zuurstof(de)saturatie (Oxygen Desaturation Index; ODI)

MRA versus controle

De meta-analyses van Zhu (2015; zeven studies) en Qaseem (2013; vier studies) zagen een significante verbetering op minimum zuurstofsaturatie na het gebruik van een MRA. Zhu (2015) vond een gepooled effect van 3,08 (95%CI 1,97 tot 4,19; $I^2=84%$) ten gunste van de MRA behandeling vergeleken met een placebobehandeling. Qaseem (2013) zag een effect van 2,86 (95%CI 1,87 - 3,84; $I^2=5%$) ten gunste van de MRA behandeling vergeleken met een placebobehandeling of geen behandeling. De Britto Teixeira (2013) vond geen verschil tussen bibloc en placebo op de gemiddelde oxyhemoglobinesaturatie.

MRA monobloc versus bibloc

Zhou (2012) zag een significant verschil tussen monobloc en bibloc op minimale zuurstofsaturatie (baseline $75,3\pm 6,9\%$; after monobloc: $89,6\pm 5,6\%$; after bibloc: $78,4\pm 5,8\%$).

MRA versus CPAP

Li (2013) gebruikte arteriële zuurstofsaturatie als uitkomstmaat. De vier crossover trials in de review lieten een significante verbetering zien in zuurstofsaturatie na CPAP-behandeling, in vergelijking met MRA (gemiddeld verschil = -5,11%, 95%CI -6,91 tot -3,30). De vier studies met parallelarmen lieten echter geen verschil zien. Okuno (2014) includeerde twee studies en vond geen significant verschil. Glos (2016) zag na zowel MRA als CPAP behandeling een significante verbetering in ODI. De verbetering was significant groter na CPAP dan na MRA. Ook Doff (2013) zag een significant grotere verbetering op de laagste oxyhemoglobine saturatie (%) in de CPAP-groep (na twee jaar: CPAP: $91\pm 4\%$) dan de MRA-groep (na twee jaar: $88\pm 5\%$) na een en twee jaar.

Kwaliteit van leven

MRA versus controlebehandeling

De review van Okuno (2014) nam drie studies mee die de SF-36 hadden gemeten. Er werd geen verschil gemeten na behandeling met MRA of met een controlebehandeling. Johal (2011) liet een verbetering op het domein Vitaliteit van de SF-36. Op de andere zeven domeinen werd geen verschil gemeten tussen MRA en controle.

MRA monobloc versus bibloc

Geen van de geïncludeerde studies nam kwaliteit van leven mee als uitkomstmaat in de vergelijking tussen monobloc en bibloc.

MRA versus CPAP

Li (2013) vergeleek CPAP-behandeling met behandeling met orale applicaties. De Functional outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) werd in twee cross-over studies gebruikt; de meta-analyse liet geen significant verschil zien. De SF-36 werd in twee andere cross-over studies en drie parallelstudies gebruikt. Hierop werd geen meta-analyse uitgevoerd. Eén studie vond op twee domeinen een significant hogere SF-36 score na CPAP-behandeling. De andere studies vonden geen significant effect.

In de review van Okuno (2014) werd op basis van twee studies geen verschil in effect gevonden tussen CPAP en MRA op de SF-36.

Doff (2013) zag na behandeling met MRA en CPAP een significante verbetering op de FOSQ na twee jaar. De verschillende behandelingen verschilden echter niet van elkaar.

Cognitief functioneren

MRA versus CPAP

Drie studies die zijn samengevat in de review van Li (2013), lieten geen significante verschillen zien op cognitief functioneren tussen behandeling met CPAP of MRA.

Therapietrouw

MRA versus CPAP

Li (2013) onderzocht het verschil in therapietrouw van CPAP en MRA's. Het aantal uren per nacht en dagen per week verschilden niet tussen de twee behandelmethodes. Een ander review vond ook geen verschil in compliance tussen MRA en CPAP op basis van drie studies (Medical Advisory Secretary Ontario, 2009). De review van Qaseem (2013) daarentegen had een studie geïncludeerd die compliance tussen MRA en CPAP had vergeleken. MRA werd meer uur per nacht gebruikt (7 uur versus 6 uur, $p < 0,01$) gedurende meer nachten (98 versus 90 nachten, $p > 0,01$) gebruikt dan CPAP.

Bijwerkingen

In de review van Li (2013) hadden acht van de 14 studies complicaties gerapporteerd. De meeste bijwerkingen waren mild en omvatte pijn aan de tanden, pijnlijke kauwspier en overvloedige speekselvorming.

Bewijskracht van de literatuur

MRA versus controle/placebobehandeling

De bewijskracht voor de uitkomstmaat AHI is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; met name blinding is een kritisch punt).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ESS is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; met name blinding is een kritisch punt).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat zuurstof(de)saturatie is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); tegenstrijdige resultaten (inconsistentie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat cognitief functioneren kan niet worden beoordeeld vanwege het lage patiënten aantal.

Monobloc MRA versus bibloc MRA

De bewijskracht voor de uitkomstmaat AHI is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; met name blinding is een kritisch punt); en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat slaperigheid is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; met name blinding is een kritisch punt); en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat zuurstofsaturatie is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; met name blinding is een kritisch punt); en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven kan niet worden beoordeeld vanwege het ontbreken van studies.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat cognitief functioneren kan niet worden beoordeeld vanwege het ontbreken van studies.

MRA versus CPAP

De bewijskracht voor de uitkomstmaat AHI is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; met name blinding is een kritisch punt).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ESS is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; met name blinding is een kritisch punt).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat zuurstof(de)saturatie is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat cognitief functioneren is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

MRA versus controlebehandeling

Redelijk GRADE	Behandeling met een mandibulair repositie-apparaat (MRA) verlaagt de AHI vergeleken met een placebobehandeling of conservatieve behandeling. <i>Bronnen (Sharples, 2016; Zhu, 2015; Okuno, 2014; Qaseem, 2013)</i>
-----------------------	---

MRA versus controlebehandeling

Redelijk GRADE	Behandeling met MRA verlaagt mogelijk de slaperigheid, in vergelijking met een placebobehandeling of conservatieve behandeling. <i>Bronnen (Sharples, 2016; Zhu, 2015; Bratton, 2015; Okuno, 2014; Qaseem, 2013; Medical Advisory Secretary Ontario, 2009)</i>
-----------------------	---

MRA versus controlebehandeling

Laag GRADE	Behandeling met MRA verbetert mogelijk de minimum zuurstofsaturatie in vergelijking met een placebobehandeling of conservatieve behandeling. <i>Bronnen (Zhu, 2015; Qaseem, 2013; De Britto Teixeira, 2013)</i>
-------------------	--

MRA versus controlebehandeling

Zeer laag GRADE	Behandeling met MRA lijkt kwaliteit van leven niet te beïnvloeden in vergelijking met een placebobehandeling of conservatieve behandeling. <i>Bronnen (Zhu, 2015; Qaseem, 2013)</i>
------------------------	--

Monobloc MRA versus Bibloc MRA

Zeer laag GRADE	Behandeling met een monobloc mandibulair repositie-apparaat leidt mogelijk tot een iets grotere afname in AHI vergeleken met een bibloc MRA. <i>Bronnen (Geoghegan, 2015; Zhou, 2012)</i>
------------------------	--

Monobloc MRA versus Bibloc MRA

Zeer laag GRADE	Behandeling met monobloc en bibloc MRA verlaagt mogelijk de slaperigheid in gelijke mate. <i>Bronnen (Zhou, 2012)</i>
------------------------	--

Monobloc MRA versus Bibloc MRA

Zeer laag GRADE	Behandeling met een monobloc lijkt mogelijk de zuurstofsaturatie iets meer te verbeteren dan een bibloc MRA. <i>Bronnen (Zhou, 2012)</i>
------------------------	---

Monobloc MRA versus Bibloc MRA

Laag GRADE	Er kunnen geen conclusies getrokken worden over behandeling van monobloc en bibloc en de uitkomsten op kwaliteit van leven en cognitief functioneren vanwege het ontbreken van studies.
-------------------	---

MRA versus CPAP

Redelijk GRADE	CPAP-behandeling leidt tot een grotere vermindering in de AHI vergeleken met MRA bij patiënten met OSA, ongeacht de uitgangswaarde van de AHI. <i>Bronnen (Sharples, 2016; Okuno, 2014; Li, 2013; Medical Advisory Secretary Ontario, 2009; Doff, 2013)</i>
-----------------------	--

MRA versus CPAP

Redelijk GRADE	CPAP-behandeling en MRA lijken even effectief in het verminderen van slaperigheid bij OSA- patiënten met een AHI tussen de 5 tot 30. CPAP-behandeling verbetert de slaperigheid meer dan een MRA bij patiënten met een AHI ≥ 30 . <i>Bronnen (Sharples, 2016; Bratton, 2015; Li, 2013; Doff, 2013)</i>
-----------------------	--

MRA versus CPAP

Laag GRADE	Het is onduidelijk of er verschil in effectiviteit is tussen CPAP-behandeling en MRA in het verbeteren van zuurstofsaturatie. <i>Bronnen (Li, 2012; Okuno, 2014; Doff, 2013)</i>
-------------------	---

MRA versus CPAP

Zeer laag GRADE	CPAP-behandeling en MRA lijken beide het cognitief functioneren niet te verbeteren. <i>Bronnen (Li, 2012)</i>
------------------------	--

Overwegingen

Nota bene: In deze richtlijn is gekozen voor OSA in plaats van OSAS conform de recente internationale literatuur. In deze module is gekozen voor AHI als primaire uitkomstmaat omdat de literatuur tot op heden AHI hanteert als primaire parameter. Het doel van behandeling is het reduceren van aan OSA gerelateerde symptomen en co-morbiditeit. De AHI kan, ondanks de intrinsieke beperkingen als predictor van de ernst van OSA, worden gebruikt om de fysiologische effecten van de behandeling te beoordelen. Zie ook de module "Het concept OSA".

Behandeling met MRA verbetert de AHI in patiënten met OSA. De effecten van CPAP in vergelijking met MRA zijn echter groter bij alle AHI uitgangswaarden. Het voordeel van CPAP is het meest uitgesproken naarmate de AHI uitgangswaarde hoger is (Sharples, 2016). Verder is gebleken dat bij een hogere BMI de kans op succes van de behandeling ook afneemt (Hoekema, 2007). Wanneer we kijken naar succes van de behandeling (gedefinieerd als AHI < 5 of een minimale reductie van 50% in de uitgangswaarde en naar een AHI tenminste < 20) dan zien wij op korte en langere termijn (twee jaar) geen

significant verschil tussen MRA en CPAP (Hoekema, 2007; Doff, 2013). Daarnaast vermindert slaperigheid bij MRA gebruik in dezelfde mate als CPAP bij OSA-patiënten met een AHI tussen de 5 en 30. Ook de mogelijke gunstige effecten op cardiovasculair gebied zoals verbeteringen in bloeddruk, lijken niet te verschillen tussen MRA en CPAP therapie (Bratton, 2015). Een meer uitgesproken effect van CPAP op objectieve parameters zoals AHI bij vergelijkbare effecten van MRA en CPAP therapie op subjectieve parameters zoals slaperigheid en hypertensie kan wellicht worden verklaard door verschillen in therapietrouw tussen deze behandelingen. De meeste gerandomiseerde studies met cross-over design suggereren namelijk een beter patiëntcomfort van de MRA behandeling wanneer vergeleken met CPAP. Recente studies laten daarbij een betere subjectieve therapietrouw zien van circa anderhalf uur per nacht bij het gebruik van een MRA wanneer vergeleken met CPAP (Phillips, 2013). Een betere therapietrouw bij MRA gebruik kan tot gevolg hebben dat de zogenaamde mean disease alleviation van CPAP en MRA-therapie vergelijkbaar is waardoor secundaire uitkomstmaten van deze beide behandelingen niet significant verschillen. Hoewel de directe vergelijking nog nooit in gerandomiseerde studies is gedaan, lijkt de mean disease alleviation van CPAP en MRA therapie op voorhand niet veel van elkaar te verschillen (Grote, 2000; Dieltjens, 2013; Sutherland, 2015). Aangezien een MRA voor veel patiënten meer comfort lijkt te bieden dan CPAP, minder ingrijpend is dan invasieve behandelingen, en meer effect sorteert dan een placebobehandeling, is deze behandeling een goed alternatief voor CPAP zeker bij patiënten met een AHI tussen de 5 en 30 ter verbetering van de AHI en slaperigheid. In acht moet worden genomen dat het effect van CPAP op AHI groter is dan van de MRA. Het afkappunt van 30 is als praktische leidraad arbitrair gesteld door de werkgroep. Naast de AHI moet ook BMI en factoren zoals tandheelkundige conditie, co-morbiditeit en uiteraard patiëntvoorkeur te worden meegewogen bij het indiceren van een MRA.

Bijwerkingen

Naast de positieve effecten zijn er de mogelijke nadelige effecten bij een MRA-behandeling. Resultaten uit (gerandomiseerde) studies geven aan dat de behandeling soms kaakgewrichtsklachten in de hand kan werken en meestal op lange termijn (beperkte) verplaatsingen van gebitselementen tot gevolg heeft (Hoekema, 2004; Doff 2012; Doff 2013b). Deze bijwerkingen worden veelal niet als storend ervaren en soms niet eens door patiënten opgemerkt. Effectiviteit van een MRA-behandeling kan mogelijk worden geoptimaliseerd door de mate van voorwaartse verplaatsing van de onderkaak te maximaliseren (Hoekema, 2004). Daar staat tegenover dat de kans op (dentogene) bijwerkingen op lange termijn hierdoor mogelijk groter wordt. Lange termijn cohortstudies geven onder meer aan dat 44% van de tandverplaatsingen als ongunstig moet worden beschouwd (Almeida, 2006a). Daarbij, hoewel meestal minder uitgesproken, kan ook het gebruik van CPAP soortgelijke tandbewegingen veroorzaken ten gevolge van het neusmasker wat langdurig druk uitoefent op de voortanden (Doff, 2013b). Alvorens met een behandeling te starten dienen de mogelijke neveneffecten te worden besproken. Het is raadzaam om hierbij schriftelijk een informed consent vast te leggen.

Type MRA

Bij de beantwoording van de uitgangsvraag is de wetenschappelijke onderbouwing gebaseerd op onderzoek naar de effecten van een individueel MRA dat door een tandtechnisch laboratorium op gebitsmodellen is vervaardigd. Deze apparaten hebben een erg goede pasvorm voor een optimale retentie en het tegengaan van ongewenste

tandbewegingen. Een bijkomende gunstige eigenschap van individueel vervaardigde apparaten in dit verband is hun duurzaamheid. Meer dan de helft van de patiënten gebruikt hun MRA na vijf jaar nog steeds (Marklund, 2006). Bij het ontwerp van een MRA dient de tandarts of tandarts-specialist dan ook rekening te houden met de specifieke eisen die aan het apparaat moeten worden gesteld qua individuele omstandigheden van gebit, parodontium, tandheelkundige voorzieningen, bewegingsmogelijkheden van de onderkaak, conditie van de kaakgewrichten, afwijkende mondgewoonten (zoals bijvoorbeeld bruxisme), te verwachten ongewenste tandbewegingen en soort en dikte van de te gebruiken materialen (Almeida, 2006a; Almeida, 2006b; Hoekema, 2004; Marklund, 2006; Robertson, 2003; Rose, 2002).

De keuze voor het gebruik van monobloc of bibloc is niet eenduidig op grond van de huidige literatuurstudies te maken. Twee studies laten mogelijk een iets grotere afname in AHI zien wanneer een monobloc wordt vergeleken met een bibloc (Geoghegan, 2015; Zhou, 2012). De effecten op slaperigheid, zuurstofsaturatie, kwaliteit van leven en cognitief functioneren als gevolg van beide behandelingen zijn minder eenduidig of niet onderzocht. Daarnaast zijn de gebruikte studies van zeer lage kwaliteit. Verder zijn er praktische voordelen bij gebruik van een bibloc die winst opleveren voor de patiënt. Zo is de instelbaarheid van de voorwaartse positie van de onderkaak een gemak voor zowel patiënt als behandelaar. Hiermee kan op lange termijn de kans op bijwerkingen worden geminimaliseerd en het effect van de behandeling worden gemaximaliseerd. Ook omdat de huidige literatuur van zeer lage kwaliteit is, dient de keuze tussen een monobloc of bibloc MRA in de praktijk dan ook vooral door voorkeur van de patiënt en behandelaar te worden bepaald.

Naast MRA's bestaan er nog diverse andere soorten intraorale hulpmiddelen voor de behandeling van OSA. Veel van deze apparaten zijn echter onvoldoende effectief of onvoldoende onderzocht voor de behandeling van OSA (Barthlen, 2000; Schönhofer, 1997). Bijzondere vermelding verdient een apparaat dat de tong ter verbetering van de luchtpassage naar voren houdt (Snorex). Hiervan is de therapietrouw bijzonder slecht te noemen (Schönhofer, 1997). Op grond van de literatuur moeten bij de behandeling van OSA-patiënten intraorale hulpmiddelen die de onderkaak niet in een voorwaartse stand fixeren dan ook worden afgeraden.

Overwegingen bij edentate patiënten

Bij de keuze voor MRA-therapie bij edentate patiënten zijn er een aantal praktische overwegingen die een rol kunnen spelen. De MRA ontleent houvast aan de aanwezigheid van tanden en kiezen. Er dienen daarbij voldoende gezonde gebitselementen aanwezig te zijn. Een relatieve contra-indicatie voor een MRA-behandeling is dan ook een (pre-)edentate mondsituatie. In de Nederlandse populatie is naar schatting 35% van de personen van 20 jaar en ouder edentat (Hoekema, 2009). Er zijn een aantal onderzoeken bekend over MRA-behandeling bij edentate OSA-patiënten (Hoekema, 2009; Heidsieck, 2016). Uit deze studies blijkt dat een op tandwortelimplantaten gefixeerde MRA goed kan functioneren en onder meer een afdoende reductie van de AHI als resultaat kan hebben. Stabilisatie van een MRA op implantaten is daarbij altijd geïndiceerd in de onderkaak en in uitzonderlijke gevallen in de bovenkaak. Een MRA-behandeling kan daarmee ook worden overwogen bij edentate patiënten die in aanmerking komen voor of reeds in het bezit zijn van een implantaatgedragen gebitsprothese in de onderkaak. Hierbij moet worden opgemerkt dat een MRA-behandeling bij edentate patiënten vaak meer

tijdrovend is, mocht patiënt nog geen implantaten hebben en mogelijk een lager succes percentage kent wanneer vergeleken met een “conventionele” MRA-behandeling (Hoekema, 2009). Dit komt mogelijk door drukplekken waardoor de patiënt een lagere therapietrouw heeft dan niet-edentate patiënten. Deze therapievorm dient dan ook te worden gezien als een secundaire behandeloptie na falen van andere therapieën zoals CPAP.

Follow-up

De werkgroep is van mening dat poly(somno)grafische controle van het behandelresultaat geïndiceerd is indien de AHI voor behandeling >15 was (arbitrair afkappunt). Daarbij kan bij patiënten poly(somno)grafische controle wenselijk zijn in situaties waarbij klachten persisteren ondanks het instellen van de MRA-therapie. Ook op langere termijn kan het recidiveren of toenemen van klachten een reden zijn voor poly(somno)grafische controle. Indien een MRA aan vervanging toe is, in de regel na drie tot vijf jaar gebruik, is het niet noodzakelijk om routinematig een controle poly(somno)grafie uit te voeren. Een (forse) gewichtstoename of remissie van klachten kan een reden zijn om voorafgaand aan de vervanging van een MRA een controle poly(somno)grafie te verrichten. Na vervaardiging van een vervangende MRA verdient het wel de aanbeveling om een poly(somno)grafische controle te verrichten indien de AHI voor behandeling >15 was.

Vanwege een mogelijke kans op terugval in het behandelresultaat of onvoldoende therapietrouw, zijn periodieke controles van de behandeling noodzakelijk. Hierdoor kunnen ook ongewenste dentogene bijwerkingen tijdig worden gediagnosticeerd en de therapie eventueel worden aangepast (Almeida, 2006a; Almeida, 2006b; Rose, 2002). De Nederlandse Vereniging voor Tandheelkundige Slaapgeneeskunde raadt hierbij aan dat na het instellen van de therapie patiënten jaarlijks door een inhoudsdeskundige tandarts(-specialist) worden gezien. Op indicatie, waaronder een stabiel therapie effect en geen noemenswaardige bijwerkingen, kan dit interval na verloop van tijd worden verruimd.

In de MRA gebouwde chips zijn een goed hulpmiddel om de therapietrouw te meten. Voornamelijk ontbreekt het bewijs dat zij de therapietrouw vergroten wanneer ze worden ingebouwd tijdens de behandeling met MRA. Bovendien lijkt therapietrouw zoals gerapporteerd door de patiënt goed te correleren met de therapietrouw zoals geregistreerd door deze chips (Dieltjens, 2013). Daarbij moet worden opgemerkt dat patiënten zelf hun therapietrouw gemiddeld met een half uur per nacht overschatten (Dieltjens, 2013).

Aanbevelingen

Overweeg een individueel vervaardigd MRA als behandeling van OSA-patiënten met een AHI <30. Factoren die meespelen bij deze overweging zijn mate van overgewicht, comorbiditeit, tandheelkundige conditie en de voorkeur van de patiënt.

Voor OSA-patiënten met een AHI >30 en/of hoge BMI is CPAP eerste keus en kan een MRA als secundaire interventie worden gezien.

Gebruik voor de behandeling van OSA-patiënten **geen** andere “orale hulpmiddelen” dan een op maat gemaakte MRA.

De keuze voor monobloc of bibloc MRA kan worden bepaald naar de persoonlijke wens van patiënt en behandelaar. Qua effecten lijken deze twee MRA uitvoeringen niet substantieel te verschillen.

Laat, voordat een patiënt met OSA wordt behandeld middels een MRA, de gebitssituatie onderzoeken door een tandarts-specialist (orthodontist of MKA-chirurg) of een inhoudsdeskundige tandarts.

Controleer, indien de AHI voor behandeling >15 was, het effect na instellen van de MRA-behandeling met poly(somno)grafie. Op indicatie, waaronder een persisteren of toename van klachten of een (forse) gewichtstoename, kan bij lichte OSA of op lange termijn het herhalen van de poly(somno)grafie wenselijk zijn.

Laat de (neven)effecten en therapietrouw van een MRA-behandeling met regelmatige intervallen controleren door een tandarts-specialist of een inhoudsdeskundige tandarts.

Bij edentate OSA-patiënten met implantaten en een AHI<30 met klachten kan op indicatie en als secundaire behandeloptie een MRA-behandeling worden overwogen.

Bij het optreden van dentogene neveneffecten dient de patiënt hierover te worden geïnformeerd en adequaat actie te worden ondernomen. Deze kan bestaan uit het zo mogelijk aanpassen van een MRA of het overwegen van een behandelalternatief voor de MRA-therapie.

Literatuur

- Almeida FR, Lowe AA, Otsuka R, et al. Long-term sequellae of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea patients: Part 2. Study-model analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006a;129(2):205-13.
- Almeida FR, Lowe AA, Sung JO, et al. Long-term sequellae of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea patients: Part 1. Cephalometric analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006b;129(2):195-204.
- Arya D, Singh SV, Tripathi A, et al. A pilot study to compare patient perception of obstructive sleep apnea treatment with CPAP or appliance therapy. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 2014;112(5):1188-93.
- Barthlen GM, Brown LK, Wiland MR, et al. Comparison of three oral appliances for treatment of severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2000;1(4):299-305.
- Bartolucci ML, Bortolotti F, Raffaelli E, et al. The effectiveness of different mandibular advancement amounts in OSA patients: a systematic review and meta-regression analysis. *Sleep & Breathing*. 2016.
- Bratton DJ, Gaisl T, Schlatzer C, et al. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis.(Erratum appears in *Lancet Respir Med*. 2015;3(12):e44; PMID: 26679034). *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(11):869-78.
- Bratton DJ, Gaisl T, Wons AM, Kohler M. CPAP versus Mandibular Advancement Devices and Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;314(21):2280-2293.
- Bucca C, Carossa S, Pivetti S, et al. Edentulism and worsening of obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 1999;353(9147):121-2.
- Bucca C, Cicolin A, Brussino L, et al. Tooth loss and obstructive sleep apnoea. *Respir Res*. 2006;7:8.
- De Britto Teixeira AO, Abi-Ramia LB, et al. Treatment of obstructive sleep apnea with oral appliances. *Progress in Orthodontics*. 2013;14:10.
- Dieltjens M, Braem MJ, Vroegop AV, et al. Objectively measured versus self-reported compliance during oral appliance therapy for sleep-disordered breathing. *Chest*. 2013;144(5):1495-502. doi: 10.1378/chest.13-0613.
- Doff MH, Finnema KJ, Hoekema A, et al. Long-term oral appliance therapy in obstructive sleep apnea syndrome: a controlled study on dental side effects. *Clin Oral Investig*. 2013;17(2):475-82. doi: 10.1007/s00784-012-0737-x.

- Doff MH, Hoekema A, Wijkstra PJ, et al. Oral appliance versus continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome: a 2-year follow-up. *Sleep*. 2013;36(9):1289-96.
- Doff MH, Veldhuis SK, Hoekema A, et al. Long-term oral appliance therapy in obstructive sleep apnea syndrome: a controlled study on temporomandibular side effects. *Clin Oral Investig*. 2012;16(3):689-97. doi: 10.1007/s00784-011-0555-6.
- Geoghegan F, Ahrens A, McGrath C, et al. An evaluation of two different mandibular advancement devices on craniofacial characteristics and upper airway dimensions of Chinese adult obstructive sleep apnea patients. *Angle Orthodontist*. 2015;85(6):962-8.
- Glos M, Penzel T, Schoebel C, et al. Comparison of effects of OSA treatment by MAD and by CPAP on cardiac autonomic function during daytime. *Sleep and Breathing*. 2016;20(2):635-46.
- Grote L, Hedner J, Grunstein R, et al. Therapy with nCPAP: incomplete elimination of Sleep Related Breathing Disorder. *Eur Respir J*. 2000;16(5):921-7.
- Health Quality O. Oral appliances for obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series*. 2009;9(5):1-51.
- Heidsieck DS1, de Ruiter MH2, de Lange J2. Management of obstructive sleep apnea in edentulous patients: an overview of the literature. *Sleep Breath*. 2016;20(1):395-404. doi: 10.1007/s11325-015-1285-9.
- Hoekema A, Stegenga B, De Bont LG. Efficacy and co-morbidity of oral appliances in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea: a systematic review. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15(3):137-55.
- Hoekema A. Thesis: Oral appliance therapy in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; a clinical study on therapeutic outcomes. Department of Oral & Maxillofacial Surgery, University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands. 2007.
- Johal A, Battagel J, Hector M. Controlled, prospective trial of psychosocial function before and after mandibular advancement splint therapy. *American Journal of Orthodontics & Dentofacial Orthopedics*. 2011;139(5):581-7.
- Li W, Xiao L, Hu J. The comparison of CPAP and oral appliances in treatment of patients with OSA: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Care*. 2013;58(7):1184-95.
- Marklund M. Predictors of long-term orthodontic side effects from mandibular advancement devices in patients with snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;129(2):214-21.
- Okuno K, Sato K, Arisaka T, et al. The effect of oral appliances that advanced the mandible forward and limited mouth opening in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2014;41(7):542-54.
- Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):879-87. doi: 10.1164/rccm.201212-2223OC.
- Robertson C, Herbison P, Harkness M. Dental and occlusal changes during mandibular advancement splint therapy in sleep disordered patients. *Eur J Orthod* 2003;25(4):371-6.
- Rose EC, Staats R, Virchow C, et al. Occlusal and skeletal effects of an oral appliance in the treatment of obstructive sleep apnea. 2002;122(3):871-7.
- Schönhofer B, Stoohs RA, Rager H, et al. A new tongue advancement technique for sleep-disordered breathing: side effects and efficacy. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(2):732-8.
- Sharples LD, Clutterbuck-James AL, Glover MJ, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Sleep Medicine Reviews*. 2016;27:108-24.
- Zhou J, Liu YH. A randomised titrated crossover study comparing two oral appliances in the treatment for mild to moderate obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2012;39(12):914-22.
- Zhu Y, Long H, Jian F, et al. The effectiveness of oral appliances for obstructive sleep apnea syndrome: A meta-analysis. *Journal of Dentistry*. 2015;43(12):1394-402.
- Zou D, Lu R, Zeng J, et al. An epidemiological survey of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome among edentulous population based on modified Berlin questionnaire. *Sleep and Breathing*. 2016;20(1):413-8.

Module 5 Behandeling met positietherapie bij OSA

Uitgangsvraag

Is het toepassen van de nieuwe generatie positietrainers van meerwaarde bij behandeling van positieafhankelijke OSA (pOSA)?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Hoe verhouden de nieuwe generatie positietrainers zich tot andere behandelopties?
- Bij welke patiënten is de toepassing van een positietrainer geïndiceerd?
- Aan welke vereisten moeten nieuwe vormen van positietherapie voldoen?

Inleiding

Positietherapie is een vorm van conservatieve therapie en kan ingezet worden indien er sprake is van positieafhankelijk OSA (pOSA). Tot voor kort was voor de toepassing van positietherapie enkel de zogenoemde tennisbaltechniek beschikbaar. Bij deze passieve vorm van positietherapie, die gebruik maakt van verhindertechnieken, houden veel patiënten het echter op de lange termijn niet vol om te blijven slapen met deze manier van positietherapie (dat wil zeggen lage therapietrouw). In het verleden werd positietherapie daarom in de praktijk maar zeer beperkt toegepast.

In de afgelopen jaren is er een nieuwe generatie aan apparaten voor positietherapie beschikbaar geworden. Deze positietrainers hebben een actieve en gecontroleerde feedback en zijn breder toepasbaar binnen het behandelingspectrum van OSA.

Door de verschijning van nieuwe literatuur naar deze positietrainers, dient de rol van positietherapie binnen het behandelingspectrum te worden heroverwogen, te worden verduidelijkt en te worden gespecificeerd. Met de komst van de nieuwe generatie positietrainers wordt verwacht dat positietherapie als een relevante behandeloptie kan worden gezien, welke minder belastend is voor patiënten en welke op de lange termijn ook tot adequate resultaten kan leiden.

Het doel van deze uitgangsvraag is dan ook om de positie van de nieuwe generatie positietrainers ten opzichte van andere behandelopties bij OSA te bepalen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat is de effectiviteit van positietrainers bij patiënten met positieafhankelijke OSA op de AHI, compliance, ESS, ODI, FOSQ en het percentage slaaptijd in rugligging?

P: (welke patiëntcategorie) patiënten met positieafhankelijke OSA;
I: (welke interventie) positietrainer (zie uitleg hieronder);
C: (welke comparison) huidig/eerder hulpmiddelgebruik, Placebo, Conservatieve therapie, MRA, CPAP, chirurgie;

O: (welke uitkomstmaten) Apnea-hypopnea index (AHI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Functional outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), Oxygen Desaturation Index (ODI), compliance, percentage slaaptijd in rugligging.

Interventie

Om een gedegen vergelijking te kunnen maken is voor de literatuuranalyse literatuur meegenomen van positietrainers die voldoen aan de volgende omschrijving:

- Gecertificeerd medisch hulpmiddel
Aangezien het een medische behandeling betreft, dient het product voor positietherapie te voldoen aan de eisen zoals omschreven in de Richtlijn Medische Hulpmiddelen en moet als geheel zijn voorzien van een Medische CE-markering.
- Actieve en adaptieve therapie
Het product dat gebruikt wordt voor positietherapie dient een actieve stimulans te geven om te zorgen dat rugligging vermeden wordt. De feedback (vibratie) moet (al dan niet automatisch) instelbaar zijn naar een niveau dat voor de individuele gebruiker effectief en tegelijkertijd niet slaap-verstorend is.
- Monitoring
Omdat effectiviteit en compliance van een nieuwe behandeling gemonitord dienen te worden, is objectieve meting hiervan bij positietherapie belangrijk. Het product dat gebruikt wordt voor positietherapie moet de effectiviteit van de therapie bij kunnen houden en dat moet ook uitleesbaar zijn. In het uit te lezen rapport moet minimaal therapietrouw en therapie-effectiviteit weergegeven worden.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de AHI en compliance voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en ESS, ODI, FOSQ en het percentage slaaptijd in rugligging voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

- De werkgroep definieerde een afname in AHI van tenminste 50% als een klinisch (patiënt) relevante uitkomst.
- De werkgroep definieerde een goede compliance als ≥ 4 uur per nacht, 7 nachten per week een klinisch (patiënt) relevante uitkomst na 3 maanden bij een gebruiker.
- Voor een vermindering van slaperigheid (ESS) werd arbitrair een vermindering van 2 punten als een klinisch (patiënt) relevant verschil aangehouden.

Zoeken en selecteren (methode)

Op 23 september 2015 heeft het Zorginstituut een systematische literatuursearch gedaan. Aan de hand van de PICO in deze richtlijnmodule is de in- en exclusielijst van studies doorgenomen. Op basis van deze search werden drie studies geselecteerd. Als aanvulling op de search is een nieuwe search uitgevoerd om studies te identificeren die tussen 23 september 2015 en 17 augustus 2017 zijn gepubliceerd. De nieuwe search werd gelimiteerd tot (systematisch) reviews en (mogelijke) RCT's.

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 17 augustus 2017 met relevante zoektermen gezocht naar studies die de effectiviteit van positietherapie onderzochten. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 25 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: studies die voldoen aan de opgestelde PICO, systematische reviews, gerandomiseerde studies of vergelijkende

studies waarbij positietherapie wordt vergeleken met conservatieve therapie, MRA, CPAP of chirurgie bij pOSA, studies die tenminste een follow-up hadden van 1 week, en studies die gepubliceerd zijn in de Nederlandse, Engelse of Duitse taal. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 3 reviews en 2 mogelijke RCT's voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) bleek dat de reviews een bredere zoekstrategie hadden gehanteerd. Tevens kwamen de geïncludeerde studies die wel overeen kwamen met de huidige PICO al terug in de search van het Zorginstituut. De twee RCT's werden wel geïncludeerd. In totaal werden er vier studies definitief geselecteerd.

Daarnaast heeft de werkgroep een recent gepubliceerde studie aangeleverd die voldoet aan de zoekcriteria (de Ruiters, 2017) en is daarom meegenomen in de literatuuranalyse. Deze publicatie bevat dezelfde patiënten als een andere publicatie (Benoist, 2017), echter nu met de resultaten na 12 maanden.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In Denemarken heeft Laub (Laub, 2017) een gerandomiseerde studie uitgevoerd met twee armen bij 101 patiënten met pOSA (AHI in rugligging is tenminste twee keer zo hoog als in niet-rugligging, AHI in rugligging ≥ 10 , AHI in niet-rugligging < 10 , en slaap-gerelateerde klachten). De eerste groep (n=52) kreeg gelijk een behandeling met een positietrainer voor zes maanden, de tweede groep (n=49) kreeg de eerste twee maanden geen behandeling (controle) en werd daarna voor zes maanden behandeld met de positietrainer. Deze positietrainer (SPT) wordt gedragen om de borst, geeft feedback middels vibratie om rugligging te voorkomen, en is individueel in te stellen. Tijdens de twee en zes maanden follow-up metingen werd een polygrafie uitgevoerd waarbij de patiënten de positietrainer droegen. Na twee maanden waren er 15/52 (28,8%) uitvallers in de positietrainer-groep en 12/49 (24,5%) in de controlegroep. Er was hierin geen verschil tussen de positietrainer en de controlegroep. In de volgende vier en zes maanden gebruik van de positietrainer was er een uitval van 29/89 (32,6%), waarvan 15/89 (17%) gerelateerd was aan de behandeling.

In de multicenter RCT van Benoist (Benoist, 2017; De Ruiters, 2017) werd de positietrainer (om de borst gedragen, vibratiefeedback, individueel in te stellen) vergeleken met een mandibulair repositie-apparaat (MRA). In de studie werden patiënten met pOSA (AHI ≥ 5 en ≤ 30) en een slaaptijd in rugligging tussen de 10 en 90% geïncludeerd. Na drie maanden (Benoist, 2017) en na 12 maanden (De Ruiters, 2017) werden follow-up metingen gedaan. In totaal kregen 48 patiënten de positietrainer en 51 patiënten de MRA. De groepen waren vergelijkbaar wat betreft leeftijd, geslacht, BMI en baseline AHI. De studie van de Ruiters (2017) liet zien dat er over 12 maanden in beide groepen een vergelijkbaar aantal uitvallers waren: in de groep met de positietrainer verlieten 19 van de 48 patiënten (39,6%) de studie en in de MRA-groep 23 van de 51 (45,1%). De meeste drop-outs in de MRA-groep 15/51 (29,4%) verlieten de studie al in de eerste 3 maanden ten opzichte van 3/48 (6,4%) voor de positietrainer-groep (Benoist, 2017).

Eijsvogel (2015) onderzocht gedurende vier weken in een RCT het effect van de positietrainer (SPT: om de borst gedragen, vibratiefeedback, individueel in te stellen) en de tennibaltechniek (TBT) bij 55 patiënten met pOSA (AHI ≤ 30). Na een polysomnografie

werd gerandomiseerd en kregen in totaal 29 patiënten de positietrainer (twee uitvallers) en 26 patiënten (vijf uitvallers) de TBT. De gemiddelde leeftijd was 50,1 en 50,7 jaar en het percentage mannen was 79% en 85%, respectievelijk in de positietrainer- en TBT-groep. In de studie waren er 5/26 (19%) uitvallers in de TBT-groep en 2/29 (7%) in de positietrainer-groep, zonder significant verschil tussen de groepen.

Bignold (2011) onderzocht in een geblindeerde cross-over studie de effectiviteit van een positietrainer (om de borst gedragen, feedback middels vibratie, individueel in te stellen). Patiënten met pOSA (totale AHI ≥ 20 , AHI in rugligging tenminste twee keer zo hoog als in niet-rugligging, en AHI in niet-rugligging < 15) kregen een week de actieve behandeling of inactieve behandeling in een random volgorde, met een wash-out periode van een week. In totaal werden 16 geïncludeerd en rondden 15 deelnemers de studie af. Gemiddelde leeftijd (\pm SD) van de geïncludeerde patiënten was $58,2 \pm 13,9$ jaar. Baseline AHI was $24,1 \pm 10,5$.

Resultaten

AHI

In de RCT van Laub (2017) verbeterde de AHI significant na twee maanden behandeling met de positietrainer van een gemiddelde van $16,9 \pm 8,5$ naar $11,4 \pm 8,3$ ($p=0,001$) in de intention-to-treat (ITT) analyse ($N=52$). De controlegroep liet een niet-significante ($p=0,30$) daling zien van $19,9 \pm 9,7$ naar $17,8 \pm 10,2$ ($N=49$). Het effect verschilde significant tussen de twee groepen ($p<0,01$). De per-protocol analyse ($N=37$ in de behandelgroep en $N=37$ in de controlegroep) liet een vergelijkbaar beeld zien.

Na nog eens zes maanden, waarin de controlegroep ook de positietrainer is gaan gebruiken, daalde de AHI van $17,2 \pm 9,1$ naar $14,4 \pm 10,6$ in de ITT analyse ($N=89$, $p=0,06$). De per-protocol analyse kon gedaan worden bij 45 patiënten en daarin daalde de AHI wel significant ($p=0,03$).

In de RCT van Benoist (2017) daalde na drie maanden de AHI bij de ITT analyse ($N=99$; voor positietrainer van 13,0 (interquartile range, IQR 9,7 tot 18,5, $p<0,001$) naar 7,0 (IQR 3,8–12,8) en voor de MRA van 11,7 (9,0 tot 16,2) naar 9,1 (4,9 tot 11,7, $p<0,001$), zonder significant verschil tussen de groepen ($p=0,535$). De per-protocol analyse ($N=81$) vond soortgelijke resultaten. De AHI-afname over 12 maanden was vergelijkbaar met de afname na drie maanden (De Ruiter, 2017), met een significante afname ($p<0,001$) van 13,2 (IQR 10,2 tot 19,0) naar 7,1 (4,0 tot 10,0) voor positietrainer, en van 13,4 (IQR 8,7 tot 16,9) naar 5,0 (3,9 tot 8,9) voor MRA in de per-protocol analyse ($N=29$ in beide groepen). Ook hier was de afname van AHI gelijk tussen de twee groepen ($p>0,05$). De ITT-analyse toonde een significante daling ($P<0,001$) van -1,0 (IQR -8,8,0,0) voor positietrainer ($N=48$) en -0,0 (IQR -7,9,0,0) voor MRA ($N=51$). Er was geen verschil tussen de twee groepen ($p>0,05$). In de positietrainer-groep had 48,3% van de patiënten na drie maanden en 51,7% van de patiënten na 12 maanden een daling van tenminste 50% van de AHI. In de MRA-groep had 48,3% van de patiënten na drie maanden en 55,2% na 12 maanden een daling van tenminste 50% van de AHI. De groepen verschilden niet van elkaar.

In de RCT van Eijsvogel (2015) daalde de gemiddelde AHI significant van $13,1 \pm 9,1$ naar 5,8 (range 0,2-23,1) voor de TBT en van $11,4 \pm 4,9$ naar 3,9 (range 0,4-30,8) voor de positietrainer, zonder een significant verschil tussen de groepen ($p>0,05$). Behandelrespons - gedefinieerd als een afname in AHI van tenminste 50% - was 55% voor

de positietrainer-groep en 50% voor de TBT-groep (niet significant verschillend). De behandeling was succesvol (gedefinieerd als AHI<5) in 68% van de patiënten die de positietrainer gebruikten tegenover 42,9% voor de TBT (p=0,087).

In de crossover-studie van Bignold (2011) daalde de AHI tijdens de actieve interventieperiode met 45% (baseline AHI was 24,1±10,5) en dit was significant verschillend ten opzichte van de inactieve periode (p=0,003). Het aantal patiënten dat een AHI<15 bereikte, verschilde echter niet tussen de actieve en inactieve interventieperiode (actieve: 10/15; inactieve 9/15).

ESS

De studie van Laub (2017) liet na twee maanden een niet-significante daling van de ESS zien in de positietrainer-groep (n=52) van gemiddeld 10,9±4,0 naar 9,1±4,0. De ESS in de controlegroep (n=49) bleef gelijk (baseline 10,8±4,2; follow-up 10,8±4,1). De verschillen tussen de groepen waren ook niet significant (ITT-analyse p=0,075; per-protocol analyse p=0,06). Na zes maanden was er wel een significante daling te zien in zowel de ITT (n=89) als de per-protocol analyse (n=45) (ITT daling van 10,8±4,1 naar 8,8±3,5).

Benoist (2017) vond een significante verbetering van de ESS na drie maanden in de MRA-groep (afname van 8,1±5,4 naar 6,0±4,6), maar niet in de groep met de positietrainer (afname van 8,5±5,3 naar 8,1±4,8). De ESS-score na drie maanden verschilde significant tussen de groepen (p=0,035). Er was geen ITT-analyse uitgevoerd voor de ESS. Na 12 maanden vond de Ruiters (2017) in de per-protocol analyse een verschil van -2,0 (IQR -6,0 tot 0,0) ten opzichte van baseline voor de positietrainer (N=29; afname van 9,0 (3,5 tot 12,8) naar 7,0 (3,5 tot 10,0)), waar de MRA (N=28) ten opzichte van baseline na 12 maanden een mediaan verschil had van -1,0 (-2,5 tot 1,0) (afname van 6,0 (4,0 tot 10,8) naar 4,0 (2,0 tot 8,0)). Beide dalingen waren niet significant en ook niet significant verschillend van elkaar (p>0,05). De ITT-analyse toonde ook geen daling in ESS voor beide groepen aan voor MRA (N=51) zonder verschillen tussen de groepen (p>0,05).

In de RCT van Eijsvogel (2015) werd na vier weken positietrainer of TBT geen verbetering in de ESS gevonden (van 6,4±3,4 naar 6,0±3,6 voor positietrainer en 7,3±4,2 naar 7,8±4,3 voor TBT). De twee behandelgroepen waren daarin gelijk (p=0,393).

ODI

In de RCT van Benoist (2017) verbeterde de ODI na drie maanden gebruik in zowel de positietrainer-groep (van 11,6±5,8 naar 7,5±6,6) als in de MRA-groep (van 10,4±6,0 naar 7,3±5,4). De verbetering verschilde niet tussen de twee behandelgroepen (p=0,689). Er was geen ITT-analyse uitgevoerd voor de ODI. Over een periode van 12 maanden was in de per-protocol analyse een significante daling gevonden in ODI voor de positietrainer van 9,0 (7,0 tot 15,5) op baseline naar 6,0 (3,0 tot 8,0) na 12 maanden, p<0,001). Voor de MRA was de daling niet significant (van 10,0 (6,5 tot 14,0) naar 7,0 (3,0 tot 10,5)) (N=29 voor positietrainer en N=29 voor MRA). Er was geen verschil tussen de groepen, p>0,05 (De Ruiters, 2017). De ITT-analyse toonde een significante verbetering voor positietrainer (Δ -0,5 (-5,0,0,0), P<0,001). De verbetering voor de MRA was niet significant (Δ -0,0 (-3,0,0,0)) (N=48 voor SPT en N=51 voor MRA) en de twee behandelgroepen verschilden niet van elkaar (p>0,05).

In de RCT van Eijsvogel (2015) was een verbetering van ODI te zien in zowel de positietrainer als TBT-groep van $9,9 \pm 5,0$ naar $4,4$ (range $0,5$ tot $33,8$), $p < 0,05$ en $10,9 \pm 7,7$ naar $5,4$ (range $0,4$ tot $15,1$), $p < 0,01$ respectievelijk. Het effect verschilde niet tussen de twee behandelgroepen ($p > 0,05$).

Bignold (2011) vond een afname in de 4%-ODI tijdens de actieve behandelperiode (baseline $5,5 \pm 0,3$; actieve behandeling: $3,4 \pm 0,2$, $p = 0,014$).

FOSQ

In de RCT van Benoist (2017) toonde beiden groepen geen significante verbetering in de FOSQ na drie maanden (positietrainer verschil $0,3 \pm 2,9$, $p = 0,59$; van $15,2 \pm 3,8$ op baseline naar $15,3 \pm 4,2$), MRA verschil $-0,5 \pm 2,3$, $p = 0,81$; van $15,5 \pm 3,5$ op baseline naar $15,2 \pm 3,7$). Er was geen ITT-analyse uitgevoerd voor de FOSQ. Na twaalf maanden behandeling was in beide groepen geen ander effect op de FOSQ in de per-protocol analyse (positietrainer met $N = 29$ een verschil van $0,0$ ($-0,9$ tot $0,9$), MRA met $N = 28$ een verschil van $0,0$ ($-2,4$ tot $0,9$) (De Ruiter, 2017). De groepen verschilden niet van elkaar ($p > 0,05$). De ITT-analyse toonde geen effect op de FOSQ zonder verschil tussen groepen ($p > 0,05$) (positietrainer met $N = 48$ een verschil van $0,0$ ($0,0,0,0$), MRA met $N = 51$ een verschil van $0,0$ ($0,0,0,0$)).

Percentage slaaptijd in rugligging

Laub (2017) zag een afname van het percentage slaaptijd in rugligging na twee maanden van een gemiddelde van $47,1 \pm 21,9\%$ naar $17,3 \pm 17,5\%$ in vergelijking met de controlegroep waar het percentage rugligging van $48 \pm 38,7\%$ naar $38,7 \pm 20,8\%$ ging volgens de per-protocol analyse ($N = 37$ voor zowel positietrainer als controlegroep). De ITT-analyse ($N = 52$ voor positietrainer en $N = 49$ voor controle) liet na twee maanden een daling zien van $46,0 \pm 21,6\%$ naar $24,7\% \pm 21,9\%$ in de positietrainer-groep en van $37,7 \pm 15,5\%$ naar $34,3 \pm 20,5\%$ in de controlegroep. De groepen waren hierin significant verschillend met een per-protocol analyse ($p < 0,0001$) en ITT-analyse ($p = 0,0004$). Na zes maanden was het percentage rugligging in de patiënten die de studie opgevolgd hadden (per-protocol analyse, $N = 45$) van $41,2 \pm 21,1\%$ op baseline naar $17,4 \pm 17,4\%$ gedaald. De ITT-analyse ($N = 89$) gebruikt de baseline data voor missende data en toonde daarmee nog steeds een significant effect zien van $43 \pm 21,5\%$ naar $30,9 \pm 24,0$ ($p = 0,0005$).

Benoist (2017) vond dat in de MRA-groep het percentage rugligging over drie maanden nagenoeg gelijk bleef (verschil $-1,0\%$ ($-9,8$, $8,0$), terwijl het percentage in de groep met de positietrainer significant afnam (verschil $-31,0\%$ ($-41,0$, $-16,0$)). Deze afname was significant verschillend tussen de positietrainer en de MRA ($p < 0,001$). Ook over 12 maanden was een vergelijkbaar verschil tussen de twee groepen te zien: in de positietrainer-groep daalde het percentage rugligging in de per-protocol analyse significant ($p < 0,001$) met $-33,0\%$ ($-41,0$ tot $-14,5$), $N = 29$ en in de MRA-groep steeg het percentage rugligging licht met $3,0\%$ ($-7,0$ tot $18,5$), $N = 29$ met een significant verschil tussen beiden groepen $p < 0,001$ (De Ruiter, 2017). De ITT-analyse toonde een significante daling van $-8,0\%$ ($-38,8$ tot $0,0$), $N = 48$ voor positietrainer en geen daling van $0,0$ ($0,0$ tot $6,0$), $N = 51$ voor MRA. Dat is een significant verschil tussen de groepen ($P < 0,001$).

In de RCT van Eijsvogel (2015) was de rugligging afgenomen bij positietrainer van $27,9\%$ ($10,3$ tot $77,6$) naar $0,0\%$ ($0,0$ tot $67,6$), $p < 0,001$ en bij TBT van $31,1\%$ ($10,7$ tot $73,7$) naar $0,0\%$ ($0,0$ tot $38,9$), $p < 0,001$. De groepen verschilden niet ($p > 0,05$). De mediane tijd

gespendeerd in rugligging bij zowel positietrainer en TBT is afgenomen met 100% (IQR positietrainer: 97-100; IQR TBT: 64-100; $p=0,197$).

De crossover studie van Bignold (2011) vond een significante afname ($p<0,001$) van het percentage slaaptijd in rugligging tijdens de actieve behandelperiode vergeleken met de tussenliggende nachten of inactieve behandelperioden (baseline: $36,4\pm 20,6$).

Therapietrouw

De studie van Laub (2017) liet zien dat na twee maanden de therapietrouw van de positietrainer met >4 uur gebruik het geval was voor $75,5\pm 21,2\%$ van de nachten. Na zes maanden was het gebruik van >4 uur gemiddeld het geval voor $83,3\pm 16,0\%$ van alle nachten.

In de RCT van Benoist (2017) was gedurende drie maanden de therapietrouw (≥ 4 uur/nacht gedurende ≥ 5 nachten per week) in de per protocol analyse ($N=81$) voor de positietrainer $89,3\pm 22,4\%$ en voor de MRA $81,3\pm 30,0\%$. De compliance verschilde niet tussen de twee behandelgroepen ($p=0,208$). De ITT analyse ($N=99$) liet een compliance van $88,4\%$ zien voor positietrainer en voor de MRA $60,5\%$ (p niet gerapporteerd). Na 12 maanden was de compliance voor de positietrainer $82,0\%$ ($47,0$ tot $90,5$) en voor de MRA $79,8\%$ ($59,7$ tot $97,4$) voor >4 uur/nacht gedurende 7 dagen per week in de per protocol analyse ($N=29$ voor positietrainer en $N=28$ voor MRA) (De Ruiter, 2017). De groepen verschilden niet van elkaar, $p=0,314$. De ITT toonde dat de compliance voor positietrainer $57,4\pm 34,6\%$ was met $N=48$ en voor MRA $47,8\pm 40,9$ met $N=51$. De verschillen waren niet significant ($p=0,208$).

In de vergelijking tussen het gebruik van de positietrainer en de TBT vond Eijsvogel (2015) een significant betere therapietrouw (gebruik van ≥ 4 uur/nacht, 5 dagen per week) bij de positietrainer (76% van de patiënten) in vergelijking met de TBT (42% van de patiënten) ($p=0,01$). Door de betere compliance was ook de mean disease alleviation (MDA, maat voor het daadwerkelijke effect van de behandeling in de praktijk, uit te rekenen door de objectieve therapietrouw te vermenigvuldigen met het objectief gemeten effect van de behandeling op de AHI), ondanks de gelijke afname in AHI, beter in de positietrainer - groep (70,5%) dan in de TBT-groep (48,6%, $p=0,005$).

In de cross-over RCT van Bignold (2011) werd de positietrainer gedragen in 81% van alle actieve behandelperioden, 91% van de tussenliggende nachten en in 83% van de inactieve behandelperioden.

Bewijskracht van de literatuur

De GRADE methodologie is toegepast op de studies die aan de PICO voldoen, namelijk Eijsvogel, 2015; Laub, 2017; Benoist, 2017; De Ruiter, 2017. Na analyse blijkt een totale GRADE score: Laag. Deze score is tot stand gekomen op basis van de initiële score van 4 punten (alle studies zijn RCT's), met 2 punten aftrek voor kwaliteit. De aftrek is hier toegewezen door het ontbreken van blinding van patiënten. Overige methodologische aandachtspunten (ontoereikende data, incomplete rapportage, subjectieve uitkomstmaten) zijn als voldoende bestempeld, en waren geen aanleiding tot aftrek. Verder is de hoge mate van consistentie van de resultaten tussen de studies de reden voor het hanteren van een nulscore op het onderdeel consistentie; resultaten voor zowel de AHI, het percentage rugligging, als de therapietrouw zijn zeer consistent. Voor directheid

van de resultaten is ook geen aftrek berekend. De positieafhankelijke OSA-patiënten zijn namelijk zorgvuldig geselecteerd voor iedere studie zodat deze aansluit bij de populatie die doorgaans routinematig zal worden geselecteerd in de klinische praktijk. Samen met de relevante uitkomstmaten maakt dat de PICO-resultaten direct generaliseerbaar zijn. Tenslotte is voor het onderdeel effect size een nulscore gehanteerd, aangezien geen analyses voor OR/RR/HR worden gerapporteerd in de studies en dit onderdeel niet geëvalueerd kon worden.

Voor de afzonderlijke uitkomstmaten heeft de GRADE-analyse het volgende resultaat: De bewijskracht voor de uitkomstmaat AHI is met één niveau verlaagd gezien Laub (2017) de patiënten niet opeenvolgend in de studie heeft geïncludeerd (kwaliteit).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat compliance is met één niveau verlaagd gezien Laub (2017) de patiënten niet opeenvolgend in de studie heeft geïncludeerd (kwaliteit).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat slaperigheid overdag (ESS) is met één niveau verlaagd gezien Laub (2017) de patiënten niet opeenvolgend in de studie heeft geïncludeerd (kwaliteit).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat zuurstofdesaturatieindex (ODI) is met één niveau verlaagd gezien Laub (2017) de patiënten niet opeenvolgend in de studie heeft geïncludeerd (kwaliteit).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven (FOSQ) is met één niveau verlaagd gezien consistentie van resultaten niet kon worden bepaald met enkel één studie die voldoet aan het PICO (inconsistentie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat percentage slaaptijd in rugligging is met één niveau verlaagd gezien Laub (2017) de patiënten niet opeenvolgend in de studie heeft geïncludeerd (kwaliteit).

Conclusies

AHI

Laag GRADE	<p>Een positietrainer die om de borst wordt gedragen, feedback geeft middels vibratie en die individueel in te stellen is, lijkt de AHI te verbeteren bij patiënten met pOSA en een AHI tussen de 5 en 30 ten opzichte van een inactieve controle.</p> <p>Het effect van de positietrainer is vergelijkbaar met dat van een MRA en de tennisbaltherapie (TBT) bij patiënten met pOSA en een AHI tussen de 5 tot 30.</p> <p><i>Bronnen (Laub, 2017; Bignold, 2011; Benoist, 2017; De Ruiter, 2017; Eijsvogel, 2015)</i></p>
-------------------	--

ESS

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of behandeling met een positietrainer (om de borst gedragen, feedback middels vibratie en individueel in te stellen) de ESS-score (slaperigheid overdag) verbetert bij patiënten met pOSA en een AHI tussen de 5 en 30.</p> <p>Het is onduidelijk of de positietrainer een ander effect heeft op de ESS-score dan een MRA bij patiënten met pOSA en een AHI tussen de 5 en 30.</p> <p><i>Bronnen (Laub, 2017; Eijsvogel, 2015; Benoist, 2017; De Ruiter, 2017)</i></p>
------------------------	--

FOSQ

Zeer laag GRADE	<p>Behandeling met een positietrainer (om de borst gedragen, feedback middels vibratie en individueel in te stellen) lijkt geen effect te hebben op de FOSQ-score (slaap-gerelateerde kwaliteit van leven) bij patiënten met pOSA en een AHI tussen de 5 en 30.</p> <p>Hierin lijken de positietrainer en de MRA vergelijkbaar.</p> <p><i>Bronnen (Benoist, 2017; De Ruiter, 2017)</i></p>
------------------------	--

ODI

Laag GRADE	<p>Behandeling met een positietrainer (om de borst gedragen, feedback middels vibratie en individueel in te stellen) lijkt de ODI enigszins te verbeteren bij patiënten met pOSA en een AHI tussen de 5 en 30.</p> <p>Het effect van de positietrainer is vergelijkbaar met dat van een MRA en de TBT bij patiënten met pOSA en een AHI tussen de 5 en 30.</p> <p><i>Bronnen (Bignold, 2011; Eijsvogel, 2015; Benoist, 2017; De Ruiter, 2017)</i></p>
-------------------	---

Percentage slaaptijd in rugligging

Redelijk GRADE	<p>Behandeling met een positietrainer (om de borst gedragen, feedback middels vibratie en individueel in te stellen) vermindert het percentage slaaptijd in rugligging bij patiënten met pOSA en een AHI tussen de 5 en 30.</p> <p>Het effect op rugligging van de positietrainer is vergelijkbaar met TBT bij patiënten met pOSA en een AHI tussen de 5 en 30.</p> <p><i>Bronnen (Laub, 2017; Bignold, 2011; Benoist, 2017; De Ruiter, 2017; Eijsvogel, 2015)</i></p>
-----------------------	--

Therapietrouw

Redelijk GRADE	<p>Therapietrouw (gebruik van >4 uur per nacht) van de positietrainer (om de borst gedragen, feedback middels vibratie en individueel in te stellen) ligt tussen de 75% en 81% bij patiënten met pOSA en een AHI tussen de 5 en 30.</p>
-----------------------	--

	De therapietrouw van de positietrainer is vergelijkbaar met dat van een MRA, en beter dan TBT bij patiënten met pOSA en een AHI tussen de 5 en 30.
--	--

Bronnen (Laub, 2017; Bignold, 2011; Benoist, 2017; De Ruiter, 2017; Eijsvogel, 2015)

Overwegingen

Nota bene: In deze richtlijn is gekozen voor OSA in plaats van OSAS conform de recente internationale literatuur. In deze module is gekozen voor AHI als primaire uitkomstmaat omdat de literatuur tot op heden AHI hanteert als de belangrijkste parameter. Het doel van behandeling is het reduceren van aan OSA gerelateerde symptomen en comorbiditeit. De AHI kan, ondanks de intrinsieke beperkingen als predictor van de ernst van OSA, worden gebruikt om de fysiologische effecten van de behandeling te beoordelen. Zie ook de module "Het concept OSA".

Hoe verhoudt positietrainer zich tot andere behandelopties op basis van de huidige literatuur?

Het huidige onderzoek is gedaan met een specifieke vorm van een positietrainer. De belangrijkste eigenschappen van deze trainer is dat deze om de borst wordt gedragen, feedback geeft middels vibratie en individueel in te stellen is. Andere vormen van slaapospositietherapie zijn niet of nauwelijks onderzocht.

De hierboven beschreven studies laten zien dat een positietrainer de ziektelast van OSA kan verbeteren. Deze resultaten worden ondersteund door niet-vergelijkende, observationele studies die de effectiviteit van positietherapie hebben geëvalueerd (Van Maanen, 2014; Van Maanen, 2013; Levendowski, 2014; Bignold, 2011). Omdat de bewijskracht van observationele studies lager is, zijn de resultaten van deze studies niet verder uitgewerkt. Tevens is het effect van een positietrainer vergelijkbaar met dat van een MRA.

Er zijn momenteel geen gepubliceerde studies bekend die een vergelijking maken tussen positietraining en CPAP, en positietraining en chirurgische ingrepen.

De mean disease alleviation (MDA) verschilde niet tussen de positietrainer (36,1±37,7%) en de MRA (34,7±35,4) na drie maanden (Benoist, 2017). Vergeleken met de TBT lijkt de positietrainer een betere MDA te hebben (70,5% voor de positietrainer en 48,6% voor de TBT, p=0,005) (Eijsvogel, 2012). Laub (2017) vond een MDA van 32,1% voor positietrainer.

Bij welke patiënten is de toepassing van positietherapie geïndiceerd?

Bij nieuwe behandelingen is vaak nog niet duidelijk voor welke doelgroep deze geschikt is. Voor de positietrainer wordt een duidelijke indicatiestelling gedefinieerd die hieronder wordt uitgelicht, ook wel gerefereerd als PASS:

- Positional: Gedefinieerd als een AHI >2x zo hoog in rugligging in vergelijking met andere houdingen.
- AHI non-supine: het is aan te raden patiënten te selecteren met een AHI in zijligging van ≤10 voor een optimaal behandelingseffect (dan zal de AHI ook vrijwel altijd zakken naar onder de 10). (Van Maanen, 2013 en 2014; Eijsvogel, 2015; Dieltjens, 2015).

- Severity: De positietrainer is bedoeld voor patiënten met pOSA en een AHI ≥ 5 tot < 30 .
- Supine sleeping time: Daarbij is het belangrijk dat patiënten tussen de 10 en 90% van de tijd in rughouding liggen (onder de 10% is behandeling niet van grote meerwaarde, boven de 90% zijn vaak problematische zijslapers).

De werkgroep is van mening dat ook bij patiënten met een AHI > 30 in combinatie met een AHI < 5 in niet-rugligging proefbehandeling met een positietrainer zinvol kan zijn. Bij patiënten met een AHI > 30 kan behandeling met een positietrainer onderdeel zijn van combinatietherapie, bijvoorbeeld met MRA ([link naar Combinatietherapie](#)).

Proefperiode

Om de therapietrouw te bevorderen strekt het tot de aanbeveling de eerste 6 weken de patiënt met een positietrainer intensief te begeleiden. De begeleiding en de evaluatie van het effect van de behandeling dienen te gebeuren door of onder verantwoordelijkheid van de behandelend arts. De proefperiode wordt afgesloten met een controleconsult bij de voorschrijvend behandelaar. Deze zal tussen een en drie maanden plaatsvinden. Hierbij wordt geëvalueerd of de positietrainer voldoende gebruikt wordt, en of er sprake is van voldoende effect van de therapie (subjectieve verbetering van symptomen en afname van het percentage rugligging).

Bijwerkingen en veiligheid

Een belangrijk aspect van positietherapie is dat het een veilige, laagdrempelige en omkeerbare therapie is. De studie van Benoist (2017) toonde dat er 26,8% (n=26) adverse events waren voor MRA (pijn of gevoelige tanden, droge mond, occlusieproblemen), en 13,4% (n=13) voor de positietrainer (verstoorde slaap of wakker worden van de partner door de vibro-tactile feedback, ongemak). Aanhoudend snurken kwam bij 22,7% van de patiënten voor (25% voor de positietrainer, 20% voor de MRA); aanhoudende vermoeidheid bij 21,6% (21% voor de positietrainer, 22% voor de MRA), andere slaapstoornissen bij 5,2% (6% bij positietrainer, 4% bij MRA), en schouder/gewrichtsklachten bij 3,1% (6% bij positietrainer). Na 12 maanden rapporteerde De Ruiters (2017) bij 69,0% van de patiënten klachten als snurken (38%) en vermoeidheid (19%) in de positietrainer-groep en bij 96,6% (n=28) van patiënten in de MRA-groep (snurken 20%, vermoeidheid 18%). De device-gerelateerde klachten waren significant hoger in de MRA-groep dan in de positietrainer-groep (57% voor MRA versus 22% voor de positietrainer; $p < 0,001$). Echter, meer patiënten stopten met de positietraining door adverse events vergeleken met de MRA-groep.

Eijsvogel (2015) bestudeerde de vraag of patiënten hun therapie wilden voortzetten na de studie. Deze werd na één maand gebruik voor de positietrainergroep met 65,4% (17/26) en voor de TBT groep met 47,6% (10/21) positief beantwoord.

In zijn studie laat Laub (2017) zien dat na zes maanden de motivatie van patiënten om door te gaan met de therapie $8,2 \pm 2,0$ was op een schaal van 0-10. Op de vraag of patiënten dachten dat de positietrainer hun slaapproblemen had verbeterd, was de gemiddelde score $7,1 \pm 2,9$ op een schaal van 0-10.

Nieuwe vormen van positietherapie die voldoen aan de omschrijving zoals besproken in de PICO (medisch hulpmiddel, op de borst gedragen, actieve therapie, individueel

instelbaar en monitoring), komen overeen met de positietherapie waarvoor in dit document de literatuuranalyse is uitgevoerd. Derhalve hoeven deze therapieën niet uitgebreid opnieuw geanalyseerd te worden door de OSA-richtlijncommissie. Andere positietrainers zouden werkzaam zijn, echter over andere positietrainers dan bovengenoemd is vooralsnog geen of onvoldoende literatuur.

Aanbeveling

Overweeg behandeling met een positietrainer die om de borst wordt gedragen, feedback geeft middels vibratie en die individueel instelbaar is voor de OSA-patiënt, indien aan **alle** van de volgende aspecten voldaan wordt:

- AHI in rugligging >2x zo groot is in vergelijking met de AHI in niet-rugligging;
- de totale AHI tussen 5 en 30/h is;
- AHI in zijligging <10/h is;
- het percentage rugligging tussen de 10 en 90% van de totale slaaptijd is;
- er OSA gerelateerde klachten zijn.

Staaak de behandeling indien na drie maanden onvoldoende verbetering van symptomen en onvoldoende afname van het percentage in rugligging wordt bewerkstelligd.

Bij positieafhankelijke OSA-patiënten met een totale AHI>30 in combinatie met een AHI<5 in niet-rugligging kan een proefbehandeling met een positietrainer overwogen worden.

Bij patiënten met een AHI>30 en minder uitgesproken positieafhankelijkheid kan behandeling met een positietrainer onderdeel zijn van combinatietherapie.

Literatuur

- Benoist LBL, de Ruiter MHT, de Lange J, et al. A randomized, controlled trial of positional therapy versus oral appliance therapy for position-dependent sleep apnea. *Sleep Med.* 2017;34:109-117.
- Bignold JJ, Deans-Costi G, Godsworthy MR, et al. Poor long-term patient compliance with the tennis ball technique for treating positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2009;5:428-30.
- Bignold JJ, Mercer JD, Antic NA, et al. Accurate position monitoring and improved supine-dependent obstructive sleep apnea with a new position recording and supine avoidance device. *J Clin Sleep Med.* 2011;7(4):376–383.
- De Ruiter MHT*, Benoist LBL*, de Vries N, de Lange J. Durability of treatment effects of the Sleep Position Trainer versus oral appliance therapy in positional OSA: 12-month follow-up of a randomized controlled trial. Accepted for publication in *Sleep and Breathing*.
- Eijsvogel MM, Ubbink R, Dekker J, et al. Sleep position trainer versus tennis ball technique in positional obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(2):139–147.
- Levendowski DJ, Seagraves S, Popovic D, et al. Assessment of a neck-based treatment monitoring device for positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(8):863-871.
- van Maanen JP, Meester KA, Dun LN, et al. The sleep position trainer: a new treatment for positional obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath.* 2013;17(2):771–779.
- van Maanen JP, de Vries N. Long-term effectiveness and compliance of positional therapy with the sleep position trainer in the treatment of positional obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2014;37(7):1209–1215.
- Oksenberg A, Silverberg D, Offenbach D, et al. Positional Therapy for Obstructive Sleep Apnea Patients: A 6-Month Follow-Up Study. *The Laryngoscope.* 2006;116(11):1995-2000.
- Laub RR, Tønnesen P, Jennum PJ. A Sleep Position Trainer for Positional Sleep Apnoea: A Randomized, Controlled Trial. *J Sleep Res.* 2017. epub ahead.
- Wenzel S, Smith E, Leiacker R, et al. Efficacy and longterm compliance of the vest preventing the supine position in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngo-rhino-otologie.* 2007;86(8): 579-583.

Module 6 KNO-chirurgische behandelingen bij OSA

Uitgangsvraag

Wat is de positie van oropharyngeale en/of hypopharyngeale operatietechnieken als behandeling van licht, matig en ernstig OSA?

De volgende technieken worden in deze module behandeld:

- uvulopalatopharyngoplastiek (UPPP);
- nieuwe palatumtechnieken (laterale pharyngoplastiek, expansion sphincter pharyngoplastiek, en repositie pharyngoplastiek);
- tongvolumereducerende chirurgie (Transoral robotic surgery (TORS), coblation endoscopic lingual lightening (CELL), submucosal minimally invasive lingual excision (SMILE));
- tongbeenpositieveranderende chirurgie (hyoidthyroidpexie);
- verstijvingsprocedures met radiofrequente thermotherapie van de tongbasis (RFTB) of het palatum.

De in de vorige richtlijn beschreven midline glossectomie, het Repose systeem, de hyoepiglottoplastiek en de genioglossal advancement komen in deze richtlijn niet meer aan de orde aangezien deze in de praktijk nauwelijks (meer) toegepast worden.

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Bij welke patiënten is de toepassing van oropharyngeale en/of hypopharyngeale operatietechnieken geïndiceerd?
- Hoe verhouden nieuwe oropharyngeale en/of hypopharyngeale operatietechnieken zich tot andere behandelopties?

Inleiding

Bij patiënten met OSA kan chirurgie als behandeling worden overwogen. Meerdere technieken op zowel oropharyngeaal als hypopharyngeaal niveau zijn bekend. Sinds de richtlijn OSAS uit 2009 zijn veel publicaties verschenen over verschillende technieken. Het is op dit moment niet duidelijk welke technieken effectief zijn. Middels een literatuursearch moet hier meer duidelijkheid over komen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat is de effectiviteit van oropharyngeale en/of hypopharyngeale operatietechnieken bij patiënten met licht, matig, en ernstig OSA op AHI, Sher-criteria, ESS, FOSQ, ODI vergeleken met preoperatieve waarden?

P: (welke patiëntcategorie)	patiënten met licht, matig ernstig en ernstig OSA;
I: (welke interventie)	oropharyngeale en hypopharyngeale operatietechnieken;
C: (welke comparison)	pre-operatieve waarden of andere chirurgische ingrepen (indien beschikbaar);

O: (welke uitkomstmaten) apneu-hypopneu index (AHI), Sher criteria, Epworth Sleepiness Scale (ESS), Functional outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), Oxygen Desaturation Index (ODI), complicaties.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de AHI voor de besluitvorming een kritieke uitkomstmaat; en slaperigheid (ESS), Sher criteria, kwaliteit van leven (Functional outcomes of Sleep Questionnaire, FOSQ), zuurstofsaturatie (Oxygen Desaturation Index, ODI) en complicaties voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde een afname van 50% tot een AHI van <20 als een klinisch (patiënt) relevant verschil. Dit op basis van de wereldwijd erkende norm voor chirurgisch succes volgens de Sher criteria (Sher, 1997). Chirurgische genezing werd gedefinieerd als een AHI<5/uur. Voor een vermindering van slaperigheid (ESS) werd arbitrair een vermindering van 2 punten als een klinisch (patiënt) relevant verschil aangehouden.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerd klinisch onderzoek, en andersoortig onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 190 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: volwassen patiënten met OSA, tenminste 10 deelnemers in de studie, RCT's, prospectief en retrospectief onderzoek. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 13 mogelijke reviews en 37 originele studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens 4 reviews en 26 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 9 reviews en 11 studies definitief geselecteerd. Daarnaast werd een nog niet gepubliceerde systematische review door de werkgroep aangedragen die werd meegenomen in de literatuuranalyse.

Een twintigtal onderzoeken is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Uvulopalatopharyngoplastiek (UPPP)

Beschrijving studies

Om het mogelijke effect van UPPP te beoordelen, werden twee reviews en drie observationele studies geïnccludeerd.

Het systematische review van Stuck (Stuck, unpublished data) includeerde studies tot 2016 over het behandelingseffect en bijwerkingen van UPPP met en zonder tonsillectomie bij patiënten met OSA. Op grond hiervan waren 92 artikelen geselecteerd. Uiteindelijk waren er vier onafhankelijke, gerandomiseerde cohorten, waarvan er twee geschikt waren voor een meta-analyse naar het effect van UPPP op de geselecteerde uitkomstmaten (AHI en ESS). In deze studies werd alleen een vergelijking uitgevoerd met controlepatiënten

zonder behandeling en niet met andere behandelingen. Er werd geen informatie gegeven over de inclusiewaarden voor AHI van de betreffende studies.

Caples (2010) voerde een brede search uit naar chirurgische behandelingen voor OSA. In totaal werden er 79 studies gevonden, waarvan 15 studies naar het effect van UPPP. Twee studies waren gerandomiseerde klinische studies (RCT's): een vergeleek UPPP met MRA (Walker-Engstrom, 2000), de andere studie vergeleek UPPP met laterale pharyngoplastiek (Cahali, 2004, zie paragraaf Nieuwe palatumtechnieken). De overige studies waren prospectieve en retrospectieve observationele studies. De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 44 jaar, het merendeel was man (92%) en de gemiddelde baseline AHI was 40,3. De follow-up tijd van de studies varieerde tussen de drie maanden en een jaar. Er werden verschillende methodes gebruikt om potentiële kandidaten te selecteren, inclusief endoscopie, cephalometry en CT-scans. De studies zijn gelimiteerd wat betreft onderzoeksopzet en kregen daarom een zeer lage bewijskracht. De RCT die MRA met UPPP vergeleek, includeerde 95 mannelijke OSA patiënten (AI>5). Na een jaar werd bij 37 patiënten uit de MRA-groep en 43 patiënten uit de UPPP-groep kwaliteit van leven gemeten (Walker-Engstrom, 2000).

Choi (2011) includeerde 41 mannelijke OSA-patiënten (gemiddelde leeftijd 40,1±7,3 jaar) die een single-staged gemodificeerde UPPP met neuschirurgie ondergingen. Patiënten werden geselecteerd als er anatomische nasale problemen waren (gezien met een nasale endoscopie en imaging) en wanneer zij therapie met CPAP of MRA weigerden. Patiënten werden geexclueerd wanneer zij onder andere een BMI boven de 40 kg/m² en een geschiedenis van OSA-chirurgie hadden. Bij de patiënten werd voor en drie maanden na de operatie de AHI en de ESS gemeten. Baseline AHI was 45,9±23,4.

Baker (2016) onderzocht door middel van een retrospectieve database-analyse de complicaties na UPPP in de Verenigde Staten. Er werd gekeken naar drie groepen: UPPP, UPPP en neusholtechirurgie, en UPPP en tongbasischirurgie. De groep UPPP+tongbasischirurgie was iets ouder dan de UPPP-groep (47±11 versus 44±11).

Karatayli-Ozgursoy (2012) onderzocht in een prospectieve studie 20 OSA-patiënten die tongbeensuspensie (hyoid suspension) met UPPP ondergingen. Alle patiënten hadden voorheen CPAP aangeboden gekregen, maar zij weigerden deze te gebruiken of hadden een lage therapietrouw. Gemiddelde leeftijd was 42,1 jaar (range 15 tot 52 jaar) en 90% was man. Preoperatieve AHI varieerde tussen de 11 en 84. Alle patiënten werden gecategoriseerd als Friedman stage I. Na gemiddeld 6,3 maanden (range 5 tot 8 maanden) kregen de patiënten opnieuw een PSG.

Resultaten

AHI

De review van Stuck (unpublished data) includeerde drie gerandomiseerde klinische studies (Wilhelmsson, 1999; Sommer, 2016; Browaldh 2013) naar het effect van UPPP op AHI voor en na de ingreep. In deze studies ondergingen respectievelijk 43 (van 84), 32 (van 65) en 23 patiënten een UPPP, vrijwel allen mannen. De gemiddelde leeftijd was 51 (49,1 tot 52,9); 41,5±11,5 en 36,6±12,5 en er was een follow-up tussen de 3 tot 12 maanden. Bundelen van de data liet een significante reductie zien van de AHI na UPPP ten opzichte van de uitgangssituatie (35,4 naar 17,9; 49,5% reductie). Een meta-analyse (random effects) liet een MD zien van -20,31 (95%CI -32,65; -7,97; Z-waarde 3,23; p=0,001). De

SMD was -1,48 (-1,80; -1,15). Er werd ook naar voorspellers voor chirurgisch succes gekeken. Echter, patiënten worden vaak geselecteerd voor chirurgie op basis van BMI, leeftijd, ernst van de OSA en bovenste luchtweganatomie. Vier van de zes studies die BMI onderzochten, vonden een beter postoperatief resultaat naarmate de BMI lager was. De invloed van leeftijd was onduidelijk (twee studies). Zes studies lieten een beter resultaat zien in patiënten met een lagere AHI, maar vier andere studies konden deze resultaten niet bevestigen.

Caples (2010) vond op basis van 15 studies met een voor- en nameting een 33% afname in AHI (95%CI 23-42). Postoperatieve AHI bleef verhoogd, met gemiddeld 29,8/uur. De studie die UPPP met MRA vergeleek, vond een groter succes (AHI<10 of AI<5) in de MRA groep (78%) dan in de UPPP groep (51%) (Walker-Engstrom, 2000). Een aantal studies onderzochten voorspellers voor chirurgisch succes. Het is nog onduidelijk of klinische maten, zoals preoperatieve tonsilgrootte, tong-palatumpositie en BMI, bijdragen aan de selectie van patiënten en het voorspellen van chirurgisch succes. Een studie zag dat patiënten met Friedman stage 1 het grootste succes hadden. Een andere studie vond een lagere AHI en BMI als voorspellers voor succes. Echter, andere studies vinden geen significante voorspellers.

In de studie van Choi (2011) werd een afname in de AHI gevonden van 45,9±23,4 naar 20,9±22,1 events per uur (p<0,001). Chirurgisch succes werd gedefinieerd als een AHI afname van tenminste 50% tot een AHI onder de 20. Dit was het geval in 56% van de patiënten. De response rate (tenminste 50% daling van de AHI) was 66%. De response rate verschilde tussen de drie anatomie-gebaseerde stages, met een grotere respons bij stage I vergeleken met stage III.

Hyoidsuspensie en UPPP (Karatayli-Ozgursoy, 2012) was bij 90% van de patiënten een chirurgisch succes (AHI<20, of een afname in AHI van tenminste 50%). De AHI daalde van een gemiddelde van 31,0 naar 10,6.

ESS

In e review van Stuck (unpublished data) waren 6 studies die pre- en postoperatieve gemiddelden gaven van de ESS. De preoperatieve ESS-scores daalden in deze studies van een gewogen gemiddelde van 11,7 (range 10,2-12,9) naar 7,3 (range 6,2-9,1).

De review van Caples (2010) includeerde twee studies die de ESS voor en na de ingreep hadden gemeten. ESS nam af van 10.1±5,9 (Han, 2005) en 10,9±2,7 (Myatt, 1999) naar 4,5±4,6 en 5,6±0,8.

In de case series (N=41) van Choi (2011) werd na UPPP met neuschirurgie een significante afname gezien van 10,3±4,3 naar 6,3±3,5 (p<0,001).

Kwaliteit van leven

Walker-Engstrom (2000) (uit de review van Caples, 2010) vond na een jaar een significant verschil in tevredenheid tussen de patiënten die UPPP hadden ondergaan en patiënten die een MRA gebruikten: de UPPP-patiënten waren méér tevreden. Er werd geen verschil gemeten op de scores van vitaliteit en slaap.

Complicaties

De review van Stuck (unpublished data) noemde postoperatieve bloeding de meest voorkomende complicatie. Daarnaast werden de volgende complicaties genoemd: bovenste luchtwegobstructie met of zonder tijdelijke tracheosomie en velofaryngeale insufficiëntie (VPI)/ nasale regurgitatie. Minder ernstige complicaties waren pijn, infectie en ademhalingsstoornissen. De grootste cohortstudie had een complicatie-rate van 1,3%.

Van de 1079 patiënten die UPPP – alleen of in combinatie met neusholtechirurgie of tongbasischirurgie - hadden ondergaan, was een patiënt overleden (Baker, 2016). Tussen de drie chirurgiegroepen bleek geen verschil in complicaties, aantal heroperaties, en heropname. Opnameduur was het langst in de groep die UPPP en tongbasischirurgie onderging.

Choi (2011) vond geen grote complicaties na UPPP en neuschirurgie. De mildere complicaties waren meestal tijdelijk van aard en omvatte: vreemde sensatie-corpora alienum (12,2%), droge mond (4,9%), nasale regurgitatie (4,9%), smaakverandering (2,4%), milde tonsilbloeding (2,4%), reukdysfunctie (2,4%).

Hyoidsuspensie en UPPP (Karatayli-Ozgursoy, 2012) gaf geen grote complicaties. Twee patiënten (10%) hadden tijdelijk last van milde aspiratie.

Bewijskracht van de literatuur

Observationeel onderzoek start op een lage bewijskracht.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat AHI is gelijk gebleven (laag). De observationele studies hebben beperkingen in de onderzoeksopzet (ontbreken blindering, selectiebias).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat slaperigheid (ESS) is een niveau verlaagd (zeer laag). De observationele studies hebben beperkingen in de onderzoeksopzet (ontbreken blindering, selectiebias), en er is imprecisie door het kleine aantal studies.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten kwaliteit van leven en ODI kon niet worden bepaald vanwege het beperkte aantal studies (n=1).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat complicaties is gelijk gebleven (laag). De observationele studies hebben beperkingen in de onderzoeksopzet (ontbreken blindering, selectiebias), maar de resultaten zijn homogeen.

Conclusies

AHI

Laag GRADE	UPPP leidt mogelijk tot een verbetering van de AHI bij OSA-patiënten. <i>Bronnen (Stuck, unpublished data; Caples, 2010; Choi, 2011; Karatayli-Ozgursoy, 2012)</i>
-----------------------	---

ESS

Zeer laag GRADE	UPPP kan mogelijk leiden tot een verbetering van de ESS. <i>Bronnen (Stuck, unpublished data; Caples, 2010; Choi, 2011)</i>
------------------------	--

Zuurstofsaturatie/ODI

- GRADE	Geen geschikte studies
----------------	------------------------

Kwaliteit van leven

- GRADE	Geen geschikte studies
----------------	------------------------

Complicaties

Laag GRADE	UPPP geeft geen grote complicaties. De complicaties zijn veelal van tijdelijke aard. <i>Bronnen (Stuck, unpublished data; Baker, 2016; Karatayli-Ozgursoy, 2012; Choi, 2011)</i>
-------------------	---

Nieuwe palatumtechnieken

Beschrijving studies

Volner (2016) includeerde in hun systematische review en meta-analyse vijf studies die het effect onderzochten van *transpalatal advancement pharyngoplasty* (TAP). Studies werden alleen geïnccludeerd wanneer er sprake was van geïsoleerde TAP en niet gelijktijdig andere technieken werden uitgevoerd. De vijf studies hadden geen controlegroep en keken naar de pre- en postoperatieve waarden van AHI en zuurstofsaturatie. Het aantal deelnemers varieerde tussen de 4 en 119 en de gemiddelde leeftijd was $42,5 \pm 9,7$ (range 39 en 56 jaar). De gemiddelde BMI was $29,0 \pm 4,0$ kg/m² (range 28,0 en 41,3) en de baseline AHI was $54,6 \pm 23,0$. De kwaliteit van de studies werd volgens de NICE-quality assessment tool beoordeeld als laag (score van 3b en 4).

Pang (2015) deed een systematische review om de effecten van de expansion sphincter pharyngoplasty te onderzoeken. De auteurs includeerden vijf studies, waarvan een gedaan bij kinderen. Deze werd niet in onze literatuurbespreking meegenomen. De vier overgebleven studies vergeleken preoperatieve AHI met postoperatieve AHI en daarnaast vergeleken drie daarvan de expansion sphincter pharyngoplasty met UPPP. Het aantal deelnemers varieerde tussen de 24 en 85, de leeftijd tussen de 42 en 54, de BMI lag tussen de 27 en 28 kg/m², en range van baseline AHI was 27,7 tot 60,5.

De brede search van Caples (2010) naar chirurgische behandelingen voor OSA leverde één studie op die de laterale pharyngoplastiek en UPPP onderzocht (Cahali, 2004). Zeventwintig OSA-patiënten werden geïnccludeerd, waarvan 15 laterale pharyngoplastiek kregen en 12 UPPP.

Naast deze drie reviews werden nog eens vijf originele studies meegenomen.

Mantovani (2016) onderzocht het effect van de Barbed Roman Blinds Technique in 32 patiënten. De geïncludeerde patiënten hadden ernstige OSA (AHI ≥ 30 per uur, gemiddelde baseline AHI $36,0 \pm 4,5$) en weigerden CPAP-behandeling. Mensen met een BMI > 30 kg/m² werden geëxcludeerd. De gemiddelde follow-up tijd was $12,1 \pm 2$ maanden.

Vicini (2014) includeerde tien mannelijke patiënten met licht tot ernstige OSA (AHI > 5 , gemiddelde AHI was $43,7 \pm 26,8$) en een BMI < 35 kg/m². Gemiddelde leeftijd was $53,4 \pm 12,4$. De techniek die werd onderzocht was de Barbed Reposition Pharyngoplasty (BRP). BRP was in de meeste gevallen een onderdeel van een multileveloperatie: BRP met TORS (n=3), hyoid suspension (n=6), nasal surgery (n=9) of tonsillectomy (n=9). Vóór en zes maanden na de operatie werden AHI, ESS en oxygen desaturation index (ODI) gemeten.

Chi (2015) onderzocht in een gerandomiseerde trial (RCT) het verschil in effect van UPPP met laterale pharyngoplastiek (LP), en alleen UPPP. In beide groepen zaten 30 patiënten met OSA (CPAP-intolerant) en de groepen verschilden niet significant qua leeftijd, geslacht, BMI, of baseline AHI. Metingen werden gedaan voor de operatie en vier tot zes maanden erna. In de UPPP+LP groep ontbrak data van vijf patiënten, in de UPPP groep ontbrak er van een patiënt uitkomstdata. Baseline AHI was $30,6 \pm 23,1$ in de UPPP groep en $34,1 \pm 25,8$ in de UPPP+LP groep.

Kim (2013) voerde een retrospectief onderzoek uit bij 92 OSA-patiënten (AHI > 5) die UPPP en laterale pharyngoplastiek hadden ondergaan. Bij het merendeel van de patiënten werden daarnaast extra ingrepen verricht: tonsillectomie (85 patiënten), onderste neusschelp reductie of septumchirurgie (61 patiënten). Gemiddelde leeftijd was 47 ± 12 , BMI was $25,6 \pm 3,2$ kg/m² en baseline AHI was $39,1 \pm 21,6$. Na zes maanden werden AHI, ESS, zuurstofsaturatie en de visuele analoge schaal voor snurken gemeten.

Emara (2016) onderzocht het effect van Anterolateral Advancement Pharyngoplasty op AHI, slaperigheid (ESS) en laagste zuurstofsaturatie bij 41 OSA-patiënten die CPAP niet tolereerden of bij wie de behandeling faalde. Leeftijd van de deelnemers lag tussen de 27 en 54 jaar en 76% was man. Acht patiënten hadden een AHI tussen de 5 en 15, 22 hadden een AHI tussen de 15-30, en acht patiënten hadden een AHI ≥ 30 . Gemiddelde baseline AHI was $42,1 \pm 16,3$. Vóór en zes maanden na de operatie werden metingen gedaan. Drie patiënten hadden geen follow-up meting en werden dus niet meegenomen in de eindresultaten.

Resultaten

AHI

De meta-analyse van Volner (2016), met daarin vijf studies, vond na geïsoleerde transpalatal advancement pharyngoplasty een significante afname in AHI van $36,25$ (95%CI $-48,45, -24,05$). Heterogeniteit tussen de studies was echter hoog ($I^2 = 85\%$). Pang (2016) zag in de vier geïncludeerde studies ook een afname in AHI na expansion sphincter pharyngoplasty. Omdat de data niet gepoold waren, hebben wij met ReviewManager (Cochrane) een analyse uitgevoerd met drie van de vier studies. Een studie had geen gegevens over de spreiding en kon daarom niet meegenomen worden. Uit de analyse bleek een significante afname in AHI na de operatie, het gepoolde effect (random model) was $-27,19$ (95%CI $-35,20, -19,18$; $I^2 = 92\%$). In ditzelfde review werd ook de vergelijking gemaakt tussen de expansion sphincter pharyngoplasty en UPPP. Drie studies gaven een

gepoold effect van -9,05 (95%CI -12,36, -5,73; $I^2=0\%$). Hieruit bleek dat expansion sphincter pharyngoplasty een iets grotere afname in AHI bewerkstelligt dan UPPP.

De enige studie in de review van Caples (2010) die laterale pharyngoplastiek onderzocht, vond een afname van de AHI van 41,6 naar 15,5. UPPP had geen klinisch relevant effect: van een gemiddelde preoperatieve AHI van $34,6 \pm 16,3$ naar een postoperatieve AHI van $30 \pm 21,6$. De *ratio of mean* was 0,87 (95%CI 0,53, 1,41).

Na de Barbed Reposition Pharyngoplasty (Vicini e.a., 2015) werd een verbetering gezien van de AHI; van een preoperatieve score van $43,7 \pm 26,8$ naar postoperatieve score van $13,6 \pm 15,4$ ($p=0,007$). De slagingskans was 90%, gedefinieerd als een afname van tenminste 50% in AHI en een postoperatieve AHI <20 . Een complicatie die genoemd werd, was een tijdelijk 'foreign body sensation' (globus gevoel).

Chi (2015) onderzochten het verschil tussen UPPP met laterale pharyngoplastiek en UPPP alleen. AHI verbeterde in beide groepen en leek iets meer te verbeteren in de UPPP+LP groep dan in de UPPP-groep, maar dit verschil was niet significant (UPPP+LP: preoperatief: 34,1/ postoperatief: 17,3; UPPP: Preoperatief: 30,6 / postoperatief: 21,3; $P=0,088$).

Ook in de studie van Kim (2013) werd een significante afname gevonden van de AHI na UPPP en laterale pharyngoplastiek, van $39,1 \pm 21,6$ naar $7,9 \pm 5,6$ ($p < 0,001$). Chirurgisch succes was 78,3%.

Emara (2015) zag na Anterolateral Advancement Pharyngoplasty de AHI significant afnemen, van een preoperatieve waarde van $42,1 \pm 16,3$ naar $16,3 \pm 10,3$ ($p \leq 0,001$). Mantovani (2016) vonden ook een significante afname van de AHI, 12 maanden na de Barbed Roman Blinds Techniques.

Slaperigheid (ESS)

Geen van de reviews nam slaperigheid mee als uitkomstmaat. Vicini (2015) vond bij de tien deelnemers na de Barbed Reposition Pharyngoplasty een verbetering van de ESS; van een preoperatieve score van $11,6 \pm 4,9$, (boven 10 is afwijkend) naar postoperatieve score van $4,3 \pm 2$ ($p < 0,01$).

In de studie van Chi (2015) werd geen verschil gevonden in afname van slaperigheid tussen de groepen UPPP+LP en UPPP. Kim (2013) vond een significante afname van de ESS na UPPP en laterale pharyngoplastiek, met een preoperatieve waarde van $11,1 \pm 5,1$ en een postoperatieve waarde van $6,6 \pm 3,7$ ($p < 0,001$). Ook Emara (2015) en Mantovani (2016) zagen een significante afname van de ESS na respectievelijk de Anterolateral Advancement Pharyngoplasty en de Barbed Roman Blinds Technique.

Zuurstofsaturatie

In de meta-analyse van Volner (2016) werd de laagste zuurstofsaturatie (SpO2 min) als uitkomstmaat bekeken. Deze verbeterde significant met 3,55% (95%CI 0,33-7,44; $I^2=22\%$).

Vicini (2015) vond na de Barbed Reposition Pharyngoplasty een verbetering op de zuurstofdesaturatie-index (ODI); van een preoperatieve score van $44,7 \pm 27,3$ naar postoperatieve score van $12,9 \pm 16,3$ ($p=0,004$).

De studie van Chi (2015) vond geen verschil in verbetering van de gemiddelde zuurstofsaturatie (SpO₂) tussen de groepen UPPP+LP en UPPP.

Kim (2013) zag een significante verbetering van de minimale zuurstofsaturatie (SpO₂ min) na UPPP en laterale pharyngoplastie, met een preoperatieve waarde van 77,0±10,8 en een postoperatieve waarde van 86,4±11,3 (p=0,001). Emara (2016) vond ook een significante verbetering op minimale zuurstofsaturatie na anterolateral advancement pharyngoplasty. Mantovani (2016) namen als uitkomstmaat de tijd met minder dan 90% zuurstofsaturatie. Deze was 12 maanden na de Barbed Roman Blinds Technique significant verbeterd.

Kwaliteit van leven

Geen van de studies nam kwaliteit van leven mee als uitkomstmaat.

Complicaties

Volner (2016) noemde in de review als meest genoemde complicatie een oronasale fistel. Andere genoemde complicaties waren: velofaryngeale insufficiëntie, postoperatieve bloedingen waarvoor een her-operatie noodzakelijk was, een middenoorontsteking en in één geval een bedreigde ademweg waar een tracheotomie verricht moest worden.

Pang (2015) meldde in de conclusies dat de expansie sphincter techniek minimale complicaties heeft.

Mantovani (2016) meldde dat er geen significante complicaties waren voorgevallen. Vicini (2015) noemde als complicatie een foreign body sensation, maar dit gevoel verdween spontaan. Emara (2016) meldde dat er geen postoperatieve bloedingen, velofaryngeale insufficiëntie, spraakveranderingen, of smaakverlies waren.

Bewijskracht van de literatuur

Observationeel onderzoek start op een lage bewijskracht.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat AHI is gelijk gebleven, wegens beperkingen in de onderzoeksopzet (ontbreken blinding, selectiebias) en inconsistentie (verschil in behandeltechnieken, follow-up tijd).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ESS is met 1 niveau verlaagd, wegens beperkingen in de onderzoeksopzet (ontbreken blinding, selectiebias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat zuurstofsaturatie is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (ontbreken blinding), inconsistentie (verschil in uitkomstmaten) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven kan niet worden beoordeeld vanwege het ontbreken van studies.

Conclusies

AHI

Laag GRADE	Nieuwe chirurgische palatumtechnieken, zoals de laterale pharyngoplastiek, de expansion sphincter pharyngoplastiek en de repositie pharyngoplastiek leiden mogelijk tot een verbetering van de AHI in patiënten met licht tot ernstig OSA. Nieuwere technieken zijn mogelijk effectiever dan UPPP. <i>Bronnen (Volner, 2016; Pang, 2016; Caples, 2010; Vicini, 2015; Chi, 2015; Emara, 2016; Kim, 2013; Mantovani, 2016)</i>
-------------------	---

Slaperigheid (ESS)

Zeer laag GRADE	Nieuwe chirurgische palatumtechnieken, zoals de laterale pharyngoplastiek, de expansion sphincter pharyngoplastiek en de repositie pharyngoplastiek leiden mogelijk tot een vermindering van slaperigheid bij patiënten met OSA. <i>Bronnen (Vicini, 2015; Chi, 2015, Kim, 2013; Mantovani, 2016)</i>
------------------------	--

Zuurstofsaturatie

Zeer laag GRADE	Nieuwe chirurgische palatumtechnieken leiden mogelijk tot een verbetering van zuurstofsaturatie bij patiënten met OSA. <i>Bronnen (Volner, 2016 ; Vicini, 2015 ; Chi, 2015 ; Kim, 2013 ; Mantovani, 2016)</i>
------------------------	--

Kwaliteit van leven

- GRADE	Geen geschikte studies
----------------	------------------------

Tongvolumereducerende chirurgie

Beschrijving studies

In de review en meta-analyse van Meccariello (2016) werden acht prospectieve en retrospectieve studies geïnccludeerd die transoral robotic surgery (TORS) onderzochten. UPPP was de meest voorkomende operatie die gelijktijdig met TORS (71,3%) uitgevoerd werd, daarna volgde de expansion sphincter pharyngoplasty (15,3%). Epiglottoplastiek werd gelijktijdig uitgevoerd met TORS (48,5%). Vier studies rapporteerden TORS als onderdeel van een multilevelprocedure en een studie evalueerde TORS als enige procedure. Baseline AHI was $44,4 \pm 9,8$ (range 27,5 tot 57,5).

Justin (2016) includeerde 16 studies die het effect van TORS onderzochten. Een aantal van de studies komt terug in de review van Meccariello (2016). Ook hier was een grote variëteit aan procedures: TORS bij de resectie van de tongbasis of bij tongtonsillen, met of zonder andere chirurgische ingrepen. Inclusiecriteria voor AHI verschilden tussen de $AHI > 5$ en $AHI > 30$; bij een tiental studies was het onbekend. De gemiddelde leeftijd in de 16 studies was 49,4 jaar en de BMI was $30,4 \text{ kg/m}^2$. Follow-up metingen werden gedaan tussen de drie en 19 maanden. Kwaliteit van de studies werd beoordeeld op basis van Oxford Evidence Table; alle studies hadden level 4, wat een lage kwaliteit betekent.

Naast deze twee reviews werden nog eens drie originele studies meegenomen. Li (2016) onderzocht in een retrospectieve case-control studie het effect van coblation endoscopic lingual lightening (CELL) in combinatie met relocation pharyngoplasty (een aangepaste UPPP-techniek), vergeleken met patiënten die alleen relocation pharyngoplasty ondergingen. In totaal ondergingen 30 OSA patiënten met een AHI >20/uur CELL in combinatie met pharyngoplastiek, en 60 patiënten ondergingen alleen een pharyngoplastiek. Gemiddelde leeftijd van de patiënten was $40,7 \pm 9$ en 96% was man. De groepen waren vergelijkbaar wat betreft leeftijd, geslacht, BMI, baseline AHI, ESS en zuurstofsaturatie. De ratio tussen tonsilgrootte I en II verschilde wel tussen de groepen (CELL-groep, ratio I-II was 20:10, in de relocation pharyngoplasty was de ratio 18:42; $p=0,001$). Na zes maanden werden follow-up metingen van AHI, ESS en zuurstofsaturatie gedaan.

In een andere studie van dezelfde onderzoeksgroep (Li, 2016b) werden in een retrospectieve case series bij 25 patiënten met een AHI >15 het effect van CELL onderzocht. Baseline AHI was $45,7 \pm 21,7$. Na zes maanden werden AHI en ESS gemeten. Het is onduidelijk of deze patiënten ook zijn meegenomen in bovengenoemde studie van Li (2016).

Arora (2016) voerde een prospectieve case series uit bij 14 OSA-patiënten (AHI \geq 15 en CPAP-intolerantie) die TORS van de tongbasis ondergingen, met (n=10) en zonder (n=4) epiglottoplastiek. Slaapregistratie werd na zes maanden herhaald bij 11 patiënten, subjectieve metingen, zoals ESS en kwaliteit van leven, werden na 2 weken, 3, 6, 12, 18 en 24 maanden afgenomen (n=14).

Friedman (2008) voerde een historisch cohort uit met geplande datacollectie. In totaal werden 48 patiënten geïncludeerd die *submucosal minimally invasive lingual excision* (SMILE) hadden ondergaan. Deze groep patiënten werd vergeleken met een groep die radiofrequente ablatie van de tongbasis (RFBOT) had ondergaan (n=48). De groepen waren op baseline vergelijkbaar onder andere wat betreft leeftijd, geslacht, BMI en Friedman stadium. Baseline AHI was $38,9 \pm 22,2$ in de RFBOT-groep en $44,5 \pm 20,0$ in de SMILE-groep. Na een gemiddelde follow-up van 6,4 maanden (range 3 tot 18 maanden) werden follow-up metingen gedaan.

Resultaten

AHI

Meccariello (2016) vond een gepoold effect van een preoperatieve AHI van $44,4 \pm 9,8$ naar een postoperatieve AHI van $18,8 \pm 7,8$ ($p < 0,01$). TORS werd bij verschillende chirurgische ingrepen ingezet. Dit was ook het geval bij de meta-analyse van Justin (2016). Het gepoolde effect van 13 studies was een significante verbetering in AHI (random model): de verandering was 24,0 (95%CI, 22,1, 25,8; $p < 0,001$, $I^2 = 99\%$). Chirurgisch succes was 48,2% (95%CI 38,8-57,7%; $p < 0,001$, $I^2 = 99\%$), gedefinieerd als AHI <20 en een afname van tenminste 50%.

Friedman (2008) vergeleek retrospectief SMILE ten opzichte van RFBOT. Beide technieken lieten een afname zien in AHI (SMILE: $-54 \pm 26,7\%$; RFBOT: $-44,1 \pm 28,6\%$) en verschilden niet onderling.

De retrospectieve case-controle studie van Li (2016) vond na CELL en relocatie-pharyngoplastiek een significante percentuele afname van $65,5 \pm 20,5\%$ ($p < 0,001$) van de AHI. Ook na relocatie-pharyngoplastiek werd een significante afname gevonden, maar deze was lager dan in de groep die gecombineerde CELL + pharyngoplastiek kreeg ($p = 0,047$). Ook chirurgisch succes was groter na CELL + pharyngoplastiek (73%) dan na pharyngoplastiek alleen (50%, $p = 0,04$).

In de retrospectieve case-series van Li (2016b) werd alleen de voor- en nameting vergeleken na CELL chirurgie in combinatie met relocatie pharyngoplastiek. AHI verbeterde significant van $45,7 \pm 21,7$ naar $12,8 \pm 8,2$ ($p < 0,001$).

De prospectieve case series van Arora (2016) liet na TORS van de tongbasis een significante afname in AHI zien (51% reductie, $p = 0,03$). Chirurgisch succes, hier gedefinieerd als $AHI < 20$, een reductie van minstens 50% en een ESS < 10 , was 64%.

Slaperigheid (ESS)

Meccariello (2016) zag na TORS een gepoold effect van een preoperatieve ESS van $13,9 \pm 1,3$ naar een postoperatieve ESS van $5,9 \pm 0,7$; $p < 0,01$). Ook Justin (2016) vond een significante verbetering met een gepoolde afname over 12 studies van $-7,2$ (95%CI, $-7,7, -6,6$; $p < 0,001$, $I^2 = 99\%$, random model).

Friedman (2008) vond geen significant verschil tussen de groep die SMILE had gehad en de RFBOT-groep. Wel nam de ESS score af met $32,0 \pm 28,0\%$ na SMILE en met $23,5 \pm 25,7\%$ na RFBOT.

De retrospectieve case-control studie van Li (2016) vond na de combinatie CELL + relocatie-pharyngoplastiek een afname van slaperigheid (afname van $17,1 \pm 38,4\%$; $p = 0,004$). Ook alleen relocatie-pharyngoplastiek resulteerde in minder slaperigheid. De groepen verschilden niet onderling. In de retrospectieve studie van Li (2016b) werd ook een significante afname gevonden op ESS na CELL en relocatie-pharyngoplastiek (baseline $9,6 \pm 4,9$; postoperatief: $7,5 \pm 4,3$; $p = 0,023$).

Arora (2015) rapporteerde niet de exacte post-chirurgie data van de ESS, maar vermeldde wel dat alle patiënten een normale ESS (dat wil zeggen < 10) hadden na TORS van de tongbasis.

Zuurstofsaturatie

De review van Meccariello (2016) vond een significante verbetering in minimale zuurstofsaturatie (laagste SpO₂; $p < 0,01$). Ook de review van Justin (2016) vond een significante verbetering – op basis van 9 studies- na chirurgie. De verandering in LSAT was $5,3\%$ (95%CI, $4,0$ tot $6,7\%$; $p < 0,001$, $I^2 = 99\%$).

Li (2016) zag na zowel de combinatie van CELL en relocatie-pharyngoplastiek, als na pharyngoplastiek alleen een verbetering de laagste zuurstofsaturatie. De twee groepen verschilden niet.

In de studie van Friedman (2008) verschildde therapie met SMILE niet van RFBOT. Wel leek de minimum zuurstofsaturatie in beide groepen verbeterd.

Arora (2016) zagen na TORS van de tongbasis een significante verbetering in gemiddelde zuurstofsaturatie (preoperatief: $92,9 \pm 1,8$, postoperatief: $94,3 \pm 2,5$, $p=0,005$). Ook Li (2016b) vond een significante verbetering na CELL en relocatie-pharyngoplastie van de laagste zuurstofsaturatie.

Kwaliteit van leven

Arora (2016) vond een significante verbetering bij alle patiënten op de EQ-5D vanaf drie maanden na de operatie. Exacte getallen werden niet gegeven.

Friedman (2008) zag een verschil in de visual analogue scale (VAS) voor pijn: na SMILE ervaarden deelnemers meer pijn dan na RFBOT ($p=0,014$).

Complicaties

In de review van Mecciarollo (2016) werd door 21% van de patiënten complicaties gerapporteerd, waarvan de meeste werden geclassificeerd als niet ernstig (minor): voorbijgaande dysfagie (7,2%), bloeding (4,2%), postoperatieve faryngeaal oedeem (1%). In de studie van Li (2016b) werd een patiënt opnieuw geopereerd vanwege een postoperatieve bloeding. Daarnaast werden de volgende klachten gerapporteerd: tijdelijk verminderde smaak (20%), smaakverandering een jaar na de operatie (4%). Er werden geen luchtwegcomplicaties, geparalyseerde tong of disfunctioneren van de spraak genoemd. Arora (2015) rapporteerde in vier van de 14 patiënten minor complicaties die na 6 weken waren verdwenen: een patiënt met een kleine secundaire bloeding 21 dagen na de operatie; een patiënt ontwikkelde dysgeusie; en twee patiënten rapporteerden persistente odyndyphagia to solids. De symptomen waren tijdelijk van aard en verdwenen binnen zes weken. De studie van Friedman (2008) zag geen significante bloedingen. Een patiënt ontwikkelde een tijdelijke hypoglossal nerve palsy die binnen een maand verdween. Er werden geen luchtwegcomplicaties of oedeem gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

Observationeel onderzoek start op een lage bewijskracht.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat AHI is gelijk gebleven, wegens beperkingen in de onderzoeksozpet (ontbreken blinding) en inconsistentie (verschil in behandeltechnieken en controle-behandelingen).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ESS is gelijk gebleven, wegens beperkingen in de onderzoeksozpet (ontbreken blinding) en inconsistentie (verschil in behandeltechnieken en controle-behandelingen).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat zuurstofsaturatie is gelijk gebleven, wegens beperkingen in onderzoeksozpet (ontbreken blinding) en inconsistentie (verschil in behandeltechnieken en controle-behandelingen).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is een niveau verlaagd, wegens het kleine aantal studies en de verschillende uitkomstmaten die zijn gebruikt voor kwaliteit van leven.

Conclusies

AHI

Laag GRADE	Tongvolumereducerende chirurgie – middels verschillende technieken – leidt mogelijk tot een verbetering van de AHI. <i>Bronnen (Meccariello, 2016; Justin, 2016; Li, 2016; Li, 2016b; Arora, 2016; Friedman, 2008)</i>
-------------------	---

Slaperigheid (ESS)

Laag GRADE	Tongvolumereducerende chirurgie leidt mogelijk tot een vermindering van slaperigheid. <i>Bronnen (Meccariello, 2016; Justin, 2016; Li, 2016; Li, 2016b; Arora, 2016; Friedman, 2008)</i>
-------------------	---

Zuurstofsaturatie

Laag GRADE	Tongvolumereducerende chirurgie leidt mogelijk tot een verbetering van zuurstofsaturatie. <i>Bronnen (Meccariello, 2016; Justin, 2016; Li, 2016; Li, 2016b; Arora, 2016; Friedman, 2008)</i>
-------------------	---

Kwaliteit van leven

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of tongvolumereducerende chirurgie leidt tot verbetering van kwaliteit van leven. <i>Bronnen (Arora, 2016; Friedman, 2008)</i>
------------------------	--

Tongbeenpositieveranderende chirurgie

Beschrijving studies

Song (2016) includeerde negen studies die het effect van hyoid-thyroid-plexie bij patiënten met OSA onderzochten. Studies, zowel prospectief als retrospectief, werden alleen meegenomen als er geen andere operaties werden uitgevoerd. De negen studies hadden in totaal 101 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van $47,3 \pm 12,4$ jaar en een BMI van $27,5 \pm 3,8$ kg/m². Baseline AHI was $37,3 \pm 21,1$. Metingen – AHI, ESS en zuurstofsaturatie – werden gedaan voor de operatie en tussen de 6 weken tot een jaar na de operatie.

Handler (2014) voerde een driestaps review uit naar tongsuspensie als alleenstaande therapie, tongsuspensie als onderdeel van multilevel chirurgie (id est UPPP), en genioglossus advancement met UPPP of met hyoidsuspensie. Het laatste onderwerp valt buiten onze focus en nemen wij daarom hier niet mee. Zes retro- en prospectieve studies werden gevonden die tongsuspensie als alleenstaande therapie onderzochten, met in totaal 82 deelnemers en een gemiddelde baseline van 32,08. Acht studies keken naar tongsuspensie met UPPP, met in totaal 167 patiënten en een gemiddelde baseline AHI van 44,0. Preoperatieve waarden werden vergeleken met waarden na twee maanden tot twee jaar na de operatie.

Naast de genoemde systematische reviews, beschrijven wij hier nog twee originele studies. Canzi (2013) voerde een retrospectieve studie uit. In totaal werden 140 patiënten met OSA geïnccludeerd, met een gemiddelde leeftijd van 50,7 jaar (range 32 tot 76). De baseline mediaan van AHI was 31 (IQR 21 tot 44); 15% van de patiënten had een AHI van 5 tot 15, 33% had een AHI 16 tot 30 en 52 had een AHI >30. Het overgrote deel was mannen (91%). Alle patiënten hadden een hyoid-suspensie type II operatie ondergaan, in multilevel OSA-chirurgie. De follow-up periode van de patiënten varieerde tussen de 6 en 18 maanden.

Piccin (2013) voerde een case-series studie uit met 25 mannelijke OSA-patiënten. Zij ondergingen hyoid-suspensie met een aangepaste Hörman techniek. Gemiddelde leeftijd was 46 ± 12 jaar en baseline AHI was $43,1 \pm 25,1$. Follow-up metingen werden na minimaal vier maanden gedaan.

Resultaten

AHI

De negen studies uit de review van Song (2016) lieten na geïsoleerde hyoidsuspensie een gepoold significante afname zien in AHI, met een reductie van 38,3% (van baseline AHI was $37,3 \pm 21,1$ naar $23,0 \pm 18,6$; $p < 0,0001$). Handler (2014) vond een soortgelijke afname in AHI na het samenvoegen van de zes studies die keken naar tongsuspensie als alleenstaande therapie. Zij vonden een significant reductie in AHI van 41,1% (van 32,0 naar 18,8). Chirurgisch succes was 36,6%. In hetzelfde review werd gekeken naar tongsuspensie met UPPP (8 studies). Ook hier werd een significante afname in AHI gezien, met een reductie van 62,3% (van 44,0 naar 16,6). Chirurgisch succes was 62,3% (Handler, 2014).

In de retrospectieve studie van Canzi (2013) werd na tongsuspensie in multilevel OSA-chirurgie een significante afname van AHI (verschil = -19, van 31 (21 tot 44) naar 12 (6 tot 25), $p < 0,05$) gezien. Ook Piccin (2013) vond na hyoidsuspensie met een aangepaste Hörmann techniek een significante afname op de AHI (van $43,1 \pm 25,1$ naar $10,9 \pm 5,8$; $p < 0,001$). Chirurgisch succes was in deze studie 76%, gedefinieerd als $AHI < 20$ en een reductie van 50% of meer.

Slaperigheid (ESS)

In de review van Song (2016) waren twee studies die de ESS hadden gemeten. Na de hyoidsuspensie verminderde slaperigheid significant (preoperatieve waarde van $10,3 \pm 4,9$, postoperatieve waarden $7,1 \pm 4,2$; $p = 0,003$).

Na tongsuspensie in multilevel OSA-chirurgie (Canzi, 2013) werd een significante afname gevonden op de ESS (verschil = -2, van een mediaan van 10 (8 tot 12) naar 8 (6 tot 9); $p < 0,05$). Hyoid-suspensie met de aangepaste Hörman techniek induceerde ook een verbetering op slaperigheid (preoperatief gemiddelde ESS: 16 ± 6 ; postoperatief: $7,4 \pm 3,2$; $p < 0,001$) (Piccin, 2013).

Zuurstofsaturatie

Een studie in de review van Song (2016) nam ODI mee als uitkomstmaat. Na tongsuspensie verbeterde de ODI niet (preoperatieve ODI: $23,6 \pm 18,0$; postoperatieve ODI: $15,6 \pm 8,3$; $p = 0,29$). Twee andere studies keken naar de laagste zuurstofsaturatie (lowest oxygen

saturation, LSAT). Ook hier werd geen significante verbetering gevonden na tongsuspensie.

De studie van Piccin (2013) vond daarentegen wel een significante verbetering na hyoidsuspensie op de ODI (preoperatief gemiddelde±SD: 43,5±28,2; postoperatief: 13,3±6,9; p<0,001) en op de laagste zuurstofsaturatie.

Kwaliteit van leven

Geen van de studies nam kwaliteit van leven mee als uitkomstmaat.

Complicaties

Handler (2014) noemde in zijn review als complicaties infecties en pijn. Bij deze drie patiënten was het nodig de tongsuspensie-structuur te verwijderen. In de review van Song (2016) werd geen complicaties gemeld. Patiënten in de studie van Piccin (2016) rapporteerden geen complicaties die gerelateerd waren aan de chirurgische techniek. Ook in de studie van Canzi (2013) werden geen grote complicaties of adverse events genoemd. Twee patiënten hadden een seroom van de hals, een patiënt een hyoidfractuur en een ontwikkelde keloïd.

Bewijskracht van de literatuur

Observationeel onderzoek start op een lage bewijskracht.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat AHI is gelijk gebleven, wegens beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ESS is 1 niveau verlaagd, wegens beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat zuurstofsaturatie is met 1 niveau verlaagd gezien zware beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias), het geringe aantal patiënten (imprecisie) en inconsistentie in resultaten.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven kan niet worden beoordeeld vanwege het ontbreken van studies.

Conclusies

AHI

Laag GRADE	Tongbeenpositieveranderende chirurgie, als alleenstaande techniek of in een multilevel-aanpak, leidt mogelijk tot een verbetering van AHI. <i>Bronnen (Song, 2016; Handler, 2014; Canzi, 2013; Piccin, 2013)</i>
-----------------------	---

Slaperigheid (ESS)

Zeer laag GRADE	Tongbeenpositieveranderende chirurgie, als alleenstaande techniek of in een multilevel-aanpak, leidt mogelijk tot een vermindering van slaperigheid. <i>Bronnen (Song, 2016; Canzi, 2013; Piccin, 2013)</i>
----------------------------	--

Zuurstofsaturatie

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of tongbeenpositieveranderende chirurgie leidt tot een verbetering van zuurstofsaturatie. <i>Bronnen (Song, 2016; Piccin, 2013)</i>
------------------------	---

Kwaliteit van leven

- GRADE	Geen geschikte studies
----------------	------------------------

Verstijvingsprocedures met radiofrequente thermotherapie van de tongbasis of het palatum

Beschrijving studies

Baba (2015) voerde een systematisch review en meta-analyse uit naar de effecten van Temperature controlled radiofrequency ablation (TCRFTA) bij patiënten met OSA (RDI ≥ 5). In totaal werden 20 studies geïncludeerd, waarvan drie niet-gerandomiseerde trials en zeven prospectieve studies keken naar TCRFTA van de tongbasis; vijf studies naar TCRFTA van het palatum, en 11 studies, waarvan 1 RCT, twee niet-gerandomiseerde trials, vijf prospectieve case series en een retrospectieve case series, naar TCRFTA in een multilevel aanpak (9 werden meegenomen in de review). De meta-analyses zijn per TCRFTA-locatie uitgevoerd.

Caples (2010) voerde een brede search uit naar chirurgische ingrepen als behandeling voor OSA bij volwassenen. De auteurs includeerden negen studies, waarvan 1 RCT, die keken naar het effect van radiofrequente behandeling van het palatum (drie studies), van de tongbasis (drie studies) en RFT op meerdere levels (1 RCT en 2 observationele studies).

Farrar (2008) includeerde voor zijn systematische review en meta-analyse zestien studies naar het effect van radiofrequency tissue ablation (RFA) van de tongbasis (8 studies), het palatum (2 studies) en in gemixte aanpak (6 studies). Daar zaten drie gerandomiseerde studies bij en 13 niet-gerandomiseerde studies. Het aantal deelnemers per studie varieerde tussen 9 en 56 OSA-patiënten (RDI ≥ 5) en zij hadden een gemiddelde BMI van $28,5 \pm 3,8$. De follow-up tijd varieerde van 6 weken tot 28 maanden.

Balsevičius 2015 voerde een prospectieve, niet-gerandomiseerde case studie uit met 35 OSA-patiënten. Patiënten waren tussen de 18 en 65 jaar (gemiddelde leeftijd $42,7 \pm 12,2$ jaar) en hadden een AHI tussen de 5 en 30 uur. Baseline AHI was $13,7 \pm 5,9$. Radiofrequency ablation van het palatum werd op negen plekken gedurende twee sessies toegediend. De postoperatieve waarden werden vergeleken met preoperatieve waarden. Zeven deelnemers hadden geen follow-up data.

In de prospectieve case series van Sonuwan (2015) werden 51 OSA-patiënten geïncludeerd met een AHI 5 tot 29 /uur. De patiënten kregen radiofrequency ablation (RFA) van het palatum toegediend en werden voor en drie maanden na de ingreep gemeten. Mediane leeftijd was 39 (range 31 tot 64), BMI was 25,2 (range 22,5 tot 29,0) kg/m^2 , en 69% was man. Baseline AHI was $15,6 \pm 7,3$.

Resultaten

AHI

Baba (2015) vond voor significante afname in respiratory disturbance index (RDI) na TCRFTA van de tongbasis (7 studies), met een ratio of means (RoM) van 0,60 (95%CI 0,47, 0,76); $p < 0,0001$; $I^2 = 51\%$). TCRFTA van het zachte palatum had een RoM van 0,67 (95%CI 0,43, 1,03); $p = 0,07$; $I^2 = 83\%$, en grensde aan significantie. Als laatste werd het effect van TCRFTA in een multilevel procedure gemeten. De zeven observationele studies lieten een significante afname zien (RoM = 0,59 (95%CI 0,45, 0,79); $p = 0,0003$; $I^2 = 93\%$). De RCT liet echter geen significant effect zien (RoM = 0,79 (95%CI 0,54 tot 1,15); $p = 0,21$).

Caples (2010) voegde data samen van de verschillende RFT-procedures. De observationele studies lieten een RoM zien van 0,64 (95%CI 0,50, 0,80). RDI nam af van 23,4 naar 14,2/uur. De RCT had een RoM van 0,79 (95%CI 0,55, 1,14). Ook Farrar (2008) nam zowel RFT van het palatum, de tongbasis, of multilevel samen om tot een gepoold effect te komen. Op de korte termijn (<12 maanden) was de odds ratio (OR) 0,69 (95%CI 0,61, 0,77). Na 24 maanden was de OR 0,55 (95%CI 0,45, 0,72).

Sonsuwan (2015) en Balsevičius (2015) vonden beiden een significante afname van de AHI na RFA van het palatum. In de studie van Sonsuwan (2015) verbeterde de gemiddelde AHI van $15,57 \pm 7,33$ preoperatief naar $7,94 \pm 5,69$ ($p < 0,001$) postoperatief. Van de patiënten had 31,37% een postoperatieve AHI $< 5/u$. In de studie van Balsevičius (2015) daalde de AHI van $13,7 \pm 5,9$ naar $8,3 \pm 4,9$ ($p < 0,001$) en bij 60,7% van de patiënten verbeterde de AHI met tenminste 50%.

Slaperigheid (ESS)

In de review van Baba (2015) onderzochten zes studies het effect van TCRFTA van de tongbasis. Een RoM van 0,59 (95%CI 0,51, 0,67; $I^2 = 0\%$) liet een significante verbetering zien na de behandeling op ESS. Twee studies onderzochten TCRFTA van het palatum en vonden geen significante verbetering op de ESS. Vier observationele studies onderzochten TCRFTA in multilevel-chirurgie en zagen een significante verbetering. De enige RCT (TCRFTA in multilevel) liet een bijna significante verbetering zien op ESS (RoM 0,82 (95%CI 0,67, 1,02); $p = 0,08$).

De review van Farrar (2008) vond op basis van 14 studies een gepoolde OR van 0,69 (95%CI 0,63, 0,75). Op de lange termijn (na 24 maanden) bleef dit effect nagenoeg gelijk: OR=0,68 (95%CI 0,43, 0,73).

Caples (2010) vond in de observationele studies een afname van de ESS van 9,7 naar 6,7, maar er werd geen statistische test gerapporteerd. De enige RCT die in de review was opgenomen, die van Woodson, 2013, vond een verbetering van de ESS na chirurgische behandeling en na CPAP, in vergelijking met de controlebehandeling.

De twee case series van Sonsuwan (2015) en Balsevičius (2015) lieten een significante verbetering zien van de ESS (respectievelijk van $10,14 \pm 6,24$ naar $5,51 \pm 3,57$; $p < 0,001$, en $8,5 \pm 4,1$ naar $6,7 \pm 3,7$; $p < 0,01$).

Zuurstofsaturatie

De review van Baba (2015) liet een significante verbetering zien van de LSAT na TCRFTA van de tongbasis (vier studies). TCRFTA als onderdeel van multilevel-chirurgie liet een

bijna-significante verbetering zien op basis van drie observationele studies (RoM = 1,03 (95%CI 1,00, 1,06); p=0,08, I²=73%). De RCT vond geen effect van TCRFTA in multilevel-chirurgie.

Farrar (2008) vond geen gepooled effect van negen studies op de LSAT.

In de case series van Sonsuwan (2015) werd een verbetering gevonden van de minimale saturatie na RFA (van 79,90±4,51 naar 85,10±3,93; p<0,001).

Kwaliteit van leven

Balsevičius (2015) nam de Litouwse versie van de slaapapneu – kwaliteit van leven vragenlijst af. Kwaliteit van leven nam iets toe, maar het artikel meldt niet of het een significante verbetering is (van 4,7±0,9 naar 5,3±0,8). Ook zagen zij een verbetering op visual analogue scales van snurken, verstoorde slaap, geobserveerde apneu, zweten, slaperigheid, cognitieve achteruitgang, verminderd geheugen en ochtendhoofdpijn.

Complicaties

In de review van Baba (2015) kwamen de volgende complicaties naar voren na TCRFTA van de tongbasis: zweren van het tongbasisslijmvlies, odyndofagie, pharyngodynia, licht tot ernstig tonggoedeem, ecchymosis, hematoom, voorbijgaande neuralgie, voorbijgaande tongafwijking, en letsel van de nervus hypoglossus. Studies die perioperatief geen gebruik maakten van antibiotica prophylaxe rapporteerden bij acht patiënten een infectie en bij twee patiënten een tongbasisabces.

De review van Farrar (2008) gaf ook aan hoe vaak een complicatie werd gemeld. Na RFA van het palatum werden volgende klachten gerapporteerd: mucosale ulcera (2,4%), palatumperforatie (1,2%) en peritonsillair abces (0,3%). Na RFA van de tongbasis kwamen de volgende complicaties voor: hematoom van de mondbodem (0,7%), tongcellulitis met en zonder abces (0,6%), tonggoedeem waarbij hospitalisatie nodig was (0,6%), mucosale ulcera (0,6%), tongbasisabces (0,3%), parese van de nervus hypoglossus (0,3%), paresthesie van de nervus lingualis (0,1%), vasovagale syncope (0,1%).

Balsevičius (2015) vond geen grote complicaties. Zeven patiënten (20%) ontwikkelden mucosale blanching van het palatum, wat binnen een maand weer verdween. In de studie van Sonsuwan (2015) ontwikkelden drie patiënten een mucosaal ulcus.

Bewijskracht van de literatuur

Observationeel onderzoek start op een lage bewijskracht.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat AHI is gelijk gebleven, wegens beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ESS is 1 niveau verlaagd, wegens beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat zuurstofsaturatie is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven kan niet worden beoordeeld vanwege het kleine aantal studies.

Conclusies

AHI

Laag GRADE	Radiofrequente thermotherapie van de tongbasis of het palatum verbetert mogelijk de AHI (/RDI). Het effect van RFT van de tongbasis lijkt iets groter dan RFT van het palatum. <i>Bronnen (Baba, 2015; Caples, 2010; Farrar, 2008; Sonuwan, 2015, Balsevičius, 2015)</i>
-----------------------	---

Slaperigheid (ESS)

Zeer laag GRADE	Radiofrequente thermotherapie van de tongbasis of het palatum leidt mogelijk tot een vermindering van slaperigheid. <i>Bronnen (Baba, 2015; Caples, 2010; Farrar, 2008; Sonuwan, 2015, Balsevičius, 2015)</i>
----------------------------	--

Zuurstofsaturatie

Zeer laag GRADE	Het effect van radiofrequente thermotherapie van de tongbasis of het palatum op zuurstofsaturatie is onduidelijk. <i>Bronnen (Baba, 2015; Caples, 2010; Farrar, 2008; Sonuwan, 2015, Balsevičius, 2015)</i>
----------------------------	--

Kwaliteit van leven

- GRADE	Radiofrequente thermotherapie van het palatum leidt mogelijk tot een verbetering van kwaliteit van leven. <i>Bronnen (Balsevičius, 2015)</i>
--------------------	---

Overwegingen

Nota bene: In deze richtlijn is gekozen voor OSA in plaats van OSAS conform de recente internationale literatuur. In deze module is gekozen voor AHI als primaire uitkomstmaat omdat de literatuur tot op heden AHI hanteert als de belangrijkste parameter. Het doel van behandeling is het reduceren van aan OSA gerelateerde symptomen en comorbiditeit. De AHI kan, ondanks de intrinsieke beperkingen als predictor van de ernst van OSA, worden gebruikt om de fysiologische effecten van de behandeling te beoordelen. Zie ook de module "Het concept OSA".

Bij patiënten met OSA en CPAP-ontrouw of CPAP-werkzaamheidsfalen dient de diagnose geherevalueerd te worden alvorens over te gaan tot een alternatieve behandelingsmethoden zoals chirurgie. De wetenschappelijke literatuur laat wisselende resultaten zien van nieuwe oropharyngeale en hypopharyngeale chirurgische technieken. Een extra complicerende factor bij de literatuursearch is dat veel publicaties een combinatie van technieken beschrijven waardoor het effect van één specifieke ingreep lastig te duiden is. Voorts zijn het vaak relatief kleine en mogelijk geselecteerde

studiepopulaties (NB geen RCT's). Ook is de BMI van de studiegroepen vaak lager dan 32 kg/m². Indien KNO-chirurgische behandelopties overwogen worden, dient altijd een drug-induced sleep endoscopy (DISE) te geschieden om de verschillende levels waar obstructie plaats kan vinden in kaart te brengen (zie de richtlijnmodule DISE). Op grond van deze DISE kan vervolgens een chirurgisch behandelplan opgesteld worden. Dit chirurgisch behandelplan moet een afweging maken tussen de effectiviteit van de behandelingen, de kans op ernstige complicaties van de behandelingen en de beschikbaarheid van de verschillende technieken in de ziekenhuizen. Chirurgische therapieën zijn veelal irreversibel. De therapietrouw van de patiënt is daarentegen altijd 100%, er kan immers niets uitgezet of uitgedaan worden. Dit moet natuurlijk meegenomen worden bij de beoordeling van de effectiviteit. De zogenaamde mean disease alleviation (MDA) is een betere maat om de echte effectiviteit van een behandeling te meten omdat deze niet alleen rekening houdt met de pure werkzaamheid van de behandeling maar ook met de therapietrouw van de patiënt.

Palatumtechnieken

Nieuwe palatumtechnieken zoals de laterale pharyngoplastiek, de expansion pharyngoplastiek en de repositie pharyngoplastiek vertonen een significante postoperatieve afname in de AHI, variërend van 17 tot 36 events/uur. In verschillende studies lijken deze nieuwe technieken in vergelijking met de UPPP een grotere daling in de AHI te bewerkstelligen. Het chirurgisch succes volgens de Sher criteria varieerde van 78 tot 90 %, maar werd maar in twee studies vermeld.

Radiofrequente thermotherapie van het palatum als geïsoleerde therapie liet in een systemische review en meta-analyse geen significante postoperatieve verbetering zien.

Hypopharyngeale technieken

Tongvolume reducerende chirurgie zoals de transorale robot chirurgie (TORS), coblation endoscopic lingual lightning (CELL) en submucosal minimal invasive lingual excision (SMILE) zijn nieuwe hypopharyngeale technieken die in de vorige richtlijn niet beschreven werden. De literatuursearch vertoonde significante verbetering na toepassing van deze technieken. Twee meta-analyses die keken naar het effect van TORS (vaak gecombineerd met andere technieken) lieten een daling van de AHI zien van 26 respectievelijk 24. Het chirurgisch succes volgens de Sher criteria was 48%. Eén prospectieve studie liet een afname in AHI van 51% zien met een chirurgisch succes van 64%. CELL en SMILE analyses zijn alleen beschreven als combinatietherapieën. Ook hier werden significante verbeteringen in de AHI beschreven van 65 tot 72% met een chirurgisch succes van 73%.

Tongbeenpositieveranderende chirurgie zoals hyoidthyroidpexie en tongsuspensie zijn wel geïsoleerd onderzocht in de literatuur. Resultaten lieten dalingen in AHI zien van rond de 40% en een chirurgisch succes van 36%. In combinatie met andere technieken werden wel grotere dalingen in AHI en een beter chirurgisch succes gemeld.

Radiofrequente thermotherapie van de tongbasis als geïsoleerde therapie vertoonde in een meta-analyse wel een significante afname in RDI in tegenstelling tot de geïsoleerde behandeling van alleen het palatum. De enige RCT die hierin werd opgenomen vertoonde echter geen significante verbetering. Radiofrequente thermotherapie op meerdere niveaus vertoonde betere resultaten.

Complicaties

Complicaties van bovenstaande technieken varieerden van postoperatieve bloedingen, globusgevoel, velopalatinale insufficiëntie, spraak- en of smaakveranderingen en eenmaal een bedreigde luchtweg, waarvoor een spoedtracheotomie verricht werd. In het overgrote merendeel werden de complicaties als licht beschouwd.

Aanbevelingen

Breng bij een OSA-patiënt bij wie KNO-chirurgie wordt overwogen de verschillende niveaus van obstructie middels een DISE in kaart. Op grond van dit onderzoek kan een chirurgisch behandelplan worden opgesteld.

UPPP kan worden overwogen bij Friedman type I OSA-patiënten met een AHI<30 en evidente obstructie op oropharyngeaal niveau. De werkgroep raadt aan terughoudend te zijn met UPPP bij type I patiënten die eerder tonsillectomie ondergingen.

Geef de nieuwere chirurgische oropharyngeale technieken (zoals de laterale pharyngoplastiek, de expansion sphincter pharyngoplastiek en de repositie pharyngoplastiek) de voorkeur boven de UPPP als de obstructie zich op oropharyngeaal niveau bevindt.

Bij obstructie op tongbasisniveau lijkt TORS betere resultaten te geven dan hyoidthyroidpexie. De beschikbaarheid van de apparatuur die hiervoor benodigd is in de Nederlandse ziekenhuizen kan een belemmerende factor zijn om patiënten op deze manier te behandelen.

Behandel patiënten met obstructie op velumniveau niet met radiofrequente thermotherapie van het palatum.

Literatuur

- Arora A, Chaidas K, Garas G, et al. Outcome of TORS to tongue base and epiglottis in patients with OSA intolerant of conventional treatment. *Sleep & Breathing*. 2016;20(2):739-47.
- Baba RY, Mohan A, Metta VV, et al. Temperature controlled radiofrequency ablation at different sites for treatment of obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep & Breathing*. 2015;19(3):891-910.
- Balsevičius T, Uloza V, Sakalauskas R, et al. Efficacy of radiofrequency treatment of the soft palate for patients with mild to moderate obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: treatment protocol with nine lesions to the soft palate. *Sleep and Breathing*. 2015;19(3):1003-9.
- Canzi P, Berardi A, Tinelli C, et al. Thirteen Years of Hyoid Suspension Experience in Multilevel OSAHS Surgery: The Short-Term Results of a Bicentric Study. *International journal of otolaryngology*. 2013;2013:263043.
- Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, et al. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2010;33(10):1396-407.
- Chi JC, Chiang RP, Chou TY, et al. The role of lateral pharyngoplasty in obstructive sleep apnea syndrome. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2015;272(2):489-96.
- Emara TA, Hassan MH, Mohamad AS, et al. Anterolateral Advancement Pharyngoplasty: A New Technique for Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 2016;24:24.
- Farrar J, Ryan J, Oliver E, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2008;118(10):1878-83.
- Friedman M, Soans R, Gurpinar B, et al. Evaluation of submucosal minimally invasive lingual excision technique for treatment of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2008;139(3):378-84.
- Handler E, Hamans E, Goldberg AN, et al. Tongue suspension: an evidence-based review and comparison to hypopharyngeal surgery for OSA. *Laryngoscope*. 2014;124(1):329-36.

- Holmlund T, Levring-Jäghagen E, Franklin KA, et al. Effects of radiofrequency versus sham surgery of the soft palate on daytime sleepiness. *Laryngoscope*. 2014;124(10):2422-6.
- Justin GA, Chang ET, Camacho M, et al. Transoral Robotic Surgery for Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2016;154(5):835-46.
- Kim MJ, Kim BY, Lee DC, et al. A modified uvulopalatal flap with lateral pharyngoplasty for treatment in 92 adults with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clinical Otolaryngology*. 2013;38(5):415-9.
- Li HY, Lee LA, Kezirian EJ. Coblation endoscopic lingual lightening (CELL) for obstructive sleep apnea. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(1):231-6.
- Li HY, Lee LA, Kezirian EJ. Efficacy of Coblation Endoscopic Lingual Lightening in Multilevel Surgery for Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2016;142(5):438-43.
- Mantovani M, Rinaldi V, Torretta S, et al. Barbed Roman blinds technique for the treatment of obstructive sleep apnea: how we do it? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(2):517-23.
- Meccariello G, Cammaroto G, Montevicchi F, et al. Transoral robotic surgery for the management of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *European Archives of Oto Rhino Laryngology*. 2016;24:24.
- Pang KP, Pang EB, Win MT, et al. Expansion sphincter pharyngoplasty for the treatment of OSA: a systemic review and meta-analysis. *European Archives of Oto Rhino Laryngology*. 2015;5:5.
- Piccin O, Scaramuzzino G, Martone C, et al. Modified hyoid suspension technique in the treatment of multilevel related obstructive sleep apnea. *Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2014;150(2):321-4.
- Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 1996;19:156–177.
- Song SA, Wei JM, Buttram J, et al. Hyoid surgery alone for obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2016;126(7):1702-8.
- Sonsuwan N, Rujimethabhas K, Sawanyawisuth K. Factors Associated with Successful Treatment by Radiofrequency Treatment of the Soft Palate in Obstructive Sleep Apnea as the First-Line Treatment. *Sleep Disorders Print*. 2015;2015:690425.
- Verse T, Wenzel S, Brus J. Multi-level surgery for obstructive sleep apnea. Lingual tonsillectomy versus hyoid suspension in combination with radiofrequency of the tongue base. *Sleep & Breathing*. 2015;19(4):1361-6.
- Vicini C, Hendawy E, Campanini A, et al. Barbed reposition pharyngoplasty (BRP) for OSAHS: a feasibility, safety, efficacy and teachability pilot study. “We are on the giant’s shoulders”. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2015;272(10):3065-70.
- Volner K, Dunn B, Chang ET, et al. Transpalatal advancement pharyngoplasty for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *European Archives of Oto Rhino Laryngology*. 2016;11:11.

Module 7 Behandeling met nervus hypoglossusstimulatie bij OSA

Uitgangsvraag

Wat is de positie van nervus hypoglossusstimulatie als behandeling van patiënten met OSA?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Bij welke patiënten is de toepassing van nervus hypoglossusstimulatie geïndiceerd?
- Hoe verhoudt nervus hypoglossusstimulatie zich tot andere behandelopties?

Inleiding

Voor patiënten met OSA en een hoge AHI is de eerste keuze voor behandeling CPAP. Helaas is het een klinische realiteit dat er patiënten zijn die niet met CPAP kunnen slapen ondanks goede educatie en begeleiding. Voor deze patiënten wordt zo nu en dan uitgeweken naar uitgebreide irreversibele operaties (bijvoorbeeld kaakosteotomieën door kaakchirurg, multilevelchirurgie door KNO-arts) met helaas lang niet altijd de gewenste uitkomst (genezing van OSA) dan wel complicaties verband houdend met de operatie.

Bovenste luchtwegstimulatie, zoals nervus hypoglossusstimulatie is een recente ontwikkeling voor de behandeling van OSA. Na bijna 25 jaar ontwikkeling is in 2014 Inspire op de markt gekomen. Middels een sensor tussen de ribspieren wordt de in- en expiratie gemeten en bij iedere inspiratie wordt door het afgeven van een elektrische puls door een neurostimulator de tongzenuw gestimuleerd. Dit leidt zowel tot het opheffen van obstructies op tongbasisniveau door het aanspannen van de tong naar anterior als het opheffen van obstructies op velumniveau door tractie aan de musculus styloglossus.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat is de effectiviteit van nervus hypoglossusstimulatie bij patiënten met OSA?

- P: (patiënten) patiënten met matig-ernstige en ernstige obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie behandeling met CPAP onvoldoende effect heeft gehad of niet verdragen werd, waardoor patiënt niet compliant was met CPAP;
- I: (Interventie) nervus hypoglossusstimulatie;
- C: (Comparison) CPAP, sham-stimulatie, pre- en postoperatief;
- O: (Outcomes) apneu-hypopneu index (AHI), oxygen desaturation index (ODI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), complicaties.

Relevante uitkomstmaten

De AHI is als kritieke uitkomstmaat genomen voor de klinische besluitvorming omdat deze maat gebruikt wordt in de bestaande literatuur. Ook de ESS, ODI, en kwaliteit van leven zijn uitkomstmaten die belangrijk zijn voor de besluitvorming.

Een afname van de AHI van tenminste 50% en een vermindering van AHI tot <15 werd als een klinisch relevant verschil gedefinieerd.

Voor een vermindering van slaperigheid (ESS) werd arbitrair een vermindering van 2 punten als een klinisch (patiënt) relevant verschil aangehouden.

Een afname van de ODI van tenminste 25% werd als klinisch relevant verschil (Strollo, 2014) gedefinieerd.

Een toename op de FOSQ schaal van 2 punten als klinisch relevant verschil gedefinieerd (Strollo, 2014).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 28 november 2016 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en overige designs, gepubliceerd vanaf 2015, die de PICO mogelijk kunnen beantwoorden. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 145 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews, mogelijke RCT's, ander vergelijkend onderzoek en observationeel onderzoek. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 15 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens 8 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 7 studies definitief geselecteerd.

Met de huidige search werd een eerdere search van het Zorginstituut Nederland (13 januari 2015) aangevuld. In de literatuuranalyse van het Zorginstituut werd een review uitgewerkt die ook terugkwam in onze search, en een klinische studie. De beide artikelen nemen wij voor de volledigheid mee in ons literatuuroverzicht.

Vier artikelen beschreven resultaten van dezelfde studie, namelijk de STAR-trial, gedurende verschillende perioden van follow-up. In totaal werden een review en acht artikelen (vier klinische studies) opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De systematische review van Certal (2015) includeerde zes onderzoeken die het effect van nervus hypoglossusstimulatie vergeleken met preoperatieve waarden. Er werden vijf case series en één case-report geïnccludeerd. De studies gebruikten verschillende stimulators: twee keer de Inspire II Medical System; drie keer de HGNS System, en een keer de Auro6000. Follow-up tijd varieerde tussen de zes en twaalf maanden. Het aantal deelnemers varieerde tussen de 1 en 126 patiënten, en de gemiddelde leeftijd lag tussen de 50,3 en 54,5 jaar.

De artikelen van Woodson (2014), Strollo (2016), Soose (2016) en Woodson (2016) rapporteerden resultaten van de STAR-studie. Voor de STAR-studie werden OSA-

patiënten AHI ≥ 15 en ≤ 65 en een intolerantie voor of inadequate therapietrouw aan CPAP-behandeling geëvalueerd. Patiënten werden geëxcludeerd wanneer er sprake was van: BMI >32 kg/m²; neuromusculaire ziekte (inclusief hypoglossus zenuwverlamming of -schade); ernstige cardiopulmonaire ziektes; actieve psychiatrische ziekte; andere niet-ademhalingsgerelateerde slaapstoornis; centrale of gemixte slaapapneu; niet-supine AHI <10 ; duidelijke anatomische abnormaliteiten die het gebruik van het device tegen kunnen werken (bijvoorbeeld tonsilgrootte 3 of 4); complete concentrische collaps op het niveau van de velofarynx.

In totaal werden 126 patiënten geïnccludeerd, met een gemiddelde leeftijd van $54,5 \pm 10,2$ jaar, een BMI van $28,4 \pm 2,6$ kg/m² en een baseline AHI van $32,0 \pm 11,8$ /uur. Zij kregen een nervus hypoglossusstimulatiesysteem aangebracht (Inspire Medical Systems, Maple Grove, Minnesota) en werden lange tijd gevolgd. De primaire uitkomst, het behandelingseffect na 12 maanden, is eerder gepubliceerd (Strollo, 2014) en is meegenomen in de review van Certal (2015). De artikelen van Strollo (2016), Soose (2016), Woodson (2016) gaven de langetermijnresultaten van de STAR-studie na respectievelijk 18 (n=123), 24 (n=123) en 36 (n=116) maanden, vergeleken met de baselinewaarden en de resultaten na 12 maanden. Patiënten dienden hier dus als eigen controle. Na 24 maanden werden alleen subjectieve maten (ESS en FOSQ) gemeten.

Woodson (2014) rapporteerde de resultaten van een gerandomiseerde gecontroleerde studie bij een subgroep patiënten uit de STAR-studie. Deze subgroep bestond uit de eerste 46 patiënten waarbij de nervus hypoglossusstimulator effect had (dat wil zeggen een reductie in AHI van tenminste 50% en aan AHI <20). Na 12 maanden werd bij 23 patiënten de stimulator 'aan' gezet, en bij 23 patiënten werd de stimulator 'uit' gezet. Deze twee groepen werden een maand gevolgd en met elkaar vergeleken. In de interventiegroep ('aan') was de gemiddelde (\pm SD) baseline leeftijd $57,1 \pm 10,1$ jaar, waren er 96% mannen en was de baseline AHI $31,1 \pm 12,3$ en in de controlegroep ('uit') $52,8 \pm 10,4$ jaar, 83% man, en de baseline AHI was $30,1 \pm 11,4$. De groepen waren vergelijkbaar op baseline en na 12 maanden.

In de prospectieve studie van Heiser (2016) werden 31 patiënten met OSA (AHI 15 tot 65/uur) geïnccludeerd. De patiënten waren CPAP-ontrouw. Gemiddelde leeftijd was $59,6 \pm 10,9$ jaar en 97% was man. Follow-up metingen voor de ESS werden gedaan na 2, 3, 6 en 12 maanden. Een PSG werd gedaan na 2 en 3 maanden, en na 6 en 12 maanden werd een thuis-polygrafie gedaan.

Friedman (2016) voerde een open-label prospectief cohort uit in zeven slaapcentra in de VS en Europa. In totaal werden 46 patiënten geïnccludeerd met OSA (AHI ≥ 20) en intolerant waren voor CPAP-therapie. Zes maanden na de implantatie van de nervus hypoglossusstimulator (ImThera auro6000) werden follow-up metingen gedaan.

In de retrospectieve case series van Kent (2016) werden 20 patiënten met OSA (AHI ≥ 15 , centrale apneu-index $<25\%$ en BMI ≤ 32 kg/m²) geïnccludeerd. De patiënten waren niet in staat tot CPAP-therapie en kregen, mits geschikt een nervus hypoglossus stimulator geïmplantieerd (Inspire). Follow-up metingen werden gemiddeld na 91,4 dagen afgenomen (range 58 tot 222 dagen).

Resultaten

AHI

De meta-analyse van Certal (2015) liet een significante afname zien van AHI na 3, 6 en 12 maanden behandeling met een nervus hypoglossus stimulator. Na drie maanden nam de AHI gemiddeld af met 23,9/u (95%CI -31,5, -16,4), na zes maanden was de gemiddelde afname 25,6/u (95%CI -31,2, -20,0) en na 12 maanden was de afname 17,2/u (95%CI -20,7, -14,3). Er werd tussen de verschillende typen stimulators geen verschil in effect gevonden. De totale reductie in AHI was 54% na drie maanden, 57% na zes maanden en 50% na 12 maanden. De meta-analyse noemt niet het percentage patiënten dat een daling van 50% of meer had van de AHI, of het percentage patiënten met een AHI <15.

De RCT van Woodson (2014) liet zien dat zodra de stimulator werd uitgezet, de AHI steeg van 7,6±4,0/u naar 25,8±16,2/u. Dit was significant verschillend ($p < 0,001$) van de aangroep, waar de AHI gelijk bleef (van 7,2±5,0/u naar 8,9±9,1/u). Nadat de stimulator weer was aangezet, werd de AHI weer gelijk aan de AHI van voor de RCT waarbij de stimulator aanstond (10,7±7,3/u).

Na 18 en 36 maanden na de implantatie van de Inspire, was de AHI significant gedaald ten opzichte van de baseline. Er werd geen verschil gevonden tussen de meting na 12 maanden en de latere metingen. Dit impliceert dat het effect ook op lange termijn stand houdt (Strollo, 2016; Woodson, 2016). Na 18 maanden en 36 maanden was bij respectievelijk 64% en 74% van de patiënten de AHI met tenminste 50% afgenomen tot een AHI <20. Bij 29% en 44% van de patiënten was de AHI <5 na respectievelijk 18 en 36 maanden. De PSG op 36 maanden werd bij 98 (78%) patiënten uitgevoerd. In totaal liet 52% een consistent positieve respons zien na 12, 18 en 36 maanden. Negen procent liet geen enkele positieve respons zien op de verschillende meetmomenten.

In de prospectieve cohortstudie (31 patiënten) van Heiser (2016) werd een significante afname gevonden van de AHI na twee en drie maanden, gemeten met een PSG en na zes en 12 maanden gemeten met een thuis-polygrafie. De AHI nam af van 32,9±11,2/u naar 10,3±13,0/u na drie maanden ($p < 0,001$), en naar 7,1±5,9/u na 12 maanden ($p < 0,001$). Na twaalf maanden had 97% van de patiënten een vermindering van AHI van tenminste 50%. Ook de prospectieve studie van Friedman (2016) zag een significante vermindering van AHI na zes maanden (van 34,9±22,5/u naar 25,4±23,1/u, $p = 0,004$). Bij 45% van de patiënten was er tenminste 50% afname van AHI en een AHI <20.

De retrospectieve studie van Kent (2016) liet een significante afname zien van AHI (33,3±13,0 naar 5,1±4,3). Van de 20 deelnemers had 70% bij follow-up een AHI <5%. 95% van de patiënten had een AHI <15.

Zuurstofdesaturatie (ODI)

De meta-analyse van Certal (2015) laat een significante afname zien van ODI na follow-up van drie maanden (gemiddelde afname -10,0, 95%CI -16,3, -3,8), zes maanden (gemiddelde afname -11,7, 95%CI -17,2, -6,2) en 12 maanden (gemiddelde afname -13,7, 95%CI -16,9, -10,6).

De RCT van Woodson (2014) liet zien dat zodra de stimulator werd uitgezet, de ODI steeg van 6,0±3,7 naar 23,0±15,6. Dit was significant verschillend ($p < 0,001$) van de 'aan-groep', waar de ODI gelijk bleef (van 6,3±5,4 naar 8,0±8,9). Nadat de stimulator weer was

aangezet, werd de ODI weer gelijk aan de waarden van voor de RCT waarbij de stimulator aanstond ($9,1 \pm 6,1$).

Na 18 en 36 maanden na de implantatie van de Inspire was de ODI significant gedaald ten opzichte van de baseline. Er werd geen verschil gevonden tussen de meting na 12 maanden en de latere metingen; het positieve effect op ODI houdt dus ook op lange termijn stand (Strollo, 2016; Woodson, 2016).

Heiser (2016) zag in de cohort van 31 patiënten een significante afname van de ODI na twee en drie maanden, gemeten met een PSG en na zes en 12 maanden gemeten met een thuis-polygrafie. De ODI nam af van $30,7 \pm 13,0$ naar $13,8 \pm 13,8$ na drie maanden ($p < 0,001$), en naar $9,9 \pm 8,0$ na 12 maanden ($p < 0,001$). De studie van Friedman (2016) liet zes maanden ook een daling van de ODI zien (van $32,4 \pm 22,3$ naar $23,6 \pm 22,3$, $P = 0,006$).

Kent (2016) nam niet de ODI mee als uitkomstmaat, maar de laagste zuurstofsaturatie (LSAT). Deze verbeterde iets na de nervus hypoglossusstimulatie, maar deze verbetering was niet significant.

Slaperigheid (ESS)

De meta-analyse van Certal (2015) liet een significante afname zien van ESS na drie maanden (gemiddelde afname 4,2, 95%CI -6,5, -1,9), na zes maanden (gemiddelde afname 3,8, 95%CI -5,4, -2,3) en 12 maanden (gemiddelde afname 4,6, 95%CI -5,7, -3,5) follow-up.

De RCT van Woodson (2014) liet zien dat zodra de stimulator werd uitgezet, de ESS steeg van $6,9 \pm 4,6$ naar $10,0 \pm 6,0$. Dit was significant verschillend ($p < 0,001$) van de interventiegroep, waar de score op de ESS gelijk bleef (van $5,9 \pm 3,4$ naar $5,6 \pm 3,9$). Nadat de stimulator weer was aangezet, daalde de ESS weer naar het niveau van voor de RCT ($8,0 \pm 4,4$).

Na 18, 24 en 36 maanden na de implantatie van de Inspire was de ESS significant gedaald ten opzichte van de baseline. Er werd geen verschil gevonden tussen de meting na 12 maanden en de latere metingen. De vermindering van slaperigheid door de Inspire houdt dus langere tijd aan (Soose, 2016, Strollo, 2016; Woodson, 2016).

In de cohort van Heiser (2016) van 31 patiënten werd een significante verbetering van de ESS gevonden na twee, drie, zes en 12 maanden. De ESS nam af van $12,6 \pm 5,6$ naar $6,8 \pm 4,8$ na drie maanden ($p < 0,001$), en naar $5,9 \pm 4,8$ na 12 maanden ($p < 0,001$).

Friedman (2016) vond ook een verbetering van ESS (van $12,0 \pm 4,8$ naar $8,3 \pm 4,4$, $p < 0,001$).

Kent (2016) vond in de retrospectieve case series een significante verbetering van de ESS na gemiddeld 91 dagen na de implantatie van de nervus hypoglossusstimulatie. ESS nam af van $10,3 \pm 5,2$ naar $6,0 \pm 4,4$.

Kwaliteit van leven (FOSQ)

Vier artikelen in de review van Certal (2015) nam de FOSQ als uitkomstmaat mee. De data werden niet samengevoegd. Alle studies lieten een significante verbetering zien na behandeling met de nervus hypoglossusstimulator.

De RCT van Woodson (2014) liet zien dat zodra de stimulator werd uitgezet, de FOSQ daalde van $17,0 \pm 3,5$ naar $15,0 \pm 4,0$. Dit was significant verschillend ($p=0,008$) van de interventiegroep, die gelijk bleef (van $17,9 \pm 2,9$) naar $17,0 \pm 2,9$). Nadat de stimulator weer was aangezet, weer gelijk aan de FOSQ van voor de RCT ($17,1 \pm 2,9$).

Na 18, 24 en 36 maanden na de implantatie van de Inspire, was de FOSQ significant verbeterd ten opzichte van de baseline. Er werd geen verschil gevonden tussen de meting na 12 maanden en de latere metingen. Het positieve effect op kwaliteit van leven houdt dus langere tijd aan (Soose, 2016, Strollo, 2016; Woodson, 2016).

Friedman (2016) nam in plaats van de FOSQ om kwaliteit van leven te meten, de Sleep Apnea Quality of Life Index af. Na zes maanden nervus hypoglossusstimulatie was de kwaliteit van leven verbeterd.

Complicaties

Geen van de studies uit de review van Certal (2015) rapporteerden serieuze complicaties (adverse events). Wel werden minder ernstige complicaties beschreven die veelal van voorbijgaande aard waren, zoals slapeid van de tong, pijn aan de tong, pijn of zwelling op de plek van de nekincisie, koorts, gebrek aan tongrespons aan de stimulator. Bij 4,5% van de patiënten werd de stimulator verwijderd na klachten.

In de STAR-studie werd bij twee patiënten de stimulator verwijderd vanwege insomnia of septische artritis. De volgende complicaties werden daarnaast nog gemeld: verdoofd gevoel op de plek van de incisie dat ≥ 12 maanden duurde ($n=3$); ongemak door de elektrische stimulatie (80 keer gerapporteerd in het eerste jaar, en 23 en 24 keer in jaar 2 en 3, respectievelijk); wonden van de tong door de beweging van de tong over het gebit ($n=28$ in het eerste jaar, $n=4$ in het derde jaar). Twaalf patiënten hadden herhaaldelijk last van wondjes aan de tong, zij konden succesvol geholpen worden met een plastic beugel.

In de studie van Heiser (2016) werden geen ernstige complicaties gerapporteerd.

Kent (2016) rapporteerde bij vier patiënten therapie-gerelateerde bijwerkingen (droge mond, geschaafde tong). Ook werd er na de operatie wondophoping (seroom) rond de incisie ($n=2$) en ongemak rondom de incisie ($n=1$) gerapporteerd. Er werden geen postoperatieve wondinfecties gemeld, geen subjectieve spraak- of slikverandering, en geen spierzwakte van de spieren aangestuurd door de hypoglossus- of mandibulaire zenuwen.

Friedman (2016) maakte onderscheid tussen niet-ernstige en ernstige events, op de korte en lange termijn. Korte termijn ernstige complicaties kwam bij zes van de 46 (13%) patiënten voor (hematoom, pijn, bloedingen, geen stimulatie en andere complicaties). Lange termijn ernstige complicaties kwamen voor bij zes patiënten (13%) (pijn, verwijdering van de stimulator, en andere complicaties).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat AHI is gelijk gebleven op het beginniveau van observationele studies (laag). Ondanks de consistente resultaten, zijn er beperkingen in de onderzoekopzet (blinding van deelnemers en/of onderzoekers, risk of bias, financiering van studies door de industrie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ODI is gelijk gebleven op het beginniveau van observationele studies (laag). Ondanks de consistente resultaten, zijn er beperkingen in de onderzoekopzet (blinding van deelnemers en/of onderzoekers, risk of bias, financiering van studies door de industrie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat slaperigheid (ESS) is gelijk gebleven op het beginniveau van observationele studies (laag). Ondanks de consistente resultaten, zijn er beperkingen in de onderzoekopzet (blinding van deelnemers en/of onderzoekers, risk of bias, financiering van studies door de industrie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven (FOSQ) is gelijk gebleven op het beginniveau van observationele studies (laag). Ondanks de consistente resultaten, zijn er beperkingen in de onderzoekopzet (blinding van deelnemers en/of onderzoekers, risk of bias, financiering van studies door de industrie).

Conclusies

AHI

Laag GRADE	<p>Nervus hypoglossusstimulatie verbetert mogelijk de AHI op korte en langere termijn bij patiënten met OSA (AHI 15 tot 65) .</p> <p>Nervus hypoglossusstimulatie lijkt bij het merendeel van de patiënten een positief effect te hebben op de AHI (afname van tenminste 50% en een AHI<20).</p> <p><i>Bronnen (Cortal, 2015; Strollo, 2016; Woodson, 2016; Woodson, 2014; Heiser, 2016; Kent, 2016; Friedman, 2016)</i></p>
-----------------------	---

Zuurstofsaturatie (ODI)

Laag GRADE	<p>Nervus hypoglossusstimulatie verbetert mogelijk de ODI op korte en langere termijn bij patiënten met OSA (AHI 15 tot 65).</p> <p><i>Bronnen (Cortal, 2015; Strollo, 2016; Woodson, 2016; Woodson, 2014; Heiser, 2016, Kent, 2016 (LSAT); Friedman, 2016)</i></p>
-----------------------	---

Slaperigheid (ESS)

Laag GRADE	<p>Nervus hypoglossusstimulatie verbetert mogelijk de slaperigheid, gemeten met de ESS, op korte en langere termijn bij patiënten met OSA (AHI 15 tot 65).</p> <p><i>Bronnen (Cortal, 2015; Soose, 2016; Strollo, 2016; Woodson, 2016; Heiser, 2016; Kent, 2016; Friedman, 2016)</i></p>
-----------------------	--

Kwaliteit van leven (FOSQ)

Laag GRADE	<p>Nervus hypoglossusstimulatie verbetert mogelijk de kwaliteit van leven, gemeten met de FOSQ, op korte en langere termijn bij patiënten met OSA (AHI 15 tot 65).</p>
-----------------------	--

Overwegingen

Nota bene: In deze richtlijn is gekozen voor OSA in plaats van OSAS conform de recente internationale literatuur. In deze module is gekozen voor AHI als primaire uitkomstmaat omdat de literatuur tot op heden AHI hanteert als de belangrijkste parameter. Het doel van behandeling is het reduceren van aan OSA gerelateerde symptomen en comorbiditeit. De AHI kan, ondanks de intrinsieke beperkingen als predictor van de ernst van OSA, worden gebruikt om de fysiologische effecten van de behandeling te beoordelen. Zie ook de module “Het concept OSA”.

Zoals bij bijna iedere chirurgische interventie zijn er voor de nervus hypoglossusstimulatie geen placebogecontroleerde gerandomiseerde studies beschikbaar omdat het als niet-ethisch wordt beschouwd om patiënten onder narcose een placebo-operatie aan te doen. Als alternatief voor een placebo-operatie is er in de Star studie 12 maanden na implantatie een andere randomisatie verricht bij de eerste opvolgende 46 patiënten die reageerden op de neurostimulatie. Gerandomiseerd werd er tussen de stimulatie continueren of stoppen. Patiënten met een AHI tussen de 15 en 50 kwamen in aanmerking voor implantatie. Een maand na implantatie, dus nog voor de therapie werd aangezet, vond nog een tweede polysomnografie plaats. Als basiswaarde voor de AHI werd het gemiddelde van deze twee verrichte polysomnografieën genomen. Hierdoor varieerde de basis AHI van 13 tot 65 in deze studie. Op basis hiervan heeft de FDA het implantaat goedgekeurd voor patiënten met een AHI tussen de 15 en 65 en een BMI ≤ 32 kg/m². Sinds de Star studie zijn meerdere publicaties verschenen die AHI-reducties van 60 tot 85% na implantatie lieten zien. Ook de dalingen van de ODI en de ESS en de stijging van de FOSQ werden opnieuw bevestigd in deze recentere studies.

In de meeste studies werden patiënten geïnccludeerd als zij aan een van de volgende criteria voldeden:

- BMI ≤ 32 kg/m².
- Bij DISE geen concentrische circulaire collaps (CCC) op velumniveau (Vanderveken, 2013).
- Centrale apneu's onder de 25%.
- AHI ≥ 15 en ≤ 65 .

In het waarborgdocument van het Zorginstituut Nederland (2017) worden in- en exclusiecriteria genoemd aangaande de vergoeding voor nervus hypoglossusstimulatie. De richtlijnwerkgroep volgt de recente literatuur en de internationale richtlijnen en wijkt hierdoor af van de criteria van het Zorginstituut wat betreft de AHI (≥ 15 en ≤ 65 in plaats van ≥ 30 en ≤ 50) en de contra-indicaties. De contra-indicaties die in het waarborgdocument gesteld zijn, zijn gebaseerd op de in- en exclusiecriteria van wetenschappelijke studies. Voor wetenschappelijke studies wordt gestreefd naar een zo homogeen mogelijke onderzoekspopulatie. Voor de dagelijkse, klinische praktijk acht de werkgroep deze lijst van contra-indicaties niet wenselijk.

Nervus hypoglossusstimulatie is een relatief kostbare therapie. Daarom is het belangrijk dat patiënten een aangetoonde CPAP therapie-intolerantie hebben ondanks goede

educatie en begeleiding. Alternatieve behandelopties zoals een MRA, positietraining of bovenste luchtwegchirurgie (inclusief kaakosteotomie), dienen ook overwogen te worden. Indien er sprake is van onvoldoende effect van CPAP (werkzaamheidsfalen) dient heroverweging van de diagnose plaats te vinden, middels PSG en DISE en in een multidisciplinair overleg besproken te zijn, alvorens wordt overgegaan op een andere behandeloptie voor OSA.

De meest frequente bijwerkingen die worden gerapporteerd zijn direct postoperatieve complicaties zoals pijn ter plaatse van de incisie, bloeding, hematoom en wondinfectie. Op de langere termijn was wondvorming aan de tong, door het schuureffect over de voortanden heen, de meest voorkomende complicatie. Dit kon in de meeste gevallen verholpen worden door gebruik te maken van een plastic beschermbitje. Verwijdering van de stimulator door ongewenste bijwerkingen komt voor bij zo'n 4,5% van de patiënten.

De resultaten op lange termijn zijn consistent met de eerste studie uitkomsten. Controle polysomnografie na 3 jaar en ESS en FOSQ na 4 jaar vertonen geen vermindering van de effectiviteit van de behandeling.

In tegenstelling tot andere chirurgische therapieën is de therapietrouw van de patiënt niet standaard 100% bij nervus hypoglossusstimulatie. Het systeem kan immers uitgezet worden door de patiënt. De zogenaamde mean disease alleviation (MDA), een maat om de echte efficiëntie van een behandeling te meten, rekening houdend met de compliantie van de patiënt, moet dan ook anders worden bepaald dan bij de overige soorten van chirurgie. Bij bovenste luchtwegstimulatie moet dus rekening gehouden worden dat de MDA mogelijk minder is dan 100%. Anderzijds is de ingreep, in tegenstelling tot andere chirurgische interventies tot op zekere hoogte reversibel, doordat het implantaat verwijderd kan worden.

Aanbevelingen

Overweeg een patiënt met OSA met een AHI tussen de 15 en 65 die objectiveerbaar CPAP-intolerant is te behandelen met nervus hypoglossusstimulatie.

Indien er sprake is van onvoldoende effect van CPAP (therapiewerkzaamheidsfalen) dient heroverweging van de diagnose plaats te vinden. Het verdient de voorkeur in een multidisciplinair overleg, na polysomnografie en DISE, andere behandelopties voor de betreffende patiënt te bespreken.

Alternatieve behandelopties zoals een MRA, positietraining of bovenste luchtwegchirurgie, dienen geëvalueerd te worden.

Behandel een patiënt **niet** met nervus hypoglossusstimulatie als er sprake is van een BMI >32, een complete concentrische collaps op velumniveau (bij DISE), of meer dan 25% centrale apneu's.

Verwijs een patiënt bij wie nervus hypoglossusstimulatie wordt overwogen naar een kliniek waar ervaring is met deze techniek.

Literatuur

- Certal VF, Zaghi S, Riaz M, et al. Hypoglossal nerve stimulation in the treatment of obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2015;125(5):1254-64.
- Friedman M, Jacobowitz O, Hwang MS, et al. Targeted hypoglossal nerve stimulation for the treatment of obstructive sleep apnea: Six-month results. *Laryngoscope*. 2016;126(11):2618-23.
- Heiser C, Knopf A, Bas M, et al. Selective upper airway stimulation for obstructive sleep apnea: a single center clinical experience. *European Archives of Oto Rhino Laryngology*. 2016;12:12.
- Kent DT, Lee JJ, Strollo PJ, et al. Upper Airway Stimulation for OSA: Early Adherence and Outcome Results of One Center. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2016;155(1):188-93.
- Soose RJ, Woodson BT, Gillespie MB, et al. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Self-Reported Outcomes at 24 Months. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016;12(1):43-8.
- Strollo PJ, Jr, Gillespie MB, Soose RJ, et al. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Durability of the Treatment Effect at 18 Months. *Sleep*. 2015;38(10):1593-8.
- Vanderveken OM, Maurer JT, Hohenhorst W, et al. Evaluation of drug-induced sleep endoscopy as a patient selection tool for implanted upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2013 15;9(5):433-8.
- Woodson BT, Soose RJ, Gillespie MB, et al. Three-Year Outcomes of Cranial Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: The STAR Trial. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2016;154(1):181-8.

Module 8 Kaakchirurgische behandelingen bij OSA – de bimaxillaire osteotomie

Uitgangsvraag

Wat is de positie van een (bimaxillaire) osteotomie in de behandeling van volwassen OSA-patiënten?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Bij welke patiënten is de toepassing van (bimaxillaire) osteotomie geïndiceerd?
- Bij welke patiënten is de toepassing van (bimaxillaire) osteotomie het meest effectief?
- Hoe verhoudt (bimaxillaire) osteotomie zich tot andere behandelopties?

Inleiding

Het uitvoeren van een kaakosteotomie als behandeling van obstructief slaapapneu (OSA) wordt beschouwd als een effectieve en veilige chirurgische therapie. Bij een bimaxillaire kaakosteotomie wordt beoogd de bovenste luchtweg te verruimen door de onder- en bovenkaak naar ventraal te verplaatsen. Bij deze ingreep wordt een Le Fort 1 osteotomie van de bovenkaak gecombineerd met een bilaterale sagittale splijtingsosteotomie van de onderkaak. In de Angelsaksische literatuur wordt deze dubbele kaakcorrectie ook wel Maxillomandibular Advancement (MMA) genoemd. Bij een uitgesproken retrognathie van de onderkaak kan in sommige gevallen worden volstaan met alleen een splijtingsosteotomie van de onderkaak. De mate van ventraalwaartse verplaatsing van de onderkaak bij behandeling van OSA-patiënten (+/-10 mm) is vaak meer uitgesproken dan bij een kaakosteotomie in het kader van een conventionele orthognathische behandeling. Soms wordt de bimaxillaire osteotomie gecombineerd met een (gemodificeerde) kinplastiek teneinde de musculus genioglossus verder naar ventraal te verplaatsen (genioglossus advancement). Dit geeft vaak een extra verruiming van de bovenste luchtweg, bovenop op het effect van de bimaxillaire osteotomie.

Diverse studies zijn tot op heden verricht naar het effect van een bimaxillaire osteotomie bij OSA-patiënten. Er worden diverse protocollen voorgesteld in de literatuur om patiënten te selecteren voor een osteotomie. Ondanks deze grote verscheidenheid aan behandelprotocollen, is de precieze indicatie voor een (bimaxillaire) osteotomie bij de behandeling van OSA-patiënten tot op heden nog steeds onbepaald.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat is de effectiviteit van kaakosteotomie, met of zonder genioglossus advancement op AHI, ESS, FOSQ, ODI en Sher criteria?

P: (welke patiëntcategorie)	OSA-patiënten;
I: (welke interventie)	kaakosteotomie (maxillomandibular advancement surgery), met of zonder genioglossal advancement (genioplasty);
C: (welke comparison)	pre-operatieve waarden, vergelijking met CPAP;
O: (welke uitkomstmaten)	apnea-hypopnea index (AHI), Sher criteria, Epworth Sleepiness Scale (ESS), Functional outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), complicaties, Oxygen Desaturation Index (ODI).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte AHI en de SHER criteria voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en mate van slaperigheid (ESS), kwaliteit van leven (FOSQ), zuurstofsaturatie (ODI) voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde een afname van 50% tot een AHI van <20 als een klinisch (patiënt) relevant verschil (chirurgisch succes volgens de Sher criteria). Chirurgische genezing werd gedefinieerd als een AHI<5/uur. Voor een vermindering van slaperigheid (ESS) werd arbitrair een vermindering van 2 punten als een klinisch (patiënt) relevant verschil aangehouden.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, mogelijke RCT's, en andersoortige designs. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 282 treffers op. Reviews werden geïnccludeerd wanneer er was gezocht in tenminste twee databases, zoektermen werden genoemd, en de resultaten van geïnccludeerde studies helder werden weergegeven. Mogelijke RCT's en andersoortige designs werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: prospectief onderzoek, minstens 10 OSA-patiënten in de studie, van minstens een van de genoemde uitkomstmaten pre- en postoperatieve data. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 14 reviews en 40 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens twaalf reviews en 36 andere artikelen studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording). Twee reviews en vier studies werden definitief geselecteerd. Daarnaast werd nog één RCT geïnccludeerd. Ondanks dat deze studie terugkomt in een van de systematische reviews, werken wij deze referentie apart uit vanwege het belang van de studie. Daarnaast werden de geïnccludeerde studies uit de 2009 richtlijn beoordeeld op geschiktheid. De studies komen veelal terug in de reviews, zijn laag van kwaliteit en zijn hier daarom niet apart uitgewerkt.

Daarmee zijn een zevental onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Zaghi (2016) voerde een systematische review en meta-analyse uit om het effect van een bimaxillaire osteotomie te meten. Studies werden alleen geïnccludeerd als er geen andere operatieve technieken dan de osteotomie werden toegepast. De auteurs includeerden 45 observationele studies (prospectief en retrospectief) met pre- en postoperatieve data die een totaal van 518 deelnemers hadden. Gemiddelde (\pm SD) baseline AHI was $57,2 \pm 25,4$ en het merendeel van de patiënten had een AHI ≥ 30 (87%). Gemiddelde leeftijd was $45,3 \pm 10$ jaar, 83% was man, baseline BMI was $33,8 \pm 9,7$ kg/m² en de follow-up tijd had een mediaan van zes maanden (range 2 tot 6 maanden). Individuele patiëntdata werden geëxtraheerd en gepoold voor de meta-analyse. Omdat alleen studies werden geïnccludeerd die individuele data beschikbaar stelden, werden een aantal grotere cohorten niet meegenomen. Deze zijn wel meegenomen in de review en meta-analyse van Holty (2010; zie hieronder).

Holty (2010) includeerde in een systematische review en meta-analyse 59 observationele studies, die uit 22 unieke studiepopulaties bestonden (n=627 OSA-patiënten met AHI ≥ 5). Preoperatieve waarden werden vergeleken met waarden na een bimaxillaire osteotomie. Gemiddelde baseline AHI was $63,9 \pm 26,7$. De gemiddelde follow-up tijd was 5,3 maanden (range 3 tot 7,7 maanden). In deze review worden ook verschillende vergelijkingen gemaakt tussen voorspellende factoren (baseline AHI, BMI, leeftijd, sella-nasion-Point A angle (SNA), sella-nasion-Point B angle (SNB), en posterior airway space – base of tongue) en uitkomst. Een deel van de studies overlapt met de studies uit de review van Zaghi (2016).

Naast de systematische reviews werken wij vier prospectieve cohorten en een RCT verder uit.

Liao (2015) onderzocht de effectiviteit van een aangepaste vorm van een bimaxillaire osteotomie bij 20 OSA-patiënten waarbij andere behandelingen niet succesvol waren. De studie werd in Taiwan uitgevoerd. Gemiddelde leeftijd was $33 \pm 6,5$ jaar en BMI was $22,4 \pm 3,4$ kg/m². Alle OSA-patiënten hadden een AHI ≥ 15 event/uur (baseline $41,6 \pm 19,2$). De gemiddelde follow-up periode werd niet vermeld.

Ook Hsieh (2014) onderzocht deze aangepaste methode van de bimaxillaire osteotomie en deed dit bij 16 patiënten in een prospectief cohort. Patiënten met OSA (AHI ≥ 15 event/uur) werden geïnccludeerd. Baseline AHI was $35,7 \pm 18,0$, leeftijd was $33 \pm 7,9$ jaar en BMI was $22 \pm 3,3$ kg/m². Follow-up-metingen werden gemiddeld afgenomen na 12 ± 8 maanden. De patiëntenpopulatie lijkt op die van Liao (2015), maar het is onduidelijk of dezelfde patiënten zijn meegenomen in de analyses.

Boyd (2015) voerde een twee-center prospectieve studie uit bij 30 patiënten met OSA (AHI > 15 event/uur). Bij de geïnccludeerde deelnemers was CPAP-behandeling niet effectief of werd niet getolereerd. Het doel van de studie was om de langere termijn effecten van de bimaxillaire osteotomie te onderzoeken. Metingen werden voor de operatie uitgevoerd en nog een keer na minimaal twee jaar na de operatie. De mediane follow-up tijd was 6,3 jaar (interquartile range, IQR 4,2 tot 9,2 jaar). De dertig deelnemers hadden een gemiddelde baselinleeftijd van $50,5 \pm 9,6$ jaar en BMI van $29,1 \pm 4,1$ kg/m². Het merendeel was man (80%).

Een ander prospectief cohort includeerde 16 OSA-patiënten die MMA ondergingen (Giarda, 2012). Deelnemers werden, naast de baselinemeting, twee keer gemeten voor follow-up; na zes maanden na de operatie en na gemiddeld $48,6 \pm 25,1$ maanden. Gemiddelde leeftijd van de studiebevolking was $49,3 \pm 8,2$ en 81% was man. Naast de bimaxillaire osteotomie, ondergingen geen van de patiënten een kinplastiek; wel kregen vijf patiënten een septumplastiek met conchacorrectie, één patiënt onderging UPPP en drie patiënten ondergingen beide operatietechnieken.

Van data van de vier prospectieve studies is, waar mogelijk, een gepoold effect berekend door middel van ReviewManager (RevMan; version 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

De enige RCT die werd gevonden (Vicini, 2010) vergeleek het effect van de bimaxillaire osteotomie met autotitrating positive airway pressure (autoPAP). Patiënten met een AHI >30 werden geïncludeerd, onafhankelijk van de BMI. Per groep werden 25 patiënten met ernstig OSA gerandomiseerd en één jaar gevolgd. In de osteotomie-groep was de gemiddelde leeftijd $49,1 \pm 9,1$ jaar en de gemiddelde BMI was $32,7 \pm 5,8$ kg/m². De baseline karakteristieken verschilden niet significant met die van de autoPAP-groep (gemiddelde leeftijd was $48,7 \pm 10,7$ jaar en de BMI was $30,2 \pm 4,6$ kg/m²). In de autoPAP-groep vielen gedurende het follow-up jaar zes deelnemers uit: drie in de eerste maand, en drie later in de studie. Deze zes deelnemers ondergingen uiteindelijk ook een bimaxillaire osteotomie.

Resultaten

Apneu-hypopneu index (AHI)

De twee meta-analyses lieten beide een significant effect zien van de bimaxillaire osteotomie op AHI. Gepoolde afname varieerde tussen de $-47,85 \pm 4,7$ (n=518 deelnemers; Zaghi, 2016), en $-54,4$ events/uur (n=627 deelnemers; Holty, 2010). Zaghi (2016) noemde een gemiddelde preoperatieve waarde van $57,2 \pm 25,4$ en een postoperatieve waarde van $9,5 \pm 10,4$. De meta-analyse van Holty (2010) had een iets hogere preoperatieve AHI ($63,9 \pm 26,7$) met een postoperatieve waarde van $9,5 \pm 10,7$. De follow-up tijd van de studies lag tussen de 2 en 7,7 maanden. Chirurgisch succes (AHI <20 met een afname van tenminste 50%) was 85,5% en genezing (AHI <5) vond bij 38,5% van de patiënten plaats (Zaghi, 2016). Holty (2010) vond een vergelijkend percentage voor chirurgisch succes (86%) en genezing (43,2%) (Holty, 2010).

De vier prospectieve studies lieten ook allemaal een significante afname zien na MMA op AHI. Een gepoold effect (mean difference, fixed effect) was $-35,4$ (95%CI 27,7, 44,9; $I^2=0\%$) (Giarda, 2013; Hsieh, 2014; Boyd, 2014; Liao, 2015). De AHI daalde van baselinewaarden tussen de 35,7 en 49 naar eindwaarden tussen de 4,8 en 10,9.

De lange termijndata van Giarda (2013) werd niet geïncludeerd in de meta-analyse. Na gemiddeld 48,6 maanden post-chirurgie was de AHI van de zestien deelnemers $10,4 \pm 5,4$. Dit verschilde niet significant van de resultaten gemeten na zes maanden.

De preoperatieve AHI lijkt een goede voorspeller voor de afname in AHI. Zaghi (2016) zag dat patiënten met een hoge baseline AHI een grotere afname hebben dan patiënten met een lagere baseline AHI. Patiënten met een baseline AHI van ≥ 90 had een gemiddelde afname van $94,5 \pm 23,5$, terwijl patiënten met een AHI <30 een afname hadden van $14,1 \pm 11,6$. Patiënten die chirurgisch succes of genezing hadden, hadden een lagere

baseline-AHI en een hogere SpO₂, en waren over het algemeen jonger (Zaghi, 2016). Andere preoperatieve factoren, waaronder vrouwelijk geslacht, hoger BMI en ESS, en lager SpO₂, waren alleen in univariate analyses geassocieerd met postoperatieve AHI. In multivariate analyses verdwenen deze echter weer.

Holty (2010) vond in een multivariate regressieanalyse jongere leeftijd, lagere preoperatieve AHI, lager BMI en een hogere graad van verplaatsing van de bovenkaak als voorspellers voor het behalen van chirurgisch succes. Voor chirurgische genezing (AHI<5) werd in een univariate analyse de volgende voorspellende factoren gevonden: een hogere graad van verplaatsing van de bovenkaak (maxillary advancement) en een post-osteotomie posterior airway space (hoe groter de ruimte, hoe meer kans op genezing).

In de RCT van Vicini (2010) werd een sterke verbetering van de AHI gevonden na zowel bimaxillaire osteotomie (baseline gemiddelde±SD: 56,8±16,5; follow-up: 8,1±7,0) als na autoPAP (baseline gemiddelde±SD: 50,3±12,4; follow-up: 6,3±1,6). De twee behandelingen verschilden niet in het effect op AHI (p=0,21).

Slaperigheid (Epworth Sleepiness Scale)

Slaperigheid werd gemeten met de Epworth Sleepiness Scale (ESS). De meta-analyse van Zaghi (2016) liet een significant verschil zien op de ESS: van een gemiddelde preoperatieve score van 13,5±5,2 naar een postoperatieve waarden van 3,2±3,2 (p <0,001). Ook de review van Holty (2010) vond een significant gepoold effect op de ESS (ESS pre-operatief: 13,2±5,5; ESS post-operatief: 5,1±3,6, P<0,001).

Drie prospectieve studies namen ESS mee in hun uitkomstmaten en lieten ook een significante afname zien na bimaxillaire osteotomie op slaperigheid. Een gepoold effect (mean difference, random effect) was -7,18 (95%CI -10,81, -3,54; heterogeniteit was hoog: I²=92%) (Giarda, 2013; Boyd 2014; Liao, 2015). Giarda (2013) keek ook naar het verschil tussen zes maanden en 48 maanden. ESS verschilde niet tussen deze twee tijdstippen.

Vicini (2010) vond na zowel bimaxillaire osteotomie als na autoPAP een verbetering in ESS score (bimaxillaire osteotomie: baseline gemiddelde±SD: 11,6±2,8; follow-up: 7,7±1,3. AutoPAP: baseline gemiddelde±SD: 11,2±2,6; follow-up 5,9±1,6). Beide behandelingen verschilden niet in de mate van effect (p=0,20).

Zuurstof(de)saturatie (Oxygen Desaturation Index; ODI)

Zuurstofdesaturatie (SpO₂) verbeterde significant na de bimaxillaire osteotomie (preoperatief gemiddelde±SD: 70,1±15,6; postoperatief: 87,0±5,2; p<0,001) (Zaghi, 2016). Holty (2010) keek naar de laagste nachtelijke oxyhemoglobinesaturatie en vond een gepoold significante verandering na bimaxillaire osteotomie (preoperatieve waarde van 71,9±14,8 %, naar postoperatieve waarde van 87,7±4,8%; P<0,001).

Liao (2015) namen twee maten mee om zuurstofsaturatie te beoordelen: minimum SpO₂ en de zuurstof desaturatie index (ODI). Op beide maten werd een verbetering gevonden (p<0,001).

Giarda (2013) gebruikte de ODI als uitkomstmaat en zagen een verbetering na zes en twaalf maanden ten opzichte van de waarde voor de operatie (preoperatief

gemiddelde±SD, 20,4±21,4; postoperatief zes maanden: 7,3±10,1; postoperatief twaalf maanden: 6,6±6,0). Een maat voor significantie werd niet genoemd in het artikel.

Kwaliteit van leven

De review van Holty (2010) beschrijft van twee studies het effect van bimaxillaire osteotomie op kwaliteit van leven. De studie van Lye, 2008 (n=15) liet een verbetering zien op alle domeinen van de FOSQ (pre-MMA: 14,4; post-chirurgie: 18,8, p<0,001). De case-control studie van Prinsell (1999) zag bij 72% van de patiënten klachten van depressie, humeurigheid en irritatie na de chirurgische behandeling verdwijnen.

In de studie van Boyd (2014) werd de FOSQ voor en na de operatie afgenomen. Ruim zes jaar na de bimaxillaire osteotomie hadden de 30 patiënten een betere score op kwaliteit van leven dan voor de operatie (preoperatief gemiddelde±SD: 12,6±3,6; postoperatief: 17,3±2,4; P<0,05).

Complicaties

De review van Zaghi (2016) en Holty (2010) vonden geen gemelde overlijden als gevolg van een bimaxillaire osteotomie bij OSA-patiënten. Ernstige complicaties zijn zeer zeldzaam (1%); Holty noemde kortstondige peroperatieve asystolie (n=2), dysrhythmie (n=1) en een onjuiste splijting van de mandibula (n=1). Zaghi stipt aan dat veel OSA-patiënten obees zijn hetgeen om een zorgvuldige peri-operatieve zorg vraagt.

Vaker voorkomende niet ernstige complicaties werden ook beschreven. Tijdelijke paresthesie in het aangezicht kwam bij alle patiënten voor, maar was in 85,5% van de gevallen verdwenen binnen 12 maanden. Persisterende occlusie stoornissen kwam een aantal keer voor. Naast de veelal tijdelijke paresthesie van het aangezicht kwamen andere niet ernstige complicaties bij 3,1% van de patiënten voor, bestaande uit bloedingen en lokale infecties (Holty, 2010). Daarnaast geeft bimaxillaire osteotomie bij OSA-patiënten soms een ingrijpende verandering van de esthetiek van het aangezicht. Het merendeel van de patiënten beoordeelde de verandering postoperatief als gunstig of neutraal.

In de case-series van Boyd (2016) werden de volgende complicaties genoemd (n=30): wondinfecties (7%) en malocclusie (7%). Bij 17% van de patiënten moest postoperatief het osteosynthesemateriaal na genezing van de osteotomie worden verwijderd.

In de RCT van Vicini (2010) vonden geen fatale events plaats tijdens of na de bimaxillaire osteotomie. Alle patiënten hadden een tijdelijke paresthesie van het aangezicht. Na een jaar persisteerde bij 28% van de patiënten deze paresthesie vooral in de onderlip en kinregio maar dit werd niet als vervelend ervaren.

Bewijskracht van de literatuur

MMA versus geen MMA

Alle studies waren observationele studies; deze hebben de bewijskracht laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten AHI, slaperigheid en zuurstofsaturatie (MMA vergeleken met pre-operatieve behandeling) is, dankzij het sterke en consistente resultaat, met een niveau verhoogd. Er blijven echter beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van meten is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

MMA versus CPAP

De bewijskracht voor de vergelijking MMA met CPAP is gebaseerd op een RCT (start bewijskracht is hoog). Gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias door het gebrek aan blinding), en omdat het maar één studie omvatte (imprecisie), is de bewijskracht met drie niveaus verlaagd. Dit geldt voor de uitkomstmaten AHI en slaperigheid (ESS). De bewijskracht voor de uitkomstmaten kwaliteit van leven en zuurstof-desaturatie index kunnen niet worden beoordeeld vanwege het ontbreken van studies.

Conclusies

AHI

Redelijk GRADE	Bimaxillaire osteotomie verbetert de AHI sterk ten opzichte van waarden voor de operatie bij OSA-patiënten met een AHI ≥ 15 . <i>Bronnen (Zaghi, 2016; Holty, 2010; Liao, 2015; Boyd, 2015; Hsieh, 2014; Giarda, 2013)</i>
-----------------------	--

Slaperigheid (ESS)

Redelijk GRADE	Bimaxillaire osteotomie verbetert slaperigheid sterk ten opzichte van waarden voor de operatie bij OSA-patiënten met een AHI ≥ 15 . <i>Bronnen (Zaghi, 2016; Holty, 2010; Liao, 2015; Boyd, 2015; Giarda, 2013)</i>
-----------------------	---

Zuurstof-desaturatie index (ODI)

Redelijk GRADE	Bimaxillaire osteotomie verbetert de zuurstofsaturatie en de zuurstof-desaturatie-index (ODI) sterk ten opzichte van waarden voor de operatie bij OSA-patiënten met een AHI ≥ 15 . <i>Bronnen (Zaghi, 2016; Holty, 2010; Liao, 2015; Giarda, 2013)</i>
-----------------------	--

Kwaliteit van leven

Zeer laag GRADE	Bimaxillaire osteotomie lijkt kwaliteit van leven te verbeteren ten opzichte van waarden voor de operatie bij OSA-patiënten met een AHI ≥ 15 . <i>Bronnen (Holty, 2010; Boyd, 2014)</i>
------------------------	---

MMA en CPAP: AHI

Zeer laag GRADE	Bimaxillaire osteotomie lijkt met betrekking tot AHI reductie niet te verschillen met het effect van CPAP bij OSA-patiënten met een AHI ≥ 30 . <i>Bronnen (Vicini, 2010)</i>
------------------------	--

MMA en CPAP: Slaperigheid

Zeer laag GRADE	Bimaxillaire osteotomie lijkt met betrekking tot de verbetering in slaperigheid niet te verschillen met het effect van CPAP bij OSA-patiënten met een AHI ≥ 30 . <i>Bronnen (Vicini, 2010)</i>
------------------------	--

MMA en CPAP: Kwaliteit van leven

- GRADE	Zuurstof-desaturatie index. Geen geschikte studies.
----------------	---

Overwegingen

Nota bene: In deze richtlijn is gekozen voor OSA in plaats van OSAS conform de recente internationale literatuur. In deze module is gekozen voor AHI als primaire uitkomstmaat omdat de literatuur tot op heden AHI hanteert als de belangrijkste paramater. Het doel van behandeling is het reduceren van aan OSA gerelateerde symptomen en comorbiditeit. De AHI kan, ondanks de intrinsieke beperkingen als predictor van de ernst van OSA, worden gebruikt om de fysiologische effecten van de behandeling te beoordelen. Zie ook de module "Het concept OSA".

Een bimaxillaire osteotomie mag worden beschouwd als een zeer succesvolle ingreep voor de behandeling van OSA-patiënten met een AHI ≥ 15 . Op basis van de geïncludeerde systematische reviews wordt de ingreep in circa 85% van de gevallen als succesvol gezien, gedefinieerd volgens de zogenaamde Sher-criteria. Genezing van het ziektebeeld, gedefinieerd als een postoperatieve AHI kleiner dan 5, wordt bij circa 40% van de geopereerde patiënten gerealiseerd. Verbeteringen worden ook gezien in de slaperigheid overdag, de zuurstof-desaturatie index en kwaliteit van leven. Het resultaat van deze behandeling lijkt daarmee superieur ten opzichte van andere chirurgische ingrepen voor OSA. Uitkomsten van een bimaxillaire osteotomie voor wat betreft de AHI reductie en verbetering in slaperigheidsklachten lijken daarbij ook niet te verschillen met het effect van CPAP (Vicini, 2010). Hierbij moet worden opgemerkt dat het uiteindelijke effect van CPAP afhankelijk is van therapietrouw en dat bij een chirurgische ingreep dit aspect niet van toepassing is. De zogenaamde 'mean disease alleviation' van een bimaxillaire osteotomie is daarmee vermoedelijk superieur aan CPAP. Echter, wanneer de beschikbare literatuur op basis van methodologische gronden wordt beoordeeld, valt op dat gerandomiseerde studies naar het effect van deze behandeling beperkt is tot één studie en dat de overige studies veelal geselecteerde patiëntgroepen bestuderen. Niet elke patiënt met OSA is daarbij primair een kandidaat voor een bimaxillaire osteotomie. Het (op lange termijn) niet slagen van CPAP of een MRA-behandeling, vanwege onvoldoende therapietrouw, therapiefalen of een therapie-intolerantie lijkt daarbij een voorwaarde voor het indiceren van een osteotomie bij niet geselecteerde OSA-patiënten. Daarbij zou deze vorm van therapie als primaire interventie kunnen worden voorgesteld bij patiënten die door craniofaciale bouw op luchtwegniveau gecompromitteerd zijn. Patiënten met een uitgesproken malocclusie, mandibulaire retrognathie of bimaxillaire retrusie kwalificeren zich in dat opzicht juist primair voor deze ingreep. Mocht deze primaire interventie overwogen worden lijkt het effect van een bimaxillaire osteotomie bij OSA minder gunstig na een voorgaande chirurgische behandeling in de bovenste luchtweg, zoals UPPP. Dit gegeven pleit tegen het verrichten van andere chirurgische behandelingen

indien een OSA-patiënt op voorhand mogelijk een geschikte kandidaat is voor een bimaxillaire osteotomie (Holty, 2010).

Ernstige complicaties volgend op een bimaxillaire osteotomie bij OSA-patiënten worden in de literatuur vrijwel niet beschreven. Daarmee lijkt het dus naast een zeer effectieve ook een veilige behandeling. Desondanks is verblijf op de IC de eerste nacht na de ingreep een voorwaarde. Men dient bij het indiceren van een bimaxillaire osteotomie de meer algemene neveneffecten van een kaakosteotomie in ogenschouw te nemen. Direct postoperatief kan een forse zwelling van het gelaat optreden die 3 tot 4 dagen aanhoudt. De postoperatieve pijn is in het algemeen mild. Als langdurige neveneffecten worden genoemd kaakgewrichtsklachten (veelal tijdelijk) en sensibiliteitsstoornissen van onderlip- en kinregio. Deze persisterende sensibiliteitsstoornissen worden in 15 tot 28% van de gevallen gerapporteerd en dit risico neemt toe bij het stijgen van de leeftijd. Patiënten lijken hier wel goed aan te kunnen wennen. Verder moeten patiënten ook worden geïnformeerd over het feit dat het aangezicht en vooral het profiel behoorlijk kan veranderen. Deze verandering wordt veelal echter als neutraal of positief door patiënten beoordeeld. Afhankelijk van de precieze ingreep en het dentoskeletale profiel van de patiënt is het bovendien meestal nodig een patiënt preoperatief (circa 6 tot 18 maanden) en postoperatief (circa 6 maanden) orthodontisch te behandelen. Door eveneens een orthodontische voorbehandeling te doen, bestaat de mogelijkheid om optimaal gebruik te maken van een bestaande sagittale overbeet. Een beperking hierbij is dat zorgverzekeraars, op basis van de bestaande richtlijnen, deze noodzakelijke orthodontische behandeling in veel gevallen niet of moeizaam vergoeden. Dit heeft vaak tot gevolg dat een forse behandel-delay kan optreden, patiënten noodgedwongen van de behandeling af moeten zien of dat postoperatieve malocclusies geaccepteerd moeten worden. Mocht er sprake zijn van een stabiele occlusie zonder noemenswaardige overbeet, kan bij uitzondering ook zonder orthodontische voorbehandeling een bimaxillaire osteotomie plaatsvinden. Hierbij bestaat dan wel een gerede kans op postoperatieve mal-occlusies, met de noodzaak tot orthodontische nabehandeling of in milde gevallen selectief inslijpen. Gelet op het soms lange behandeltraject en de relatief ingrijpende aard van een bimaxillaire osteotomie is een gemotiveerde patiënt, die zich bewust is van de eventuele nadelige gevolgen, een vereiste voor behandeling. In de beslissing om tot deze behandeling over te gaan dienen daarbij ook patiëntfactoren waaronder leeftijd, co-morbiditeit en psychische draagkracht altijd te worden meegewogen.

Hoewel het precieze indicatiegebied voor een bimaxillaire osteotomie bij de behandeling van OSA niet is uitgekristalliseerd, lijkt de behandeling met name geïndiceerd in geval van onvoldoende therapietrouw, therapiefalen of acceptatieproblemen (intolerantie) van non-invasieve therapieën zoals CPAP of een MRA. Daarbij zou bimaxillaire osteotomie als primaire interventie kunnen worden voorgesteld bij patiënten die door craniofaciale bouw op luchtwegniveau gecompromiteerd zijn. Patiënten met een uitgesproken malocclusie, mandibulaire retrognathie of bimaxillaire retrusie kwalificeren zich in dat opzicht voor deze ingreep. In dit laatste geval wordt de osteotomie bij voorkeur niet voorafgegaan door bovenste luchtweg chirurgie zoals een UPPP of hyoidthyroidpexie. Dit lijkt namelijk de kans op het succes van de kaakosteotomie te doen afnemen (Holty 2010). Bovendien neemt de kans op een (tijdelijke) velopharyngeale insufficiëntie toe wanneer voorafgaand aan de bimaxillaire osteotomie een UPPP is verricht (Holty 2010). De univariate analyse in de review van Holty (2010) suggereert daarbij dat de kans op succes

toeneemt bij relatief jongere patiënten met een lagere preoperatieve AHI. Deze analyse suggereert bovendien dat hoe verder onder- en bovenkaak worden verplaatst bij de osteotomie, hoe groter de kans op succes is. In de regel wordt dan ook gestreefd naar tenminste een 10 mm voorwaartse verplaatsing van de mandibula. Daarbij moet worden aangemerkt dat deze grens niet wetenschappelijk gefundeerd is. In de multivariate analyse van deze studie is naast de mate van verplaatsing van het kaakcomplex een lagere BMI een belangrijke factor bij het voorspellen van succes of genezing (Holty 2010). Een recente studie binnen een Nederlandse patiëntenpopulatie laat zien dat bij toenemende leeftijd en halsomvang de kans op een succesvolle behandeling van OSA na osteotomie eveneens afneemt (de Ruijter 2017).

In de verschillende andere studies worden diverse andere selectiecriteria gehanteerd op basis waarvan een bimaxillaire osteotomie bij OSA-patiënten wordt geïndiceerd. Enkele van deze positieve selectiecriteria voor de osteotomie zijn macroglossie, craniofaciale abnormaliteiten, refractaire hypopharyngeale obstructie, morbide obesitas en ernstige vormen van OSA waarbij andere vormen van (chirurgische) behandeling niet het gewenste resultaat hebben opgeleverd. Bovendien zijn er aanwijzingen dat een bimaxillaire osteotomie een gunstig effect heeft wanneer behandeling middels een MRA relatief succesvol is (Hoekema, 2006). Patiënten die met een MRA tenminste een 50% reductie in AHI hebben, lijken daarbij geschikte kandidaten voor een bimaxillaire osteotomie.

Op basis van het voorgaande kan geconcludeerd worden dat een bimaxillaire osteotomie met een eventuele genioglossus advancement bij OSA geen 'one size fits all' behandeling is. Hierbij zal per elk geval gekeken moeten worden of op basis van de individuele patiëntkenmerken en resultaten van voorgaande behandelingen de (veelal grote) kans op een succesvolle behandeling van OSA opweegt tegen de potentiële risico's en de relatief ingrijpende aard van de behandeling. Gezien het uitgesproken succes van een bimaxillaire osteotomie bij OSA, lijkt een grotere groep patiënten voor deze ingreep te kwalificeren dan tot nu toe daadwerkelijk als dusdanig wordt behandeld.

Aanbevelingen

Bimaxillaire osteotomie wordt aanbevolen bij OSA-patiënten met een AHI ≥ 15 bij wie conservatieve behandelingen zoals CPAP of MRA onvoldoende effect sorteert (werkzaamheidsfalen) of een therapie-intolerantie geven.

Bimaxillaire osteotomie wordt aanbevolen als primaire behandeling bij OSA-patiënten met een uitgesproken malocclusie, mandibulaire retrognathie of bimaxillaire retrusie. Bij deze patiënten dient het verrichten van andere vormen van bovenste luchtwegchirurgie voorafgaand aan de osteotomie dan ook kritisch te worden afgewogen.

Relatief jongere patiënten met een lagere preoperatieve AHI en BMI als ook een zo uitgesproken mogelijke verplaatsing van het kaakcomplex zijn factoren die het uiteindelijke succes van een bimaxillaire osteotomie positief beïnvloeden.

Voor het selecteren van een geschikte kandidaat voor een bimaxillaire osteotomie bij OSA kan een relatief gunstige respons op een MRA behandeling (id est $>50\%$ reductie in baseline AHI) als criterium worden gebruikt.

Voer pre- en postoperatieve orthodontie uit bij een bimaxillaire osteotomie voor OSA als een behandeling lege artis. Het is de aanbeveling van de werkgroep dat OSA als indicatie wordt opgenomen in de zogenaamde Indicatieve lijst voor aanspraken orthodontische hulp.

Bekijk bij het indiceren van een bimaxillaire osteotomie voor OSA per geval of op basis van de individuele patiëntkenmerken en algemene factoren zoals leeftijd, co-morbiditeit en psychische draagkracht de patiënt een geschikte kandidaat is voor deze ingreep. Maak hieruit een afweging waarbij de (meestal grote) kans op succes moet worden afgezet tegen de mogelijke nadelige gevolgen en relatief belastende impact van de behandeling.

Literatuur

- Boyd SB, Walters AS, Waite P, et al. Long-Term Effectiveness and Safety of Maxillomandibular Advancement for Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015;11(7):699-708.
- De Ruiter MHT, Apperloo RC, Milstein DMJ, de Lange J. Assessment of obstructive sleep apnoea treatment success or failure after maxillomandibular advancement. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Nov;46(11):1357-1362.
- Giarda M, Brucoli M, Arcuri F, et al. Proposal of a presurgical algorithm for patients affected by obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012;70(10):2433-9.
- Hoekema A, de Lange J, Stegenga B, et al. Oral appliances and maxillomandibular advancement surgery: an alternative treatment protocol for the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(6):886-91.
- Holty JE, Guilleminault C. Maxillomandibular advancement for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2010;14(5):287-97.
- Hsieh YJ, Liao YF, Chen NH, et al. Changes in the calibre of the upper airway and the surrounding structures after maxillomandibular advancement for obstructive sleep apnoea. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;52(5):445-51.
- Liao YF, Chiu YT, Lin CH, et al. Modified maxillomandibular advancement for obstructive sleep apnoea: Towards a better outcome for Asians. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015;44(2):189-94.
- Vicini C, Dallan I, Campanini A, et al. Surgery versus ventilation in adult severe obstructive sleep apnea syndrome. *American Journal of Otolaryngology*. 2010;31(1):14-20.
- Zaghi S, Holty JE, Certal V, et al. Maxillomandibular Advancement for Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Meta-analysis. *JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery*. 2016;142(1):58-66.

Module 9 Combinatietherapie met niet-chirurgische behandelingen bij OSA

Uitgangsvraag

Wanneer kan combinatietherapie worden ingezet in de behandeling van OSA?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Heeft combinatietherapie met CPAP en MRA meerwaarde in de behandeling van OSA in vergelijking met enkel CPAP of MRA?
- Heeft combinatietherapie met CPAP en een positietrainer meerwaarde in de behandeling van OSA in vergelijking met enkel CPAP of een positietrainer?
- Heeft combinatietherapie met MRA en een positietrainer meerwaarde in de behandeling van OSA in vergelijking met enkel een MRA of een positietrainer?
- Wat is de indicatiestelling voor combinatietherapie?

Inleiding

Er wordt op beperkte schaal een combinatie van diverse behandelingen gegeven bij patiënten met OSA die onvoldoende behandeld worden met één therapie. In deze module wordt beschreven wat er bekend is in de literatuur over de resultaten van deze combinatietherapieën.

CPAP wordt als gouden standaard gezien in de behandeling van OSA. Met name bij hoge AHI heeft deze behandeling de voorkeur. CPAP therapietrouw blijkt met name moeizaam bij personen waarbij hogere drukken nodig zijn om de AHI voldoende te kunnen verlagen. Therapie met een MRA is een effectieve therapie bij OSA, echter het is minder effectief dan CPAP, voornamelijk bij een hoge AHI. Voor patiënten met een hoge AHI zou een combinatietherapie van CPAP en MRA een optie kunnen zijn. Ook positietherapie zou aanvullend kunnen helpen om extra reductie van de AHI te bewerkstelligen. Patiënten welke middels een MRA behandeld worden met blijvende slaapklachten en/of resterende verhoogde AHI zouden over kunnen gaan op CPAP therapie. Echter, MRA in combinatie met positietherapie kan in individuele gevallen ook een optie zijn.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat is de effectiviteit van het combineren van CPAP, MRA en/of positietherapie op de AHI, slaperigheid (ESS), zuurstofsaturatie (ODI) en kwaliteit van leven (FOSQ) in vergelijking met monotherapie?

P: (welke patiëntcategorie)	patiënten met OSA waarbij monotherapie niet goed werkt;
I: (welke interventie)	twee OSA-behandelingen gecombineerd: CPAP met mandibulair repositie-apparaat (MRA), MRA met positietherapie, CPAP met positietherapie;
C: (welke comparison)	monotherapie (CPAP, MRA of positietherapie);
O: (welke uitkomstmaten)	apnea-hypopnea index (AHI), slaperigheid (Epworth Sleepiness Scale; ESS), zuurstofdesaturatieindex (oxygen desaturation index; ODI), kwaliteit van leven (Functional outcome of sleep questionnaire; FOSQ).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de AHI en ESS voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en de ODI en de FOSQ voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Gezien het een secundaire (2e lijns) therapie betreft, definieerde de werkgroep een afname van de AHI van tenminste 50% en/of een vermindering van AHI tot <20 als klinisch relevant verschil in plaats van AHI<5.

Voor een vermindering van slaperigheid (ESS) werd arbitrair een vermindering van 2 punten als een klinisch (patiënt) relevant verschil aangehouden.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 21 november 2016 met relevante zoektermen gezocht naar (systematische) reviews en mogelijke RCT's. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 145 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: mogelijke systematische reviews, mogelijke RCT's en studies die voldoen aan de PICO. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 7 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 5 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 2 studies definitief geselecteerd.

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Dieltjens (2015) onderzocht patiënten die bij MRA-therapie nog steeds overgebleven supine-afhankelijke OSA hadden (AHI ≥ 5), het additionele effect van een positietrainer. Twintig patiënten met OSA werden geïncludeerd. Zij sliepen in gerandomiseerde volgorde een nacht met de positietrainer, een nacht met de MRA, en een nacht met zowel de positietrainer en de MRA. De positietrainer wordt gedragen om de borst, geeft feedback middels vibratie om rugligging te voorkomen, en is individueel in te stellen. De gemiddelde (\pm SD) leeftijd was $52,5 \pm 10,5$ jaar en 58% was man. Zeven patiënten waren niet eerder met CPAP behandeld, 10 patiënten waren CPAP-intolerant, twee weigerden CPAP en een patiënt wilde een alternatief voor CPAP.

El-Solh (2011) voerde een pilotstudie uit met 10 deelnemers. Dit waren patiënten met OSA (AHI ≥ 5 /u) die CPAP niet tolereerden vanwege de hoge druk en die met behandeling met MRA nog steeds een te hoge AHI hadden (AHI ≥ 5). De studieopzet bestond uit een week lang geen behandeling (wash-out periode), waarna de deelnemers drie nachten lang behandeld werden met MRA en CPAP. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was $56,9 \pm 6,1$ en 60% was man.

Resultaten

AHI

In de korte-termijn RCT van Dieltjens (2015) was de baseline mediaan AHI 20,9 (interkwartiel range, IQR: 17,0 tot 34,0). Er werd een significant grotere afname van AHI gevonden bij het gebruik van een slaappositietrainer en een MRA (follow-up mediaan 5,5/u, IQR: 3,4 tot 7,2), vergeleken met alleen de MRA (11,0/u, IQR: 6,6 tot 14,0) of de slaappositietrainer (12,8/u, IQR: 3,9 tot 17,9). Behandelsucces, gedefinieerd als tenminste 50% afname van de AHI, was significant groter na de slaappositietrainer + MRA (95%), dan na de MRA (45%) en slaappositietrainer (55%). Genezing, gedefinieerd als tenminste 50% afname van AHI met een post-behandeling AHI < 5 , was na de slaappositietrainer + MRA 35%, na de slaappositietrainer 25% en na de MRA 0%.

In de prospectieve studie van El-Sohl (2011) was de gemiddelde AHI voor de behandeling $23,6 \pm 13,4$. Na behandeling met CPAP en MRA daalde de AHI significant (CPAP: $4,8 \pm 2,8$; MRA: $11,4 \pm 4,8$). De combinatie van CPAP met MRA liet een verdere daling zien van AHI naar 3,8/uur. Dit verschilde significant van therapie met alleen MRA.

ODI

De RCT van Dieltjens (2015) liet een significante verbetering na MRA (eind 3,8; IQR 1,2 tot 5,5), SPT (2,6; IQR 1,0 tot 4,6) en de combinatie van SPT en MRA (1,8, IQR 1,0 tot 3,0) zien ten opzichte van de baseline (mediaan 7,7; IQR 6,6 tot 16,5). De ODI na de combinatietherapie was significant beter dan na de MRA therapie ($p < 0,008$).

ESS

In de prospectieve studie van El-Sohl (2011) was de gemiddelde ESS voor de behandeling $12,7 \pm 2,1$. Na behandeling met MRA daalde de ESS significant (MRA: $9,7 \pm 3,1$). Het effect van CPAP wordt niet vermeld. De combinatie van CPAP met MRA liet een verdere daling zien van ESS naar $7,5 \pm 4,1$. Dit verschilde significant van therapie met alleen MRA.

Bewijskracht van de literatuur

Positietrainer en MRA

De bewijskracht voor de uitkomstmaat AHI is met 3 niveaus (start: Hoog) verlaagd gezien beperkingen in onderzoeksopzet en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ODI is met 3 niveaus (start: Hoog) verlaagd gezien beperkingen in onderzoeksopzet en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten slaperigheid en kwaliteit van leven konden niet worden beoordeeld vanwege het ontbreken van studies.

CPAP en MRA

De bewijskracht voor de uitkomstmaat AHI is met 1 niveau (start: Laag) verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ESS is met 1 niveau (start: Laag) verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten zuurstofsaturatie en kwaliteit van leven konden niet worden beoordeeld vanwege het ontbreken van studies.

Conclusies

Positietrainer en MRA - AHI

Zeer laag GRADE	Combinatietherapie van een positietrainer (die om de borst wordt gedragen, feedback geeft middels vibratie om rugligging te voorkomen, en individueel in te stellen is) en een MRA zou mogelijk effectiever kunnen zijn in het verminderen van AHI dan therapie met een positietrainer of MRA alleen bij geselecteerde OSA-patiënten. <i>Bronnen (Dieltjens, 2015)</i>
------------------------	---

Positietrainer en MRA - ODI

Zeer laag GRADE	Combinatietherapie van positie therapie en een MRA zou mogelijk effectiever kunnen zijn in het verminderen van ODI dan therapie met een MRA alleen bij geselecteerde OSA-patiënten. <i>Bronnen (Dieltjens, 2015)</i>
------------------------	---

Positietrainer en MRA

- GRADE	Voor de uitkomstmaten slaperigheid overdag, kwaliteit van leven en cognitief functioneren werden geen studies gevonden.
----------------	---

CPAP en MRA - AHI

Zeer laag GRADE	Combinatietherapie van CPAP en een MRA zou mogelijk effectiever kunnen zijn in het verminderen van AHI dan therapie met enkel CPAP bij geselecteerde OSA-patiënten. <i>Bronnen (El-Sohl, 2011)</i>
------------------------	---

CPAP en MRA - slaperigheid

Zeer laag GRADE	Combinatietherapie van CPAP en een MRA zou mogelijk effectiever kunnen zijn in het verbeteren van de slaperigheid dan therapie met enkel CPAP bij geselecteerde OSA-patiënten. <i>Bronnen (El-Sohl, 2011)</i>
------------------------	--

CPAP en MRA

- GRADE	Voor de uitkomstmaten ODI, kwaliteit van leven en cognitief functioneren werden geen studies gevonden.
----------------	--

Overwegingen

Nota bene: In deze richtlijn is gekozen voor OSA in plaats van OSAS conform de recente internationale literatuur. In deze module is gekozen voor AHI als primaire uitkomstmaat omdat de literatuur tot op heden AHI hanteert als de belangrijkste parameter. Het doel van behandeling is het reduceren van aan OSA gerelateerde symptomen en comorbiditeit. De AHI kan, ondanks de intrinsieke beperkingen als predictor van de ernst van OSA, worden gebruikt om de fysiologische effecten van de behandeling te beoordelen. Zie ook de module "Het concept OSA".

Het primaire doel voor het starten van therapie is het reduceren van OSA geassocieerde slaapklachten, functionele stoornissen overdag en de daarbij gepaard gaande systemische verschijnselen. In de module Concept OSA is gesteld dat om de causale rol van het geconstateerde OSA en de daarmee samenhangende klachten aan te tonen een proeftherapie aangeboden dient te worden. Bij patiënten die verbetering ervaren, dient de behandeling voortgezet te worden. De reductie van de AHI kan daarbij gebruikt worden als uitkomstmaat om de fysiologische effecten van de behandeling te beoordelen. Het bewijs van deze relatie kan enkel geleverd of ontkracht worden indien er een adequate poging wordt ondernomen om de AHI ook daadwerkelijk voldoende te reduceren. Een klinisch relevante reductie van de AHI wordt in de literatuur wisselend gedefinieerd. Volgens de minder strenge Sher criteria spreekt men van een klinisch relevant verschil bij een afname van de AHI van tenminste 50% en/of een vermindering van AHI tot <20. De behandeling mag als succesvol worden benoemd voor die patiënt die hiermee afdoende symptomatische verbetering en subjectieve tevredenheid ervaart (patiënt-reported outcome measures (PROMS)). De causale relatie tussen klachten en AHI zijn nog niet ontkracht indien de klachten persisteren en waarbij het succescriterium van effectieve therapie (zijnde AHI tot <5) nog niet is behaald (therapie werkzaamheidsfalen). Aanvullende pogingen om in deze gevallen de AHI verder te reduceren zijn verdedigbaar. Temeer om uiteindelijk terecht te concluderen dat men spreekt van falen van de ingezette behandeling door onvoldoende reductie van de klachten (symptoomfalen).

In dit kader is er een zoekvraag uitgegaan naar de rechtvaardiging voor combinatie therapieën. In de literatuursearch zijn, na exclusie, slechts drie studies naar voren gekomen. In de studie van Dieltjens (2015) werd een duidelijke verdere reductie van de AHI en ODI beschreven in de gecombineerde slaappositietrainer met MRA groep (Sher criteria). El-Solh (2011) onderzocht patiënten met OSA (AHI ≥ 5 /u) die CPAP niet tolereerden vanwege de hoge druk en die met behandeling met MRA nog steeds een te hoge AHI hadden (AHI ≥ 5). In de combinatietherapie CPAP met MRA werd een verdere reductie aangetoond van de AHI, ODI en ESS in vergelijking met alleen MRA. Tevens had deze combinatie van behandelingen een aanmerkelijke reductie in de effectieve CPAP druk tot gevolg. Dit kwam de acceptatie van de CPAP behandeling ten goede.

In de literatuursearch zijn geen studies naar voren gekomen, welke een positief effect aantonen voor de combinatie van CPAP en positietherapie. Er is geen literatuurstudie verricht naar een (combinatie)therapie na een chirurgische ingreep.

Aanbevelingen

Overweeg een combinatiebehandeling van MRA en positietherapie bij OSA-patiënten met een residueel positioneel OSA (AHI>5) met blijvende slaperigheidsklachten en/of disfunctioneren overdag na optimaal instellen van een MRA.

Overweeg een combinatiebehandeling van MRA en CPAP bij OSA-patiënten met intolerantie voor relatief hoge CPAP drukken, bij wie CPAP met een lagere druk blijvende slaapklachten en/of disfunctioneren overdag geeft alsook een onvoldoende reductie van de AHI (AHI>5).

Literatuur

Dieltjens M, Vroegop AV, Verbruggen AE, et al. A promising concept of combination therapy for positional obstructive sleep apnea. *Sleep & Breathing*. 2015;19(2):637-44.

El-Solh AA, Moitheennazima B, Akinnusi ME, et al. Combined oral appliance and positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea: A pilot study. *Sleep and Breathing*. 2011;15(2):203-8.

Module 10 Effect van behandeling van OSA op co-morbiditeiten

Uitgangsvraag

Dient een patiënt met obstructief slaapapneu (OSA) behandeld te worden om (het risico op) co-morbiditeiten te verminderen?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Wat is het effect van de behandeling van obstructief slaapapneu op bekende co-morbiditeiten?
- Is er een effect van behandeling van obstructief slaapapneu op het gezondheidsrisico?

Inleiding

Het is onduidelijk wanneer een patiënt met een verhoogde AHI zonder klachten (dus OSA), wel of niet behandeld moet worden. Obstructief slaapapneu (OSA) brengt een verhoogd risico met zich mee op andere aandoeningen. Wanneer behandeling van OSA ook een risicoreductie op deze andere aandoeningen bewerkstelligt, kan behandeling overwogen worden. Met andere woorden; is het zinvol om OSA te behandelen met het oog op co-morbiditeit(en) (McNicholas, 2018)?

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is het effect van de behandeling van slaapapneu op co-morbiditeiten?

P: (welke patiëntcategorie)	patiënten met OSA;
I: (welke interventie)	CPAP, autoCPAP, MRA;
C: (welke comparison)	vergelijking binnen patiënten met uitgangssituatie of met een controlebehandeling;
O: (welke uitkomstmaten)	arteriële hypertensie, CVA, hartinfarct, cardiovasculaire mortaliteit, mortaliteit, hartritmestoornissen, hartfalen, diabetes mellitus type 2, glaucoom, tweede kans op CVA.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori voor de besluitvorming kritieke dan wel belangrijke uitkomstmaten. In plaats van incidentie van diabetes werd er gekeken naar HbA1c en HOMA-IR als maten van glucosemetabolisme.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), en Embase (via Embase.com) is 13 september 2016 met relevante zoektermen gezocht naar mogelijk systematische reviews. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 100 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews bij patiënten met OSA die RCT's of observationele studies naar een van de uitkomstmaten hadden geïnccludeerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 31 studies voorgeselecteerd. Na

raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 22 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en negen studies definitief geselecteerd.

Een achttal reviews zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Twee reviews keken naar het effect van CPAP-behandeling van OSA op bloeddruk, een review onderzocht het effect van MRA op bloeddruk. Vier reviews onderzochten het effect van behandeling op mortaliteit, cardiovasculaire events en/of cerebrovasculaire accident (CVA). Het effect van CPAP-behandeling op glucosemetabolisme (HbA1c en/of insulinesensitiviteit) werd in een review onderzocht, evenals het effect op atriumfibrilleren. Er werden geen reviews gevonden die het effect bestudeerden van behandeling van OSA op glaucoom of het risico op een tweede CVA.

Het systematische review van Sun (2016) includeerde RCT's die het effect onderzochten van CPAP-behandeling bij OSA-patiënten op bloeddruk en cardiovasculaire events. Er werden 12 studies geïnccludeerd. Welke controlebehandeling er in de studies werden gebruikt, wordt niet verder toegelicht. Het gemiddelde CPAP-gebruik was 4 uur per nacht en de follow-up van de studies varieerde tussen de 2 en 60 maanden. De vier studies die cardiovasculaire events als uitkomstmaat hadden, hadden een gemiddelde follow-up van 28 maanden. Het aantal deelnemers lag tussen de 36 en 340 (totaal 1720 deelnemers), met een gemiddelde leeftijd van 62 jaar (range 18 tot 85 jaar). Baseline bloeddruklevels waren vergelijkbaar tussen de interventie- en de controlegroepen. Gegevens over AHI werden niet gegeven.

Kim (2016) voerde een systematische zoekactie uit naar het effect van CPAP-behandeling bij OSA-patiënten op de incidentie van CVA. Hiertoe werden alle studiedesigns geïnccludeerd die cardiovasculaire uitkomstmaten hadden. Acht studies werden geïnccludeerd, waarvan vier cohort studies meegenomen konden worden in een kwantitatieve meta-analyse. Eén studie includeerde patiënten met een AHI ≥ 5 , twee studies met AHI ≥ 10 , twee studies met AHI > 15 , één studie met AHI ≥ 20 , en twee studies gebruikten de ICD-9/10 code als inclusiecriteria. Het gemiddelde aantal deelnemers varieerde tussen de 168 en 33.274, met een totaal van 60.186 geïnccludeerde deelnemers. Gemiddelde leeftijd lag tussen de 50 en 70 en de follow-up duur was 48 tot 132 maanden. Primaire uitkomstmaat was CVA. Daarnaast werden cardiale morbiditeit en mortaliteit meegenomen. Dit waren secundaire uitkomstmaten en werden niet specifiek meegenomen in de zoekstrategie. Bovendien komen de artikelen die mortaliteit meenamen als uitkomstmaat al terug in de review van Fu (2016). Daarom nemen wij de resultaten mortaliteit hier niet mee. De resultaten van cardiale gebeurtenissen worden wel meegenomen.

Het systematische review van Guo (2016) includeerde RCT's die het effect van CPAP-behandeling onderzochten op mortaliteit, cardiovasculaire events, CVA, bloeddruk, BMI

en slaperigheid. Een totaal van 18 studies werden geïnccludeerd. Als controlebehandeling werd een placebo-CPAP (zes studies), geen behandeling (10 studies), gewichtsverliesinterventie (een studie) en het toedienen van nachtelijk zuurstof (nocturnal supplemental oxygen treatment). De follow-up tijd lag tussen de 2 en 60 maanden. Het aantal deelnemers varieerde van 36 tot 1098, en zij hadden een gemiddelde leeftijd van 63,4 jaar (range 18 tot 85 jaar). Het merendeel was man (75%) en baseline AHI varieerde tussen de 24 en 60.

Fu (2016) includeerde 27 retrospectieve en prospectieve observationele studies die het effect onderzochten van CPAP bij OSA-patiënten op mortaliteit (alle oorzaken en cardiovasculaire mortaliteit). OSA moest gediagnostiseerd zijn door middel van een PSG. De follow-up periode varieerde tussen de 1,3 en 20 jaar. Het aantal deelnemers varieerde sterk: van 64 tot 3.079.514. De gemiddelde leeftijd lag tussen de 20 tot 81 jaar.

Shukla (2015) voerde een systematische review en meta-analyse uit naar het effect van CPAP-behandeling op de terugkeer van atriumfibrilleren bij OSA-patiënten. Zeven prospectieve cohorten werden geselecteerd. De mediaan van het aantal geïnccludeerde patiënten was 62 (range 32 tot 640). De mediane follow-up tijd was 12 maanden (range 7 tot 42 maanden). De gemiddelde leeftijd varieerde tussen de 49 en 66 jaar. Eén studie had als inclusiecriteria een AHI ≥ 5 , drie studies een AHI > 15 , en drie studies rapporteerden het niet specifiek.

De systematische review en meta-analyse van Feng (2015) includeerde RCT's en prospectieve observationele studies die gedaan waren in patiënten met diabetes type 2 en die behandeld werden met CPAP voor OSA. Zes studies werden geïnccludeerd, waarvan twee RCT's en vier observationele studies. Het aantal deelnemers varieerde tussen de 9 en 44 (totaal 128 patiënten), de gemiddelde leeftijd varieerde tussen de 50,7 en 66,1 jaar, en het overgrote deel was man ($> 60\%$). Baseline BMI lag tussen de 33,6 en 42,7 kg/m². Duur van de CPAP-therapie lag tussen de 1 en 4 maanden en het gemiddelde gebruik per nacht lag tussen de 3,6 en 5,8 uur. Baseline AHI werd niet gegeven. Uitkomstmaten die meegenomen werden, waren HbA1c en insulinesensitiviteit gemeten hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp.

De review van Bratton (2015) onderzocht het behandelingseffect van CPAP en MRA ten opzichte van een controlebehandeling op bloeddruk. Studies werden geïnccludeerd wanneer er gerandomiseerd was naar CPAP, MRA of een inactieve controle. In totaal werden 51 studies geïnccludeerd, waarvan het grootste deel (44 studies) het effect van CPAP in vergelijking met een controle onderzocht. Daarnaast onderzochten drie studies het effect van MRA vergeleken met een inactieve controle, en drie studies het effect van CPAP, MRA en een controle. Een studie vergeleek het effect van CPAP met MRA. Omdat wij al twee reviews van hogere kwaliteit hebben voor de effecten van CPAP op bloeddruk, nemen wij die studies niet opnieuw mee.

Het systematische review van Schein (2014) nam ook bloeddruk als uitkomstmaat. Inclusie van studies was gelimiteerd aan RCT's, patiënten met OSA die behandeld werden met CPAP, en waarin de controlebehandeling een placebo CPAP, sham-CPAP of een CPAP op sub-therapeutisch niveau was gebruikt. In totaal werden 16 studies geïnccludeerd. Deze hadden een gemiddelde follow-up tijd van 6 weken en het gemiddelde gebruik van CPAP

was 5,3 uur per nacht, tegenover 4,6 uur van de controle-CPAP. Baseline AHI lag tussen de 14,1 en 63.

De review van Iftikhar (2013) includeerde vijf observationele studies en twee RCT's. Studies kwamen in aanmerking als het effect werd onderzocht van MRA's (oral appliances) op bloeddruk bij OSA-patiënten van 18 jaar of ouder. In totaal werden er 366 patiënten geïnccludeerd. Follow-up varieerde tussen de 4 en 32 weken. Baseline AHI varieerde tussen de 28 en 48.

Resultaten

Bloeddruk

CPAP

Sun (2016) en Schein (2014) namen in beide reviews verschillende uitkomstmaten voor bloeddruk mee: 24-uur bloeddruk en dag- en nachtbloeddruk. Schein (2014) nam daarnaast ook office bloeddruk mee.

Sun (2016) zag een significant lagere systolische bloeddruk (SBP), gemeten gedurende 24 uur, na CPAP-behandeling (gemiddelde afname: -2,03 mmHg, 95%CI -3,64, -0,42; 7 studies). Schein (2014) vond wel een afname in 24-uurs-SBP, maar deze was niet significant (gemiddelde afname -3,57 mmHg (95% CI -8,58, 1,44; 6 studies).

SBP gemeten gedurende de dag nam iets af na CPAP-behandeling, maar deze afname van nog amper 1 mmHg was in beide reviews niet significant. Nachtelijk gemeten SBP daarentegen, nam wel significant af met 4-5 mmHg (Schein: -4,92, 95%CI -8,70, -1,14); $I^2=55%$, Sun: -4,39 (95%CI -6,85, -1,93, $p=0,0005$); $I^2=34%$).

De office SBP nam ook significant af met bijna 3 mmHg (-3,20 mmHg (95% CI -4,67, -1,72); Schein, 2014).

Beide reviews vonden een significante afname in diastolische bloeddruk (DBP) gemeten gedurende 24 uur, met een afname tussen de 1,79 (95%CI -2,89, -0,68; Sun, 2016) en 3,46 (95% CI -6,75, 0,17). Sun (2016) zag ook een significante afname van 1,43 (95%CI -2,67, -0,19) in DBP gemeten gedurende de dag na CPAP-behandeling. Dit werd echter niet door Schein (2014) gezien (gemiddelde afname -1,86, 95%CI 4,55, 0,83). De twee reviews zagen wel een significante afname in DBP gemeten gedurende de nacht. Deze afname lag tussen de -1,64 (95%CI -2,88, -0,40; Sun, 2016) en -2,87 (95%CI -6,14, -0,40; Schein, 2014). Office DBP nam ook significant af (-2,87 mmHg (95%CI -5,18, -0,55).

MRA

De meta-analyse van Iftikhar (2013) vond een significante afname van systolische en diastolische bloeddruk na behandeling met MRA's (op basis van zeven observationele studies en RCT's). Systolische bloeddruk nam af met 2,7 mmHg (95%CI -4,6, -0,8), diastolische bloeddruk nam af met 2,8 mmHg (95%CI -4,7, -0,9). Nachtelijke systolische en diastolische bloeddruk nam ook iets af, maar deze afnames waren niet significant (vier studies). Daarnaast werden de twee RCT's apart van de observationele studies geanalyseerd. Gepoold lieten de RCT's geen significante afname zien van systolische of diastolische bloeddruk. De RCT's komen ook terug in de meta-analyse van Bratton (2015). Bratton (2015) zag in een netwerkanalyse een significante afname van systolische

(afname -2,1; 95%CI -3,4, -0,8; $I^2=0\%$) en diastolische (-1,9; 95%CI -3,2, -0,5; $I^2=45\%$) bloeddruk na MRA-behandeling vergeleken met de controlegroep.

CVA

Kim (2016) nam drie observationele cohorten mee in een meta-analyse naar het risico op CVA. OSA-patiënten die CPAP-behandeling kregen, hadden een lager risico op CVA dan patiënten die niet behandeld werden (RR=0,27, 95%CI 0,14, 0,53). Het was niet mogelijk om subgroepanalyses te doen naar ernst van OSA, leeftijd en geslacht.

Guo (2016) voerde op basis van vier RCT's een meta-analyse uit om het effect te meten van CPAP-behandeling op het risico op CVA bij OSA-patiënten. In totaal kreeg 1,3% van de patiënten in de CPAP-groep en 1,9% van de patiënten in de niet-CPAP-groep een CVA. De incidentie van CVA was vergelijkbaar tussen de twee groepen (RR= 0,56, 95%CI 0,18, 1,73).

Cardiovasculaire events

Guo (2016) voerde op basis van zes RCT's met een gemiddelde follow-up tijd van 30,5 maanden een meta-analyse uit. In de CPAP-groep kreeg 6,6% een cardiovasculair event, tegen 8,1% in de controlegroep. De niet-significante odds ratio (OR) was 0,84 (95%CI 0,62 tot 1,13).

Kim (2016) vond wel een significante afname van het risico op cardiovasculaire events: RR=0,54 (95%CI 0,38, 0,75). Voor de meta-analyse werden drie middelgrote cohortstudies meegenomen (n: 168-967) met een follow-up duur van ongeveer 80 maanden.

Mortaliteit

Voor de meta-analyse van Guo (2016) werden vier RCT's geïncludeerd die het effect van CPAP-behandeling onderzochten op mortaliteit. In de CPAP-groep overleed 0,8% van de patiënten, in de controlegroep overleden er 1,1% patiënten. Dit leidde tot een niet-significante odds ratio gevonden van 0,85 (95%CI 0,35, 2,06).

Fu (2016) voerde een meta-analyse uit met 27 observationele studies, met een follow-up periode tussen de 1,3 en 20 jaar. Hierin werd een significante risicoreductie gevonden op mortaliteit wanneer OSA-patiënten behandeld werden met CPAP vergeleken met geen CPAP-behandeling (hazard ratio (HR): 0,66, 95%CI 0,16, 0,54). De auteurs meldden echter dat er slecht kon worden gecorrigeerd voor mogelijke confounders.

Atriumfibrilleren/hartritmestoornissen

In de meta-analyse van Shukla (2015) werd een significant lager risico gevonden bij het gebruik van CPAP in vergelijking met geen CPAP op de kans op terugkeer van atriumfibrilleren. Het relatieve risico van zeven prospectieve studies tezamen was 0,58 (95%CI 0,51, 0,67). De afname van risico verschilde niet tussen de studies waarbij patiënten een catheter ablation met pulmonary vein isolation ondergingen en studies waarbij patiënten geen ablation maar medicatie kregen.

Glucosemetabolisme

Feng (2015) vond na CPAP-behandeling geen significante verbetering op de HbA1c-score. Wel werd op basis van drie studies een klein en net-significant effect gevonden op insulinesensitiviteit (Std. Paired difference= 0,33 (95%CI 0,001, 0,658); $p=0,049$).

De geïncludeerde studies hadden een risk of bias die te maken had met de blinding van deelnemers, onderzoekers en uitkomstmaten.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloeddruk bij CPAP-behandeling is met een niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksofzet (risk of bias); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloeddruk bij MRA-behandeling is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksofzet (risk of bias); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat CVA is met 2 niveaus verlaagd gezien tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat cardiovasculaire events is met twee niveaus verlaagd gezien tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksofzet (risk of bias); tegenstrijdige resultaten (inconsistentie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat terugkeer van atriumfibrilleren is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksofzet (risk of bias); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat glucosemetabolisme is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksofzet (risk of bias); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

CPAP en bloeddruk

Redelijk GRADE	CPAP-behandeling verlaagt mogelijk in kleine mate de systolische bloeddruk (SBP), en dan met name nachtelijk SBP bij patiënten met OSA. <i>Bronnen (Sun, 2016; Schein, 2014)</i>
-----------------------	---

MRA en bloeddruk

Laag GRADE	Behandeling met MRA verlaagt mogelijk in kleine mate de systolische bloeddruk (SBP) bij patiënten met OSA. Behandeling met MRA verlaagt mogelijk de diastolische bloeddruk (DBP) bij patiënten met OSA. <i>Bronnen (Bratton, 2015; Iftikhar, 2011)</i>
-------------------	--

CVA

Laag GRADE	Het risico op (primair) CVA wordt waarschijnlijk nauwelijks verlaagd door CPAP-behandeling bij patiënten met OSA. <i>Bronnen (Kim, 2016; Guo, 2016)</i>
-------------------	--

Cardiovasculaire events

Laag GRADE	Het risico op cardiovasculaire events wordt mogelijk verlaagd door CPAP-behandeling bij patiënten met OSA. <i>Bronnen (Guo, 2016; Kim, 2016)</i>
-------------------	---

Mortaliteit

Zeer laag GRADE	CPAP-behandeling verlaagt mogelijk het risico op overlijden bij OSA-patiënten. De resultaten zijn echter niet eenduidig. <i>Bronnen (Guo, 2016; Fu, 2016)</i>
------------------------	--

Terugkeer van atriumfibrilleren

Laag GRADE	CPAP-behandeling lijkt het risico op terugkeer van atriumfibrilleren bij OSA-patiënten te verkleinen vergeleken met geen CPAP-behandeling. <i>Bronnen (Shukla, 2015)</i>
-------------------	---

Glucosemetabolisme

Zeer laag GRADE	CPAP-behandeling lijkt geen effect te hebben op HbA1c en insulinesensitiviteit bij patiënten met diabetes type 2 en OSA. <i>Bronnen (Feng, 2015)</i>
------------------------	---

Overwegingen

Nota bene: In deze richtlijn is gekozen voor OSA in plaats van OSAS conform de recente internationale literatuur. In deze module is gekozen voor AHI als primaire uitkomstmaat omdat de literatuur tot op heden AHI hanteert als de belangrijkste parameter. Het doel van behandeling is het reduceren van aan OSA gerelateerde symptomen en comorbiditeit. De AHI kan, ondanks de intrinsieke beperkingen als predictor van de ernst van OSA, worden gebruikt om de fysiologische effecten van de behandeling te beoordelen. Zie ook de module "Het concept OSA".

Bij de keuze of obstructief slaapapneu zonder klachten (OSA) bij een individuele patiënt wel of niet behandeld dient te worden, dient er rekening gehouden te worden met de mogelijke implicaties op de gezondheid van de patiënt. Uit bovenbeschreven literatuuranalyse wordt duidelijk dat er enig bewijs is voor een afname van systolische bloeddruk en diastolische bloeddruk wanneer OSA behandeld wordt met CPAP. De grootste daling van de gemeten bloeddruk vindt plaats tijdens de nacht (4 tot 5 mmHg). Bij OSA en een office hypertensie strekt een ambulante 24-uursbloeddrukmeting tot de aanbeveling om de hypertensie vast te stellen. Om het effect van CPAP op hypertensie te meten, is het aanbevolen om voorafgaand aan de behandeling en na drie maanden een

24-uurs ambulante bloeddrukmeting te doen. Er zijn geen overtuigende bewijzen voor een afname van het risico op CVA, op cardiovasculaire morbiditeit, of op glucosetolerantie. Deze studies zijn echter heterogeen qua ernst van slaapapneu, hoogte van AHI en ODI. Ook therapietrouw verschilde tussen de studies. Mogelijk is er een groter effect te vinden wanneer de therapietrouw beter is. Een andere verklaring voor de negatieve uitkomsten is dat patiënten tot nu toe meestal werden geïncludeerd op basis van AHI, en niet op basis van reële ziekte-ernst of gevoeligheid voor de secundaire effecten van OSA. Selectie van personen bij wie OSA een aantoonbare systemische impact heeft zou, tot andere uitkomsten kunnen leiden (McNicholas, 2017) (zie ook de module "Het concept OSA" ([link naar module invoegen](#))).

Bij een combinatie van OSA en co-morbiditeit wordt aanbevolen om de patiënt leefstijladviezen ten behoeve van gewichtsreductie, bewegen en stoppen met roken te geven conform de richtlijn Cardiovasculair risicomanagement.

De studies hebben geen rekening gehouden met de nachtelijke zuurstofdesaturatie ten gevolge van obstructief slaapapneu. Tegenwoordig wordt aangenomen dat juist dit een belangrijke maat is voor een gezondheidsrisico (met name voor hypertensie en andere geassocieerde cardiovasculaire morbiditeit). Studies daarnaar worden nog opgezet.

De werkgroep is van mening dat, met het oog op een positief effect van de behandeling van obstructief slaapapneu op het risico op co-morbiditeit, het aan te bevelen is om obstructief slaapapneu dat gepaard gaat met nachtelijke zuurstofdesaturaties op proef te behandelen, ook als de patiënt geen typische symptomen van slaapapneu vertoont.

Aanbevelingen

Overweeg een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en hypertensie, ook als zij geen symptomen van OSA vertonen.

Staaak de behandeling bij OSA-patiënten zonder symptomen van OSA indien er geen effect is op de bloeddruk na drie maanden, gemeten met een ambulante 24-uursmeting.

Overweeg een OSA-behandeling bij patiënten met OSA en atriumfibrilleren, ook als zij geen symptomen van OSA vertonen.

Literatuur

- Feng Y, Zhang Z, Dong ZZ. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. 2015;25:15005.
- Fu Y, Xia Y, Yi H, et al. Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Sleep & Breathing*. 2016;8:8.
- Guo J, Sun Y, Xue LJ, et al. Effect of CPAP therapy on cardiovascular events and mortality in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep & Breathing*. 2016;12:12.
- Iftikhar IH, Hays ER, Iverson MA, et al. Effect of oral appliances on blood pressure in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2013;9(2):165-74.
- Kim Y, Koo YS, Lee HY, et al. Can Continuous Positive Airway Pressure Reduce the Risk of Stroke in Obstructive Sleep Apnea Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS ONE (Electronic Resource)*. 2016;11(1):e0146317.
- McNicholas WT, Bassetti CL, Ferini-Strambi L, et al. Challenges in obstructive sleep apnoea. *Lancet Respir Med*. 2018. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30059-6.

- Schein AS, Kerkhoff AC, Coronel CC, et al. Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; a systematic review and meta-analysis with 1000 patients. *Journal of Hypertension*. 2014;32(9):1762-73.
- Shukla A, Aizer A, Holmes D, et al. Effect of obstructive sleep apnea treatment on atrial fibrillation recurrence: A meta-analysis. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2015;1(1-2):41-51.
- Sun Y, Huang ZY, Sun QR, et al. CPAP therapy reduces blood pressure for patients with obstructive sleep apnoea: An update meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Cardiologica*. 2016;71(3):275-80.

Module 11 Bevordering van therapietrouw van CPAP

Uitgangsvraag

Hoe kan therapietrouw van CPAP bevorderd worden en hoe kan therapiefalen aangepakt worden?

Inleiding

Therapietrouw is gedefinieerd als het gebruiken van het CPAP gedurende voldoende uren en voldoende nachten. Bij voorkeur betekent dit het gebruik van CPAP elke nacht gedurende tenminste 6 uur. Therapiefalen wordt uitgesplitst in werkzaamheids- en symptoomfalen. Zie ook de begrippenlijst.

Essentieel voor CPAP therapietrouw is adequate voorlichting, begeleiding en motivatie van patiënten. Met name intensieve begeleiding in de eerste 2 tot 6 weken van de CPAP-behandeling bevordert de therapietrouw ook op langere termijn.

Het symptomatisch en fysiologisch effect van CPAP in de instelfase van therapie is een zeer belangrijk gegeven dat zorgvuldige beoordeling vergt. Indien de AHI voldoende daalt en er een verbetering optreedt van de klachten of co-morbiditeit is er 'proof of concept' dat er een causale relatie is tussen deze klachten/co-morbiditeit en de aan de hand van het slaaponderzoek aangetoonde OSA. Aantonen van dit oorzakelijk verband is met name van belang in patiënten bij wie er sprake is van co-morbide insomnie of nachtelijke bewegingsstoornissen die de slaap en het ademhalingsbeeld beïnvloeden. Indien na enkele weken adequaat CPAP-gebruik de klachten van patiënt niet verbeteren, kan worden geconcludeerd dat OSA niet de primaire oorzaak van de klachten is en dat verder continueren van CPAP geen meerwaarde oplevert. In dat geval is er sprake van therapie symptoomfalen en moet er gezocht worden naar een andere oorzaak van de klachten van de patiënt. De diagnose OSA dient dan heroverwogen te worden. Dit impliceert dat CPAP in dit geval niet de juiste keuze is en dat van andere behandelingsopties voor OSA evenmin gunstige resultaten te verwachten zijn.

Het kan voorkomen dat ondanks goede voorlichting patiënten de voorgestelde CPAP-behandeling niet willen. Dit wordt het niet accepteren van CPAP-behandeling genoemd. Fysieke neveneffecten zoals nasale pijn, psychische neveneffecten zoals claustrofobie, maar ook psychische aversie van de CPAP zijn courante oorzaken voor het onvoldoende volgen of het stopzetten van de therapie. In dit geval is er sprake van therapie-intolerantie. Bij uitgesproken therapie-ontrouw of therapie-intolerantie is het niet mogelijk om het symptomatisch effect te beoordelen. Een bijzondere vorm is 'secundair CPAP-falen' dat optreedt na initieel succesvolle behandeling. Bijwerkingen kunnen een oorzaak zijn, maar ook het verdwijnen van een initieel placebo-effect ('CPAP Honeymoon').

In de literatuur wordt over het algemeen geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende oorzaken van therapiefalen. De prevalentie perceptie is dat intolerantie de meest voorkomende oorzaak is van het onvoldoende volgen of stopzetten van de therapie. Met de mogelijkheid dat er therapie-symptoomfalen is, wordt voorsnog onvoldoende rekening gehouden. In de meeste studies vindt de statistische analyse plaats

op basis van intention-to-treat, waardoor de cijfers van feitelijk CPAP-therapiefalen ruimschoots overschat worden.

Een bijzondere vorm van ineffectiviteit is het therapie werkzaamheidsfalen. CPAP sorteert onvoldoende fysiologisch effect, met andere woorden de AHI wordt onvoldoende gereduceerd. Zolang niet duidelijk is wat de oorzaak is van de blijvend verhoogde AHI kan geen uitspraak gedaan worden over het mogelijke effect van CPAP. Courante oorzaken van verhoogde residuele AHI zijn:

- inadequate druk (te hoog of te laag);
- het gebruik van een full face masker;
- anatomische afwijkingen zoals een floppy epiglottis;
- centraal slaap apneu (CSA) geïnduceerd door CPAP;
- co-morbide insomnie (apneu's en hypopneu's geassocieerd aan slaapfragmentatie);
- co-morbide restless legs syndrome (RLS) en periodieke bewegingen tijdens de slaap (PLMS) (bewegingen gaan gepaard met toename van de ademhalingssevents).

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De aanbevelingen zijn geformuleerd op basis van een oriënterende search en de praktijkervaring van de experts in de werkgroep.

Overwegingen

Hoe kan therapietrouw bevorderd worden? Hoe moet therapiefalen aangepakt worden?

Een goede start van een behandeling begint bij therapieacceptatie; het is van cruciaal belang dat de behandelaar een goede uitleg geeft over de diagnose, het belang en het doel van de behandeling. Enkel dan kan een patiënt voldoende gemotiveerd worden om een, veelal levenslange, behandeling te accepteren.

Het niet accepteren van de therapie heeft volgens de werkgroep tenminste twee belangrijke factoren. Ten eerste een gebrekkig probleem-bewustzijn bij de patiënt, waarbij de diagnose wel werd medegedeeld, maar de patiënt bagatelliseert en de ernst niet voldoende inziet. Ten tweede ongelof in de effectiviteit van de voorgestelde behandeling.

Het gedrag van de voorschrijvend arts en de manier waarop de therapie aanbevolen en beschreven wordt, zijn belangrijke elementen waardoor de patiënt met vertrouwen aan een behandeling kan starten. Communicatie door de voorschrijver met de patiënt verdient alle aandacht in de voorbereiding op het starten van de behandeling.

Shared decision making, waarbij de behandelaar de patiënt mee laat beslissen in de keuze van de therapie, voor zover dat mogelijk is, is een goede mogelijkheid om de patiënt voldoende te kunnen motiveren. Voorts dient men zich te realiseren dat de therapietrouw beter is bij een hogere AHI en hogere ESS bij start van de behandeling.

Het is bekend dat therapietrouw op korte termijn (de eerste twee tot zes weken) bepalend is voor de therapietrouw op lange termijn (Rosenthal, 2000; Rotenberg, 2016; Sawyer, 2011; Somiah, 2012). Daarom is het belangrijk om patiënten kort na starten van CPAP-therapie terug te zien, dan kunnen waar nodig maatregelen genomen worden om

therapietrouw te bevorderen. Het is van belang in de eerste fase van de therapie adequate voorlichting te geven en van gepaste verpleegkundige begeleiding te voorzien. Het gebruik van home monitoring, video-consult en apps ter bevordering van zelfmanagement kunnen helpen bij de terapietrouw (Pepin, 2017).

CPAP-behandeling betekent therapie op maat. De juiste combinatie van apparatuur, luchtbevochtiging, drukinstelling, maskers en toebehoren moet op individuele basis worden gekozen waarbij de fenotypische kenmerken van OSA en de eventuele bijwerkingen van CPAP leidend zijn.

Bij CPAP wordt gestreefd naar optimale terapietrouw. Bij conventie wordt een objectief geverifieerd gebruik van tenminste 4 uur/nacht gedurende tenminste 5 nachten per week als adequaat bestempeld. Dit neemt niet weg dat gestreefd moet worden naar maximaal CPAP-gebruik per nacht, gezien de relatie tussen het aantal uren CPAP-gebruik per nacht, klachtenreductie en kwaliteit van leven (Weaver, 2007). De werkgroep beveelt aan te streven naar 6 uur/nacht gedurende 7 nachten per week.

Preventie en aanpak van onvoldoende terapietrouw

Indien er sprake is van weinig terapietrouw (te weinig uren en/of te weinig nachten gebruik) dient de patiënt optimaal begeleid te worden. Goede educatie aan patiënt en familie over de diagnose, gevolgen van de aandoening en het belang van de behandeling is noodzakelijk. Ook het vroegtijdig herkennen en verhelpen van bijwerkingen en een goede maskeraanpassing draagt bij aan een beter gebruik. Hierin speelt een OSA-consultant een belangrijke rol.

In de literatuur wordt over het algemeen aanbevolen om CPAP-behandeling te starten met fixed CPAP en een neusmasker. Er zijn geen wetenschappelijke argumenten om niet met autoCPAP te starten bij OSA-patiënten zonder co-morbiditeit. AutoCPAP is even effectief als CPAP en kan effectiever zijn dan CPAP in een selecte groep patiënten met drukgerelateerde klachten of wisselende drukbehoefte. Patiënten met lage drukbehoefte verkiezen meestal lage fixed drukken.

Intranasale of full face maskers kunnen een bruikbaar alternatief vormen in het geval dat het neusmasker niet getolereerd wordt. Omdat obstructieve apneu's en hypopneu's kunnen persisteren onder CPAP-therapie via de oronasale route, worden full face maskers niet aanbevolen als eerste keuze, maar kunnen worden ingeschakeld wanneer neusobstructie of mondlucht lekkage het gebruik van het neusmasker beperkt.

De werkgroep is van mening dat de evaluatie van de CPAP-behandeling in de eerste maanden dient te gebeuren door of onder supervisie van een in slaap gespecialiseerd arts. Na het bereiken van een stabiele situatie, voldoende gebruik van CPAP, met een goed resultaat op klachten van de patiënt en een afdoende daling van de AHI, kan bij een niet complexe OSA-patiënt de reguliere controle worden overgenomen door het medisch facilitair bedrijf (de CPAP leverancier) of de OSA-consultant. Zie ook richtlijnmodule Organisatie van zorg.

Aanpak van bijzondere condities geassocieerd met therapiefalen

In geval van **CPAP-intolerantie** is een herhaalconsult bij de hoofdbehandelaar noodzakelijk. De redenen voor niet-acceptatie moeten worden besproken en eventuele

oplossingen worden aangereikt. Ziekte-inzicht en motivatie zijn hierbij essentieel. CPAP kan alsnog een kans van slagen hebben als de behandeling onder intensieve verpleegkundige begeleiding wordt herstart, indien nodig middels cognitieve gedragstherapie of in het kader van een kortdurende opname. Indien desondanks CPAP-therapie wordt geweigerd dienen andere behandelopties besproken te worden.

Bij therapie werkzaamheidsfalen (blijvend verhoogde AHI) dient de oorzaak te worden aangetoond en behandeld. Een inadequate druk, zowel te hoog als te laag, kan een verhoogde AHI geven. Te hoge druk leidt regelmatig tot open mond gedrag, lekkage en slaapverstoring, met als gevolg een verhoogde AHI en blijvende klachten. Er dient dus veel aandacht besteed te worden aan het vinden van de juiste druk. Een (her)titratienacht kan daarbij behulpzaam zijn.

Gebruik van een full face masker kan ertoe leiden dat de drukinstelling, voornamelijk in rugligging, niet optimaal is, waardoor de AHI niet voldoende daalt en er klachten persisteren. Verandering van full face masker naar neusmasker kan dan al voldoende verbetering opleveren.

Bij therapie symptoomfalen moet de diagnose en het aandeel van OSA in de klachten van patiënt heroverwogen worden. In veel gevallen noopt dit tot aanvullend polysomnografisch onderzoek.

In het geval van insomnie klachten is het van belang de CPAP behandeling uit te breiden met behandeling van insomnie. Enkel de behandeling gericht houden op het verlagen van de AHI is dan niet voldoende om de klachten van insomnie te verbeteren. Bovendien kan een verstoorde nachtrust de AHI verhogen. Omdat bij patiënten met insomnie CPAP-behandeling het slaapprobleem verder kan verergeren, is het soms nodig de CPAP-behandeling tijdelijk te staken en het behandeldoel te verleggen naar de insomnie. Wanneer de patiënt dan beter slaapt kan CPAP weer geïntroduceerd worden. Dit is vaak een tijdrovende therapie-combinatie waarbij een verpleegkundig specialist, psycholoog en/of gedragstherapeutisch medewerker onmisbaar is. De meest geschikte behandeling voor insomnie is cognitieve gedragstherapie gericht op insomnie (CGTi). Voor een goede behandeling van patiënten met insomnie is het van groot belang dat correcte CGTi gegeven kan worden. Er is behoefte in Nederland aan uitbreiding van de (financiële) mogelijkheden om insomnie te behandelen.

Wanneer er sprake is van een andere co-morbide slaapaandoening, zoals RLS of PLMS, kan dat een verklaring zijn voor onvoldoende daling van de AHI en moeten deze aandoeningen behandeld worden.

Tenslotte is bij een klein deel van de patiënten met verhoogde AHI sprake van complex slaapapneu (centraal slaapapneu uitgelokt door CPAP-behandeling). Dit vergt een aparte benadering waarbij gestreefd wordt naar een zo laag mogelijke druk en soms combinaties van therapieën voor OSA nodig zijn om de AHI verder te laten dalen. Aandacht voor een bijkomend hartfalen of gebruik van sederende medicatie is essentieel. Er kan een reden zijn om behandelmethoden voor OSA te combineren, zoals CPAP met nachtelijke zuurstoftherapie, het vermijden van rugligging of MRA-behandeling. Adaptive Servo Ventilation (ASV) kan in deze patiënten groep een oplossing zijn.

Het is onvoldoende om de AHI enkel te meten met de software van het CPAP-apparaat omdat dit onvoldoende betrouwbaar is. Een controle poly(somno)grafie gedurende de behandeling is dan noodzakelijk.

Rol van expertisecentra voor slaapgeneeskunde

Verwijzing naar een derdelijns expertisecentrum in slaapgeneeskunde is te overwegen wanneer er ondanks maximale inzet en begeleiding van de OSA-patiënt sprake blijft van onvoldoende resultaat van de gekozen behandeling. De uitwerking van complexe slaapproblematiek vergt zorgvuldige anamnese door een ervaren somnoloog, lichamelijk onderzoek en inzet van gespecialiseerde methoden voor slaaponderzoek. Zowel in de diagnose als behandeling is multidisciplinaire aanpak noodzakelijk.

Aanbevelingen

Zorg voor optimale educatie over diagnose en behandeling om onvoldoende therapietrouw te voorkomen. Hierin kan een OSA-consulent een belangrijke rol spelen.

Heb frequent contact met de patiënt de eerste 2 tot 6 weken na starten CPAP, om therapie-ontrouw te voorkomen.

Maak onderscheid tussen verschillende oorzaken van therapiefalen, zodat een geschikte aanpak gekozen kan worden.

Heb bij *onvoldoende therapietrouw* extra aandacht voor maskerkeuze en CPAP-drukinstelling.

Denk aan co-morbide insomnie bij CPAP-werkzaamheids- of symptoomfalen, en stel hier gericht vragen naar.

Behandel co-morbide insomnie bij slaappaneu bij voorkeur met cognitieve gedragstherapie gericht op insomnie (CGTi).

In geval van complex slaappaneu (treatment emergent CSA) dienen bijkomende oorzaken geëvalueerd te worden en kan een combinatie van behandelmethoden voor OSA geïndiceerd zijn.

Overweeg een alternatieve diagnose als oorzaak voor de klachten van een patiënt wanneer er sprake is van *therapie symptoomfalen*.

Literatuur

- Anderson FE, Kingshott RN, Taylor DR, et al. A randomized crossover efficacy trial of oral CPAP (Oracle) compared with nasal CPAP in the management of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2003;26(6):721-6.
- Andrade RG, Piccin VERSUS, Nascimento JA, et al. Impact of the type of mask on the effectiveness of and adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol*. 2014;40(6):658-68. doi: 10.1590/S1806-37132014000600010. Review. PMID: 25610507.
- Aloia MS, Di Dio L, Ilnicki N, et al. Improving compliance with nasal CPAP in older adults with OAHs. *Sleep & Breathing*. 2001;5(1): 13–21.
- Aloia MS, Ilnicki N, Di Dio P, et al. Neuropsychological changes and treatment compliance in older adults. *Journal of Psychosomatic Research*. 2003;54(1):71–6.

- Aloia MS, Arnedt JT, Strand M, et al. Motivational Enhancement to Improve Adherence to Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. www.journalsleep.org.
- Bachour A, Vitikainen P, Virkkula P, et al. CPAP interface: satisfaction and side effects. *Sleep Breath*. 2013;17(2):667-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-012-0740-0>.
- Basoglu OK, Midilli M, Midilli R, et al. Adherence to continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea syndrome: effect of visual education. *Sleep & Breathing*. 2012;16(4):1193-200.
- Beecroft J, Zanon S, Lukic D, et al. Oral continuous positive airway pressure for sleep apnea: effectiveness, patient preference and adherence. *Chest*. 2003;124(6):2200-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.6.2200>.
- Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, et al. Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apneic patients. *PLoS One*. 2013;8(5):e64382. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0064382>.
- Bouloukaki I, Giannadaki K, Mermigkis C, et al. Intensive versus standard follow-up to improve continuous positive airway pressure compliance. *Eur Respir J*. 2014;44:1262-1274.
- Chervin RD, Theut S, Bassetti C, et al. Compliance with nasal CPAP can be improved by simple interventions. *Sleep*. 1997;20(4):284-9.
- DeMolles DA, Sparrow D, Gottlieb DJ, et al. A pilot trial of a telecommunications system in sleep apnea management. *Medical Care*. 2004;42(8):764-9.
- Demolles DA, Sparrow D, Gottlieb DJ, et al. A Pilot Trial of a Telecommunications System in Sleep Apnea Management. 2016;42(8):764-769. doi:10.1097/01.mlr.0000132353.99209.fe.
- D'Rozario AL, Galgut Y, Barlett DL. An update on behavioural interventions for improving adherence with continuous positive airway pressure in adults. *Curr Sleep Medicine Rep*. 2016;2:166-179.
- Epstein L, Graham L Turner A, et al. Comparison of two methods for achieving CPAP compliance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161(3 Suppl):A358.
- Fox N, Hirsch-Allen AJ, Goodfellow E, et al. The impact of a telemedicine monitoring system on positive airway pressure adherence in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep*. 2012;35(4):477-81.
- Gay P, Weaver T, Loube D, et al. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*. 2006;29: 381-401.
- Hoy CJ, Vennelle M, Kingshott RN, et al. Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/ hypopnea syndrome?. *American Journal of Respiratory Cirritical Care Medicine*. 1999;159(4):1096-100.
- Hui DSC, Chan JKW, Choy DKL, et al. Effects of augmented continuous positive airway pressure education and support on compliance and outcome in a Chinese population. *Chest*. 2000;117(5):1410-15.
- Hukins C. Comparitive study of autotitrating and fixed-pressure CPAP in the home: a randomized single-blind crossover trial. *Sleep*. 2004;27:1512-7.
- Khanna R, Kline LR. A prospective 8 week trial of nasal interfaces versus a novel oral interface (Oracle) for treatment of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep Med*. 2003;4(4):333-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457\(03\)00063-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457(03)00063-7).
- Kushida CA. Practice Parameters for the Use of Continuous and Bilevel Positive Airway Pressure Devices to Treat Adult Patients With Sleep-Related Breathing Disorders. *An American Academy of Sleep Medicine Report*. *Sleep*. 2006;29(3):375-380.
- Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Objective Measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(5):887-95.
- Lewis KE, Bartle IE, Watkins AJ, et al. Simple interventions improve re-attendance when treating the sleep apnoea syndrome. *Sleep Medicine*. 2006;7(3):241-7.
- Marrone O. Preference for fixed or automatic CPAP in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2004;5:247-51.
- Massie CA, Hart RW. Clinical outcomes related to interface type in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome who are using continuous positive airway pressure. *Chest*. 2003;123(4):1112-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.4.1112>
- Meurice J-C, Ingrand P, Portier F, et al. A multicentre trial of education strategies at CPAP induction in the treatment of severe sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Medicine*. 2007a;8(1): 37-42.
- Mortimore IL, Whittle AT, Douglas NJ. Comparison of nose and face mask CPAP therapy for sleep apnoea. *Thorax*. 1998;53(4):290-2. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.53.4.290>.
- Nolan G. Auto-adjusting versus fixed positive pressure therapy in mild tot moderate obstructive sleep apnoea. *Sleep*. 2007;30:189-94.
- Olsen S, Smith S, Oei T, et al. Motivational Interviewing (MINT) improves continuous positive airway pressure (CPAP) acceptance and adherence: a randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2012;80(1):151-63.
- Parthasarathy S, Wendel C, Haynes PL, et al. A pilot study of CPAP adherence promotion by peer buddies with sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2013;9(6):543-50.
- Pepin JL, Tamisier R, Hwang D, et al. Does remote monitoring change OSA management and CPAP adherence? *Respirology* 2012;22:1508-1517.

- Resta O. The role of the expiratory phase in obstructive sleep apnoea. *Respir Med.* 1999;93:190-195.
- Richards D, Bartlett DJ, Wong K, et al. Increased adherence to CPAP with a group cognitive behavioural treatment intervention: a randomized trial. *Sleep.* 2007;30 (5):635–40.
- Roekklein KA, Schumacher JA, Gabriele JM, et al. Personalized feedback to improve CPAP adherence in obstructive sleep apnea. *Behavioral Sleep Medicine.* 2010;8(2):105–12.
- Rotenberg BW, Vicini C, Pang EB, et al. Reconsidering first-line treatment for obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;45:23.
- Russell T. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014 Oct;35(5):604-12. doi: 10.1055/s-0034-1390070. Epub 2014 Oct 29. Enhancing adherence to positive airway pressure therapy for sleep disordered breathing.
- Ryan S, Garvey JF, Swan V, et al. Nasal pillows as an alternative interface in patients with obstructive sleep apnoea syndrome initiating continuous positive airway pressure therapy. *J Sleep Res.* 2011;20(2):367-73. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2869.2010.00873.x>.
- Ryan S, Doherty LS, Nolan GM, et al. Effects of heated humidification and topical steroids on compliance, nasal symptoms, and quality of life in patients with obstructive sleep apnea syndrome using nasal continuous positive airway pressure. *J Clin Sleep Med.* 2009;5:422e7.
- Sawyer. *Res Nurs Health.* 2014;37(6):504–511. doi:10.1002/nur.21631.
- Schäfer H. Failure of CPAP therapy in obstructive sleep apnoea syndrome: predictive factors and treatment with bilevel-positive airway pressure. *Respir Med* 1998;92:208-215.
- Sedkaoui, et al. *BMC Pulmonary Medicine.* 2015;15:102 DOI 10.1186/s12890-015-0099-7.
- Smith CE, Daut ER, Clements F, et al. Telehealth services to improve nonadherence: a placebo-controlled study. *Telemedicine Journal and E-Health.* 2006;12(3):289–96.
- Smith Carol E, Daut E, Clements F, et al. Patient education combined in a music and habit-forming intervention for adherence to continuous positive airway (CPAP) prescribed for sleep apnea. *Patient Education and Counseling.* 2009;74(2):184–90. (: 0738–3991).
- Sparrow D, Aloia M, Demolles DA, et al. A telemedicine intervention to improve adherence to continuous positive airway pressure: a randomized controlled trial. *Thorax.* 2010;65(12):1061–6.
- Stepnowsky CJ, Palau JJ, Marler MR, et al. Pilot randomized trial of the effect of wireless telemonitoring on compliance and treatment efficacy in obstructive sleep apnea. *Journal of Medical Internet Research.* 2007;9(2):e14.
- Stepnowsky CJ, Palau JJ, Zamora T, et al. Effect of wireless monitoring on CPAP adherence and treatment efficacy. *Telemedicine and E-Health.* 2008;14(Suppl 1):25.
- Taylor Y, Eliasson A, Andrada T, et al. The role of telemedicine in CPAP compliance for patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep & Breathing.* 2006;10(3):132–8.
- Taylor YL. A comparison between a telemedicine and traditional management model of care with nasal continuous positive airway pressure use among individuals with obstructive sleep apnea syndrome (Dissertation). George Washington University 2003 Taylor YL, Eliasson A, Kristo D, et al. Can telemedicine improve compliance with nasal CPAP? (Abstract). *Sleep.* 2003;26:A263.
- To KW, Chan WC, Choo KL, et al. A randomized crossover study of auto-continuous positive airway pressure versus fixed continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea. *Respirology.* 2008;13(1):79–86.
- Wang W, He G, Wang M, et al. Effects of patient education and progressive muscle relaxation alone or combined on adherence to continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea patients. *Sleep & Breathing.* 2012;16(4):1049–57.
- Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment Review. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):173-8. doi: 10.1513/pats.200708-119MG. PMID: 18250209 (PubMed - indexed for MEDLINE).
- Ye L, Malhotra A2, Kayser K3, et al. Spousal involvement and CPAP adherence: a dyadic perspective. *Sleep Med Rev.* 2015;19:67-74. doi: 10.1016/j.smrv.2014.04.005. Epub 2014 May 9.

Module 12 Behandeling van OSA bij ouderen

Uitgangsvraag

Welke ouderen met obstructief slaapapneu (OSA) moeten behandeld worden?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Is behandeling van OSA effectief bij gezonde ouderen?
- Is behandeling van OSA effectief bij ouderen met dementie?
- Hoe is de therapietrouw van CPAP bij oudere OSA-patiënten?

Inleiding

OSA is een steeds beter onderkend probleem bij ouderen. De prevalentie van OSA neemt toe met de leeftijd. De diagnose voor OSA wordt vaak gemist bij ouderen, omdat klinische symptomen vaak atypisch zijn, gezondheidswerkers zijn niet voorbereid op de screening en behandeling van slaapproblemen bij ouderen, en er is onduidelijkheid wanneer een verhoogde AHI pathologisch is en wanneer dat behandeld moet worden (Netzer, 2016).

Verskillende studies hebben associaties gevonden tussen OSA en cardiovasculaire morbiditeit, cognitieve stoornissen en mortaliteit. Omdat ouderen vaak maar een klein deel van de onderzoekspopulatie betreffen, is de effectiviteit van behandeling van OSA minder goed onderzocht dan bij een jongere volwassen populatie. Informatie over behandeling van ouderen wordt gededuceerd uit grote studies bij volwassenen. Daarnaast is de oudere patiëntgroep erg divers en heeft vaak co-morbiditeiten. Ook zijn er problemen rondom adherence bij patiënten met cognitieve stoornissen en eenzaamheid. De richtlijn geeft een overzicht wat er bekend is bij oudere OSA-patiënten die CPAP krijgen, wat het effect is, en of de patiënten de behandeling kunnen volhouden.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is het effect van behandeling van slaapapneu bij ouderen?

P: (welke patiëntcategorie)	oudere patiënten met OSA (AHI>5, leeftijd >60 jaar). Ook patiënten met dementie worden meegenomen; Nota bene: De leeftijdsgrens is gedurende de literatuuranalyse verlaagd van 65 naar 60 jaar.
I: (welke interventie)	CPAP, APAP;
C: (welke comparison)	vergelijking binnen patiënten met uitgangssituatie of met een controlebehandeling (shamCPAP);
O: (welke uitkomstmaten)	AHI, ESS, FOSQ, ODI, compliance, cognitie (MMSE), bloeddruk, CVA, mortaliteit.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de ESS een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en de AHI, FOSQ, ODI en cognitief functioneren voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Voor een vermindering van slaperigheid (ESS) werd arbitrair een vermindering van 2 punten als een klinisch (patiënt) relevant verschil aangehouden.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), en Embase (via Embase.com) is op 05 september 2016 en op 21 juni 2017 met relevante zoektermen gezocht naar mogelijk systematische reviews, RCT's, ander vergelijkend onderzoek, en niet-vergelijkend onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekacties leverden in totaal 550 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: voldoet aan de PICO, heeft minimaal 10 deelnemers en een follow-up van tenminste een week.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 75 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 69 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 1 review en vijf studies definitief geselecteerd. Het systematische review (Netzer, 2016) had een bredere zoekstrategie dan de zoekvraag van deze module. Er is daarom besloten de studies die voldoen aan onze PICO apart uit te werken (7 studies). Daarmee zijn in totaal 12 onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

McMillan (2015) voerde een gerandomiseerde, parallelle, onderzoeker-geblindeerde multicenter studie uit. Hiervoor werden 278 patiënten met nieuw-gediagnosticeerde OSA (gedefinieerd als een $ODI_{4\%} > 7,5$ events/uur en een ESS-score van ≥ 9) en met een leeftijd ≥ 65 jaar geïnccludeerd. Patiënten in de interventiegroep kregen CPAP-behandeling met ondersteunende zorg (best supportive care), terwijl patiënten in de controlegroep alleen ondersteunende zorg kregen. Deze ondersteunende zorg bestond uit een gestructureerd advies over het minimaliseren van slaperigheid, zoals advies over de slaaphygiëne, dutjes overdag, het gebruik van cafeïne en gewicht(sverlies). Metingen werden gedaan na drie en na 12 maanden.

Martinez-Gomez (2015) voerde een open-label, gerandomiseerde, multicenter, klinische studie uit, waarbij de onderzoekers wel maar de deelnemers niet geblindeerd waren. Het gebruik van CPAP werd na drie maanden vergeleken met geen therapie. In totaal werden er 224 OSA-patiënten met een $AHI \geq 30$ en met een leeftijd ≥ 70 jaar geïnccludeerd. De interventie- en de controlegroep verschilden niet op baselinekarakteristieken. Het gemiddelde CPAP-gebruik was $4,9 \pm 2,5$ uur per nacht. Van de deelnemers was 70% compliant aan de therapie (>4 uur/nacht).

In de RCT van Dalmases (2015) werd het effect van CPAP-behandeling ten opzichte van conservatieve therapie, bestaande uit counseling over slaaphygiëne en dieetadvies,

onderzocht. In totaal werden er 33 patiënten van 65 jaar of ouder, met een $AHI \geq 30$ volgens een PSG en een $ESS \leq 12$ geïncludeerd. Gemiddelde leeftijd was $71,3 \pm 5,5$ en 70% was man. Baseline AHI was $61,2 \pm 17,9$ in de CPAP-groep en $49,5 \pm 15,8$ in de controlegroep ($p=0,06$). De interventiegroep en de controlegroep verschilden niet significant op baselinekarakteristieken. Het gemiddelde CPAP-gebruik was 6,0 uur en de follow-up tijd was drie maanden.

Crawford-Achour (2015) gebruikte data van een grotere cohortstudie om de effecten van CPAP op cognitief functioneren te onderzoeken bij OSA-patiënten die 65 jaar of ouder zijn. In totaal kregen 33 patiënten CPAP-behandeling en 93 patiënten niet. De gemiddelde follow-up tijd was $44,5 \pm 26,2$ maanden. De gemiddelde leeftijd was $74,8 \pm 1,1$ en was vergelijkbaar tussen de twee groepen. Baseline BMI en AHI waren significant hoger in de CPAP-groep (AHI: $49,0 \pm 15,4$) dan in de niet-CPAP-groep (AHI $40,7 \pm 9,1$).

Lopez-Padilla (2016) voerde een historisch cohort uit. Gegevens van patiënten van 80 jaar of ouder met een OSA-diagnose werden verzameld om het effect van CPAP-behandeling te vergelijken met geen behandeling met CPAP. Patiënten werden in de CPAP-groep ($n=79$) ingedeeld wanneer het gemiddelde gebruik tenminste 4 uur per nacht was. De controlegroep ($n=76$) bestond uit patiënten die geen CPAP voorgeschreven hadden gekregen of minder dan 4 uur CPAP gebruikte. De CPAP-groep was significant ouder (81,7 jaar), had een hogere AHI (53 events/uur) en een hogere ODI dan de controlegroep (81,2 jaar, 45,2 events/uur). De gemiddelde follow-up tijd was 53 maanden (IQR 41 tot 77 maanden). Mortaliteit was de primaire uitkomstmaat.

In de prospectieve cohortstudie van Ou (2015) werden patiënten van 60 jaar of ouder met een $AHI > 20$ geïncludeerd. Patiënten in de CPAP-groep ($n=36$, gemiddelde leeftijd $71,3 \pm 6,3$) hadden een iets hogere baseline AHI (45,3 events/uur) en ESS (8,1) vergeleken met patiënten die geen CPAP ($n=88$, gemiddelde leeftijd $73,4 \pm 6,1$) kregen (36 events/uur, ESS score 6,2). De gemiddelde follow-up tijd was $5 \pm 2,5$ jaar (range 1 tot 8 jaar).

Jennum (2015) voerde ook een historisch cohort uit met data van de Deense patiëntregistratie. Hiervoor werden patiënten met ICD-10 code G473 geïncludeerd. De studiepopulatie werd onderverdeeld in leeftijdsgroepen en wij nemen hier alleen de resultaten mee van de groep patiënten van 60 jaar of ouder. Patiënten die CPAP-behandeling kregen voor hun OSA werden vergeleken met patiënten die geen CPAP-behandeling voor OSA kregen. De gemiddelde follow-up tijd was 10 jaar en mortaliteit was de primaire uitkomstmaat. In totaal werden data van meer dan 25.000 patiënten geanalyseerd.

Ancoli-Israel (2008) voerde een dubbelblinde RCT uit bij patiënten met lichte Alzheimer (AD) en een $AHI \geq 10$. In totaal kregen 27 patiënten zes weken lang een CPAP. In de controlegroep kregen 25 patiënten drie weken een nep-CPAP, en na drie weken een werkende CPAP. In totaal viel 25% van de patiënten voor de zes-weken metingen uit. De groepen verschilden niet in het percentage uitvallers.

In de pilotstudie van Cooke (2009) werden de langere termijneffecten van CPAP onderzocht bij een subgroep van de RCT van Ancoli-Israel (2008). Patiënten konden na zes weken interventie kiezen of zij wel of niet door wilden gaan met de CPAP-behandeling. Voor de vervolgstudie werden vijf patiënten geselecteerd die wel voor CPAP-behandeling

hadden gekozen, en vijf patiënten die geen CPAP-behandeling wilden. De patiënten werden gemiddeld $13,1 \pm 5,2$ maanden gevolgd.

Yagihara (2012) voerde een case-control studie uit bij patiënten met ($AHI \geq 20$) en zonder OSA ($AHI \leq 10$). Het effect van behandeling met CPAP werd beoordeeld in de OSA-patiënten. Inclusiecriteria waren een leeftijd tussen de 60 en 75 jaar, mannelijk geslacht en met een BMI onder de 35 kg/m^2 . Patiënten die eerder behandeld waren voor OSA werden geëxcludeerd. Follow-up metingen werden gedaan na 1 week en na 1, 3 en 6 maanden. In totaal werden 30 mannelijke OSA-patiënten en 27 controlepatiënten geïnccludeerd. De gemiddelde leeftijd was $66,4 \pm 0,7$ in beide groepen. BMI was significant hoger in de OSA-groep ($27,9 \pm 0,7$ versus $25,1 \pm 0,7 \text{ kg/m}^2$).

Aihara (2010) voerde een retrospectieve cohortstudie uit naar de effecten van CPAP-behandeling op bloeddruk. Hiervoor werden ouderen (≥ 60 jaar) en OSA-patiënten ($AHI \geq 20$) van middelbare leeftijd geïnccludeerd die tenminste drie jaar CPAP gebruikten. Data uit medische dossiers werden verzameld na ongeveer twee jaar (616 dagen (553-679) en drie jaar (1048 dagen (985 tot 1114)). In totaal werden 46 oudere patiënten geïnccludeerd (89% man) met een gemiddelde leeftijd van 66,7 jaar (95%CI 65 tot 68). De BMI was $26,5 \text{ kg/m}^2$ (95%CI 25,6 tot 27,5) en de baseline AHI was 38,5 (95%CI 33,8 tot 43,2).

Martinez-Garcia (2012) onderzocht middels een prospectieve observationele studie het effect van OSA en CPAP-behandeling op cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten van 65 jaar en ouder. Patiënten met centraal slaapapneu of die al eerder behandeld waren met CPAP, werden geëxcludeerd. Iedereen met een $AHI \geq 30$ kreeg CPAP-behandeling aangeboden. In totaal werden vier groepen gemaakt: een controlegroep ($AHI < 15$; $n=155$), een groep met OSA met $AHI 15$ tot 29 zonder CPAP ($n=173$), een groep met OSA met een $AHI \geq 30$ zonder CPAP ($n=173$) en OSA met CPAP (gebruik van tenminste 4 uur per nacht; $n=503$). De groepen verschilden significant van elkaar op onder andere BMI, ESS en voorgaande cardiovasculaire events. De gemiddelde leeftijd van de vier groepen lag tussen de $70,1 \pm 4,2$ en $71,9 \pm 4,5$, en 60-71,7% was man. De controlegroep had een AHI van $6,6 \pm 3,7$ en een ESS van $8,4 \pm 4,5$; de OSA-groep met $AHI 15-29$ had een AHI van $21,3 \pm 4,5$ en een ESS van $7,8 \pm 4,2$; de OSA-groep met $AHI \geq 30$ zonder CPAP had een AHI van $58,6 \pm 20,9$ en een ESS van $11,4 \pm 4,7$; en de groep met OSA en CPAP had een AHI van $52,2 \pm 23,5$ en een ESS van $11,6 \pm 4,9$. Tijdens het eerste jaar werden iedere drie maanden metingen gedaan bij de OSA-patiënten, daarna volgden jaarlijkse controles. De mediane follow-up tijd was 69 maanden (interquartile range, IQR: 49 tot 87 maanden). De primaire uitkomstmaat van de studie van cardiovasculair overlijden. Secundaire uitkomstmaten waren mortaliteit algemeen en mortaliteit door CVA.

Resultaten

AHI

De OSA-patiënten in de studie van Yagihara (2012) hadden een significante afname van de AHI na zes maanden, van $36,6 \pm 3,4$ naar $4 \pm 0,9$ ($p < 0,01$).

Ancoli-Israel (2008) vond een afname in AHI bij de groep AD-patiënten die een werkende CPAP kregen (van $29,7 \pm 15,8$ naar $6,4 \pm 8,1$). In de controlegroep bleef de AHI gelijk.

Slaperigheid (ESS)

In de RCT (n=278) van McMillan (2015) was de baseline ESS-score 11,6. Zowel na drie als na 12 maanden werd een significant behandelings-effect van CPAP gevonden (drie maanden: -2,1 (95%CI -3,0 tot -1,3, p<0,001; 12 maanden -2,0 (95%CI -2,8 tot -1,2, p<0,001). Het effect was groter naarmate patiënten CPAP meer gebruikten, en bij een hogere baseline ESS score.

Ook in de klinische studie van Martinez-Garcia (2015) nam de ESS-score in de CPAP groep af, van 9,6±4 naar 5,9±3,4. In de controlegroep bleef de ESS-score nagenoeg gelijk (afname -0,1±2,9). De afname van ESS verschilde significant tussen de CPAP-groep en de controlegroep (p<0,001).

De RCT (n=33) van Dalmases (2015) vond geen verschil in ESS-score na drie maanden tussen behandeling met CPAP en conservatieve behandeling. ESS nam in de interventiegroep af van 7,9±3,0 naar 6,4±3,8, en in de controlegroep nam de score iets toe van 5,8±3,6 naar 6,1±2,8.

De studie van Yagihara zag een afname van 10,7 (95%CI 8,0 tot 13,3) naar 7,4 (5,9 tot 9,2) na zes maanden CPAP-behandeling.

In de studie van Cooke (2009) met AD-patiënten werd na gemiddeld 13 maanden een minder sterke toename gezien op de ESS in de groep die CPAP gebruikte dan de groep die geen CPAP gebruikte (effect size = 0,8).

Zuurstofdesaturatie (ODI)

Geen van de studies nam ODI of een andere maat voor zuurstofdesaturatie mee als uitkomstmaat.

Kwaliteit van leven

McMillan (2015) gebruikte de SF-36 vragenlijst om kwaliteit van leven te meten. De mentale componentschaal was na drie maanden beter na CPAP-behandeling, meer specifiek werd er een effect gezien op de domeinen energie/vitaliteit en sociaal functioneren. De fysieke componentschaal was niet significant verschillend tussen de twee behandelgroepen. Na 12 maanden was het statistisch significante effect op de mentale componentenschaal verdwenen. Op de aparte domeinen energie/vitaliteit en fysiek functioneren was er wel een significant behandelings-effect.

De klinische studie van Martinez-Garcia (2015) gebruikte de Quebec Sleep Questionnaire als maat voor kwaliteit van leven. Deze vragenlijst bestaat uit vijf subonderdelen. Op alle onderdelen verbeterde de CPAP-groep significant meer dan de controlegroep. De auteurs merken echter op dat de effectgrootte niet de klinische grens haalt.

Dalmases (2015) gebruikte ook de Quebec Sleep Questionnaire. De CPAP-groep had na drie maanden een significant betere totaalscore vergeleken met de conservatieve therapie. De twee domeinen (vijf in totaal) waarop een significant effect was gevonden, waren nachtelijke klachten en sociale interacties.

Yagihara (2012) vond na CPAP-gebruik een verbetering op de aspecten functionele capaciteit (van 77,4 (95%CI 69,2 tot 85,5) naar 83,4 (76,9 tot 89,9)) en pijn (van 65,4

(95%CI 52,8 tot 78,1) naar 77,8 (67,2 tot 88,3)) van de SF-36. De overige domeinen (fysiek, gezondheid, vitaliteit, sociaal functioneren, emotioneel, mentale gezondheid) lieten geen verbetering zien.

Cooke (2009) vond in de pilotstudie met AD-patiënten geen verschil in score op de FOSQ tussen de groep die wel CPAP gebruikte en de groep die geen CPAP gebruikte.

Cognitief functioneren

McMillan (2015) vond na drie en na 12 maanden geen behandelingseffect van CPAP versus best supportive care op de zes cognitieve testen die waren meegenomen.

Martinez-Gomez (2015) nam in zijn studie de digit span en de digit symbol test mee om cognitief functioneren te meten. De follow-up score van de digit span verschilde niet tussen de CPAP-groep en de controlegroep. De digit symbol test leek iets te verbeteren na CPAP-behandeling vergeleken met geen behandeling. Het effect was echter klein en niet significant.

In de studie van Dalmases (2015) werden acht cognitieve testen meegenomen. Korte termijngeheugen (gemeten met de digit span forward), episodisch geheugen (gemeten met de Rey Auditory Verbal Learning Test), en informatieprocessnelheid (trail making test B en digit symbol test) waren significant beter na CPAP-behandeling dan na conservatieve behandeling.

Crawford-Achour (2015) zag in een cohort studie op 2 van de 13 cognitieve testen een significant tijd-behandelingseffect: de Similarities test en de delayed free recall; patiënten die met CPAP werden behandeld, scoorden beter. De groep die geen CPAP kreeg, ging op de similarities-test van een baselinewaarde van $17,71 \pm 0,52$ naar $11,53 \pm 0,72$, terwijl de CPAP-groep de score verbeterde van $10,45 \pm 0,85$ naar $25,13 \pm 1,18$. De delayed free recall bleef in de CPAP-groep gelijk gedurende de follow-up, terwijl patiënten in de niet-CPAP-groep verslechterden.

Ancoli-Israel (2008) combineerde de cognitieve testen tot een totaalscore. Er werd geen verschil gevonden tussen de CPAP- en de controlegroep na drie weken. Wel werd een verbetering gezien na drie tot zes weken CPAP-gebruik. Op de langere termijn in de subpopulatie ($n=10$) van AD-patiënten werd op een cognitieve test een bijna significant effect gevonden (effect size -1,9, $p=0,06$) (Cooke, 2009).

Bloeddruk

Aihara (2010) vond een daling van de diastolische bloeddruk na 1000 dagen CPAP-gebruik ($p=0,02$, baselinebloeddruk 82,2 mmHg (95%CI 78,4 tot 86,1), geen exacte follow-up data gegeven). Tussen baseline en 600 dagen, en 600 en 1000 dagen zat geen significant verschil. Een significante daling (van 7,7 mmHg (4,5 tot 10,8)) werd gezien bij een gemiddeld dagelijks CPAP-gebruik van 3 uur.

De systolische bloeddruk daalde niet significant na 1000 dagen CPAP-gebruik ($p=0,09$; baseline 138,0 (95%CI 133,0 – 143,1), geen exacte follow-up data gegeven).

Mortaliteit

De observationele studies laten zien dat behandeling met CPAP de mortaliteit mogelijk kan verlagen bij OSA-patiënten (Jennum, 2015; Lopez-Padilla, 2016; Ou, 2015). Jennum (2015) vond een hazard ratio (HR) van 0,62 (95%CI 0,54 tot 0,71) voor CPAP-gebruik versus geen CPAP-gebruik. Het beschermend effect van CPAP werd met name gevonden in mannen ouder dan 60 jaar. Vrouwen hadden geen beschermend effect van CPAP-behandeling. Lopez-Padilla (2016) vond een HR van 0,46 (95%CI 0,27 tot 0,78).

De prospectieve studie van Martinez-Garcia (2012) liet een significant hogere cardiovasculaire mortaliteit zien in de onbehandelde ernstige OSA-groep vergeleken met de controlegroep (AHI<15). De groep met onbehandeld OSA met een AHI 5-29 had een niet-significant hoger cardiovasculaire mortaliteit vergeleken met de controlegroep. De cardiovasculaire mortaliteit in de CPAP-groep was vergelijkbaar met de controlegroep. Het volledig geadjusteerde model liet zien dat OSA-patiënten met een AHI ≥ 30 zonder CPAP-behandeling een groter risico hadden om te overlijden door een cardiovasculaire oorzaak in vergelijking met de controlegroep (HR 2,25, 95%CI 1,41 tot 3,61). Ook het risico op overlijden door all cause (HR 1,99, 95%CI 1,42 tot 2,81), CVA (HR 4,63, 95%CI 1,03 tot 20,8) en hartfalen (HR 3,93, 95%CI 1,13 tot 13,65) was significant hoger. Het risico op overlijden door ischemisch hartfalen was niet verhoogd. De twee andere groepen (OSA-patiënten met AHI 5-29 en patiënten die wel behandeld werden) hadden een vergelijkbaar risico op overlijden als de controlegroep.

Therapietrouw

In de RCT van McMillan (2015) gebruikte na 3 maanden 86% en na 12 maanden 71% de CPAP. Na drie maanden was de mediaan van CPAP-gebruik 1 uur en 52 minuten (IQR 19 minuten tot 5 uur). Na 12 maanden was het gebruik iets hoger, namelijk 2 uur en 22 minuten (IQR 10 minuten- 5 uur en 9 minuten).

In de studie van Martinez-Garcia (2015) werd CPAP gemiddeld $4,9 \pm 2,5$ uur per nacht gebruikt. Zeventig procent had een goede therapietrouw (≥ 4 uur per nacht).

In de studie van Dalmases (2015) was het gemiddelde gebruik van CPAP $6,0 \pm 1,7$ uur per nacht.

In het historische cohort van Lopez-Padilla (2016) had 60% van de patiënten een goede CPAP-compliance (≥ 4 uur per nacht).

In de cohort van Ou (2015) had 67% van de patiënten een goede compliance (≥ 4 uur per nacht voor tenminste 5 nachten per week).

In de RCT van Ancoli-Israel (2008) was het gemiddelde gebruik in de interventiegroep $5,8 \pm 2,1$ uur per nacht gedurende 73% van de nachten. In de controlegroep was het $6,4 \pm 2,5$ uur per nacht gedurende 67% van de nachten.

Bewijskracht van de literatuur

Oudere patiënten

De bewijskracht voor de uitkomstmaat AHI startte op laag (alleen observationeel onderzoek) en is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat slaperigheid (ESS) start op hoog (door de geïnccludeerde RCT) en is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksofzet (risk of bias); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven startte op hoog (door de geïnccludeerde RCT) en is met 2 niveaus verlaagd gezien tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat cognitief functioneren startte op hoog (door de geïnccludeerde RCT) en is met 3 niveaus verlaagd gezien tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); het geringe aantal patiënten (imprecisie); publicatiebias.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit startte op laag (door het observationele design) en is gelijk gebleven.

De bewijskracht voor AHI en zuurstofdesaturatie kon niet worden bepaald door het ontbreken van studies.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten AHI, slaperigheid (ESS), kwaliteit van leven (FOSQ) en cognitief functioneren bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksofzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

AHI – ouderen

Zeer laag GRADE	Behandeling met CPAP zou de AHI bij oudere patiënten met OSA kunnen verbeteren. <i>Bronnen (Yagihara, 2012)</i>
------------------------	--

Slaperigheid (ESS) - ouderen

Laag GRADE	Behandeling met CPAP zou de slaperigheid overdag bij oudere patiënten met OSA kunnen verbeteren. <i>Bronnen (McMillan, 2015; Martinez-Gomez, 2015; Dalmases, 2015)</i>
-------------------	---

Kwaliteit van leven - ouderen

Laag GRADE	Behandeling met CPAP zou de kwaliteit van leven kunnen verbeteren, maar de klinische significantie lijkt minimaal. <i>Bronnen (McMillan, 2015; Martinez-Gomez, 2015; Dalmases, 2015; Yagihara, 2012)</i>
-------------------	---

Cognitief functioneren - ouderen

Zeer laag GRADE	Het wetenschappelijk bewijs is niet eenduidig over het effect van behandeling met CPAP op cognitief functioneren bij oudere patiënten met OSA. <i>Bronnen (McMillan, 2015; Martinez-Gomez, 2015; Dalmases, 2015; Crawford-Achour, 2015)</i>
------------------------	--

Bloeddruk - ouderen

Zeer laag GRADE	Behandeling met CPAP zou mogelijk de diastolische bloeddruk verlagen bij oudere patiënten met OSA. Behandeling met CPAP lijkt de systolische bloeddruk niet te verlagen bij oudere patiënten met OSA. <i>Bronnen (Aihara, 2010)</i>
------------------------	---

CVA – ouderen

- GRADE	Geen studies beschikbaar
----------------	--------------------------

Mortaliteit - ouderen

Laag GRADE	Behandeling met CPAP zou mogelijk het risico op overlijden kunnen verlagen bij oudere patiënten met OSA. <i>Bronnen (Lopez-Padilla, 2016; Jennum, 2015; Ou, 2015; Martinez-Garcia, 2012)</i>
-------------------	---

AHI - patiënten met Alzheimer

Zeer laag GRADE	Behandeling met CPAP lijkt de AHI te verbeteren bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. <i>Bronnen (Ancoli-Israel, 2008)</i>
------------------------	--

Slaperigheid (ESS) - patiënten met Alzheimer

Zeer laag GRADE	Behandeling met CPAP lijkt de slaperigheid te verbeteren bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. <i>Bronnen (Cooke, 2009)</i>
------------------------	---

Kwaliteit van leven - patiënten met Alzheimer

Zeer laag GRADE	Behandeling met CPAP lijkt de kwaliteit van leven niet te verbeteren bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. <i>Bronnen (Cooke, 2009)</i>
------------------------	---

Cognitief functioneren - patiënten met Alzheimer

Zeer laag GRADE	Het wetenschappelijk bewijs is niet eenduidig in het effect van behandeling met CPAP op cognitief functioneren bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. <i>Bronnen (Ancoli-Israel, 2008; Cooke, 2009)</i>
------------------------	--

Mortaliteit – patiënten met Alzheimer

- GRADE	Geen studies beschikbaar
----------------	--------------------------

Overwegingen

Nota bene: In deze richtlijn is gekozen voor OSA in plaats van OSAS conform de recente internationale literatuur. In deze module is gekozen voor AHI als primaire uitkomstmaat omdat de literatuur tot op heden AHI hanteert als de belangrijkste uitkomstmaat. Het doel van behandeling is het reduceren van aan OSA gerelateerde symptomen. De AHI kan, ondanks de intrinsieke beperkingen als predictor van de ernst van OSA, worden gebruikt om de fysiologische effecten van de behandeling te beoordelen. Zie ook de module “Het concept OSA”.

Uit de literatuursamenvatting blijkt dat CPAP-behandeling bij ouderen met OSA de slaperigheid en mogelijk ook de kwaliteit van leven verbetert. Daarnaast lijkt CPAP-behandeling het risico op overlijden te verlagen naar het niveau van patiënten zonder OSA. Het effect op cognitief functioneren is minder eenduidig. Bij het onderzoeken van het effect van behandeling van OSA op de gezondheid van ouderen, zijn cardiovasculaire aandoeningen ook van belang. Er blijkt weinig tot geen onderzoek beschikbaar dat specifiek in ouderen is uitgevoerd naar bloeddruk en CVA. De module Co-morbiditeiten van de huidige richtlijn laat zien dat behandeling van OSA kan leiden tot een lagere bloeddruk bij volwassenen. Dit geldt met grote voorzichtigheid mogelijk ook voor ouderen.

Behandeling met een MRA bij ouderen is slechts in een retrospectieve studie onderzocht (Marklund, 2015). Hieruit bleek dat MRA een verbetering oplevert van de AHI. Onderzoeken bij jongere volwassenen tonen dat CPAP over het algemeen effectiever is in het verbeteren van de AHI. Op andere uitkomstmaten lijken de verschillen minder groot (Netzer, 2016). Een mogelijke beperking voor het gebruik van een MRA bij ouderen is de gebitssituatie (zie de richtlijnmodule betreffende MRA).

Een uitgebreide kosteneffectiviteitsanalyse van McMillan (2015) liet zien dat bij ouderen behandeling van OSA met CPAP marginaal kosteneffectief is na behandeling van 12 maanden. De analyse werd gedaan aan de hand van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Potentiele langetermijneffecten van CPAP zijn onder andere een afname van het risico op cardiovasculaire events zoals beroerte en coronaire hartziekten.

Uit onderzoek blijkt dat de therapietrouw van CPAP bij ouderen gelijk is aan de therapietrouw bij volwassenen (McMillan, 2015; Sawyer, 2011). Ook patiënten met de ziekte van Alzheimer lijken CPAP goed te verdragen (Ancoli-Israel, 2008). Een mogelijk

slechte therapietrouw zou geen reden moeten zijn om behandeling met CPAP te onthouden.

Gezien de positieve effecten van CPAP-behandeling, de kosten daarbij in overweging nemend, en de over het algemeen goede therapietrouw, kunnen ouderen met OSA behandeld worden met CPAP.

Aanbevelingen

Overweeg bij ouderen met symptomatisch OSA te starten met een proefbehandeling met CPAP.

Staak de behandeling indien er geen effect is op de slaperigheid overdag.

Overweeg ook een proefbehandeling met CPAP bij ouderen met symptomatisch OSA en een lichte vorm van de ziekte van Alzheimer.

Staak de behandeling indien er geen effect is op de slaperigheid overdag.

Literatuur

- Aihara K, Chin K, Oga T, et al. Long-term nasal continuous positive airway pressure treatment lowers blood pressure in patients with obstructive sleep apnea regardless of age. *Hypertension Research - Clinical & Experimental*. 2010;33(10):1025-31.
- Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, et al. Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: a randomized controlled study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(11):2076-81.
- Ayalon L, Ancoli-Israel S, Stepnowsky C, Marler M, et al. Adherence to continuous positive airway pressure treatment in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2006;14(2):176-80.
- Cooke JR, Ayalon L, Palmer BW, et al. Sustained use of CPAP slows deterioration of cognition, sleep, and mood in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea: a preliminary study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2009;5(4):305-9.
- Crawford-Achour E, Dauphinot V, Martin MS, et al. Protective Effect of Long-Term CPAP Therapy on Cognitive Performance in Elderly Patients with Severe OSA: The PROOF Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015;11(5):519-24.
- Dalmases M, Sole-Padullés C, Torres M, et al. Effect of CPAP on Cognition, Brain Function, and Structure Among Elderly Patients With OSA: A Randomized Pilot Study. *Chest*. 2015;148(5):1214-23.
- Jennum P, Tonnesen P, Ibsen R, et al. All-cause mortality from obstructive sleep apnea in male and female patients with and without continuous positive airway pressure treatment: a registry study with 10 years of follow-up. *Nature & Science of Sleep*. 2015;7:43-50.
- Lopez-Padilla D, Alonso-Moralejo R, Martínez-García MA, et al. Continuous positive airway pressure and survival of very elderly persons with moderate to severe obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine*. 2016;19:23-9.
- Martínez-García MA, Chiner E, Hernández L, et al. Obstructive sleep apnoea in the elderly: role of continuous positive airway pressure treatment. *European Respiratory Journal*. 2015;46(1):142-51.
- Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:906-916.
- Marklund M, Franklin KA. Treatment of elderly patients with snoring and obstructive sleep apnea using a mandibular advancement device. *Sleep Breath*. 2015;19:403-405.
- McMillan A, Bratton DJ, Faria R, et al. A multicentre randomised controlled trial and economic evaluation of continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnoea syndrome in older people: PREDICT. *Health Technology Assessment*. 2015;19(40):1-220.
- Netzer NCC, Ancoli-Israel SC-C, Bliwise DL, et al. Principles of practice parameters for the treatment of sleep disordered breathing in the elderly and frail elderly: the consensus of the International Geriatric Sleep Medicine Task Force. *Eur Respir J*. 2016;48(4):992-1018.

- Ou Q, Chen YC, Zhuo SQ, et al. Continuous Positive Airway Pressure Treatment Reduces Mortality in Elderly Patients with Moderate to Severe Obstructive Severe Sleep Apnea: A Cohort Study. *PLoS ONE (Electronic Resource)*. 2015;10(6):e0127775.
- Yagihara F, Lucchesi LM, D'Almeida V, et al. Oxidative stress and quality of life in elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome: are there differences after six months of Continuous Positive Airway Pressure treatment? *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67: 565–572.

Module 13 Anesthesie bij patiënten met OSA

Uitgangsvraag

Welke aanvullende maatregelen zijn nodig wanneer patiënten met OSA-anesthesie ondergaan?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Welke perioperatieve factoren verergeren de symptomen van OSA?
- Is OSA geassocieerd met postoperatieve complicaties?
- Moet er actief gescreend worden op OSA?
- Welke screeningstools kunnen gebruikt worden om patiënten preoperatief te screenen op OSA?
- Wat is het preoperatieve beleid bij patiënten met (hoog risico op) OSA?
- Wat is het operatieve beleid bij patiënten met (hoog risico op) OSA?
- Wat is het postoperatieve beleid bij patiënten met (hoog risico op) OSA?

Inleiding

OSA is een aandoening die gekenmerkt wordt door bovenste luchtwegobstructie. Dit heeft zuurstofdesaturatie, sympathicus activatie en metabole ontregeling tot gevolg. In de perioperatieve periode zijn er meerdere (mechanische en farmacologische) factoren die het risico op obstructie vergroten (Eastwood, 2002). In combinatie met aandoeningen die vaak geassocieerd zijn met OSA, zoals cerebrovasculaire en cardiovasculaire aandoeningen en het metabool syndroom kan dit in de perioperatieve periode leiden tot toename van complicaties op respiratoir en cardiaal gebied (Yaggi, 2005; Somers, 2008; Hang, 2010; Liao, 2009; Kaw, 2012; Mador, 2013). De prevalentie van OSA in de chirurgische populatie wordt geschat op 20% en in specifieke groepen (bariatrie) tot 70% (Hallowel, 2007; Frey, 2003). Probleem is dat 90% van de patiënten met OSA niet weet dat zij de ziekte hebben (Singh, 2013; Finkel, 2009). In deze module van de richtlijn OSA worden consensus-based aanbevelingen gegeven over het perioperatieve beleid bij OSA-patiënten. Deze zijn zoveel mogelijk gebaseerd op de beschikbare literatuur en (internationale) richtlijnen op dit gebied. Deze richtlijnen zijn van de American Society of Anesthesiologists (Gross, 2014), de Society for Ambulatory Anesthesia (Joshi, 2012), de American Academy of Sleep Medicine (Meoli, 2003) en de Society of Anesthesia and Sleep Medicine (Chung, 2016).

Methodiek

Voor deze module is een oriënterende search gedaan in PubMed op 24 november 2016. Hiervoor zijn de volgende zoektermen gebruikt: obstructive sleep apnea of apnoea, hypopnea of hypopnoea, sleep disorder breathing, preoperative intraoperative en postoperative period, monitoring, complications, outcome, risk, morbidity, mortality, death, polysomnography, questionnaire, diagnostic test, sensitivity, specificity, diagnosis, accuracy, evaluation, assessment, continuous positive airway pressure. Studies zijn geselecteerd wanneer zij mogelijk antwoord konden geven op onderstaande vragen, in het Engels zijn gepubliceerd en patiënten betrof met een leeftijd boven de 18 jaar.

Samenvatting van de literatuur

Welke perioperatieve factoren verergeren de symptomen van OSA?

Luchtwegobstructie kan postoperatief ontstaan door zwelling van de bovenste luchtweg. Dit kan ontstaan door een postoperatief hematoom of door oedeemvorming door de chirurgische stressrespons. Dit oedeem kan verergeren door volume overbelasting of door een shift van vocht naar craniaal bij langdurig platliggen of Trendelenburg positie (Shiota, 2007; Yumino, 2010; Jung, 2014; Zaremba, 2015). Intubatie- en extubatietrauma kan bijdragen aan extra oedeemvorming. Naast deze mechanische factoren kunnen ook anesthetica obstructie van de bovenste luchtweg bevorderen (Hwang, 1983; Eastwood, 2005; Eastwood, 2002). Alle gabaminerge anesthetica: dampvormige (Eastwood, 2002; Eikermann, 2008; Crawford, 2006), propofol (Eastwood, 2002; Eikermann, 2008; Evans, 2003; Norton, 2006) en benzodiazepines (Berry, 1995; Hårdemark, 2015) hebben een negatief effect op de spiertonus van de bovenste luchtweg.

Restverslapping kan leiden tot respiratoire complicaties (Cammu, 2006; Herbstreit, 2009) en komt vaak voor (Viby-Mogensen, 1979; Shorten, 1993). Belangrijk hierbij is het gegeven dat de musculatuur van de bovenste luchtweg gevoeliger is voor spierverslappers dan het diafragma (Eikermann, 2007a; Eikermann, 2007b). Studies bij postoperatieve patiënten laten een (ook na het antagoneren met neostigmine) dosisafhankelijke relatie zien tussen het gebruik van spierverslappers en postoperatieve respiratoire complicaties (Grosse-Sundrup, 2012; McLean, 2015; Meyer, 2013). Dit kan in theorie leiden tot snellere luchtwegobstructie bij patiënten met OSA (Herbstreit, 2009; Eikermann, 2007; Sasaki, 2014).

Postoperatief opiaatgebruik wordt beschouwd als een belangrijke factor bij verergering van OSA (Zaremba, 2015; Chung, 2014; Zaremba, 2013). OSA-patiënten hebben een hogere opiaatbehoefte (Doufas, 2013; Brown, 2004) en een toegenomen gevoeligheid voor de ademhalingsdepressieve werking van opiaten (Brown, 2004). Ook lijkt er een direct effect te zijn op de spiertonus van de bovenste luchtweg (Lalley, 2003; Hajihah, 2003).

Postoperatief gebruik van neustampons leidt mogelijk tot toename van klachten. In de studie van Friedman (2011) was er een toename van de ODI, RDI en snurkduur bij het gebruik van tampons bij patiënten met mild OSA maar niet bij patiënten met ernstig OSA. Er was geen afname in de gemiddelde zuurstorfsaturatie in beide groepen. In de studie van Regli (2006) was er in de OSA groep een significante toename in de AHI (11 naar 37) maar bleef de ODI gelijk (13 versus 11).

Na chirurgie is er vaak onderbroken, minder langdurige en een kwalitatief slechte slaap. Dit leidt tot afname van de duur van de REM-slaap (Aurell, 1985; Chung, 2014). Een reboundeffect met toegenomen remslaap kan enkele dagen na de ingreep optreden (Aurell, 1985; Knill, 1990). Dit is belangrijk want vooral in de remslaap treden apneu's op (Rosenberg, 1994).

Is OSA geassocieerd met postoperatieve complicaties?

Respiratoire complicaties

In de studie van Gupta (2001) werd als eerste gewezen op toegenomen postoperatieve cardiovasculaire en respiratoire complicaties bij patiënten met OSA. Sindsdien is OSA in

verscheidene studies geassocieerd met respiratoir falen (Memtsoudis, 2011; Memtsoudis, 2014; Mokhlesi, 2013a; Liao, 2009; Kaw, 2012; Mador, 2013; Mutter, 2014; Gali, 2009). In de grootste, observationele, studies van Memtsoudis en Liao werden vijf keer zoveel re-intubaties gezien na orthopedische chirurgie (OR, 5,2; 95%CI 5,05 tot 5,37) en twee keer zoveel na buikchirurgie (OR, 1,95; 95%CI, 1,91 tot 1,98). Een andere studie met dezelfde database liet zien dat de incidentie voor spoedintubatie het hoogst was in de eerste 24 uur zonder onderscheid voor het type chirurgie (Mokhlesi, 2013b). Een meta-analyse van 3942 patiënten met OSA (merendeel bevestigd door polysomnografie) liet een toegenomen incidentie van respiratoir falen zien in vergelijking met patiënten zonder OSA (OR, 2,43; 95%CI, 1,34 tot 4,39; $p=0,003$) (Kaw, 2012b). In een recentere studie vergeleken Mutter (2014) meer dan 2500 patiënten met OSA met 16.000 controles. Ook deze studie liet een toename zien van postoperatieve respiratoire complicaties. Studies naar postoperatieve uitkomsten na bariatrische chirurgie laten echter geen significant verschil in mortaliteit, pulmonale complicaties, duur ziekenhuis opname, wondinfecties of naadlekkages zien (Jensen, 2008; Weingarten, 2011; Grover, 2010). De studie van Mokhlesi (2013a) liet wel een hoger risico op pulmonale complicaties en het ontstaan van atriumfibrilleren zien in de bariatriegroep. In de studie van Abdelsatter (2015) was onbehandeld OSA onafhankelijk geassocieerd met meer cardiopulmonale complicaties (risk-adjusted rates 6,7% versus 4,0%; adjusted odds ratio (aOR) = 1,8, $p=0,001$). Dit werd vooral verklaard door meer re-intubaties (aOR = 2,5, $p=0,003$) en meer postoperatieve myocard infarcten (aOR = 2,6, $p=0,031$).

Cardiovasculaire complicaties

Naast de studies van Mokhlesi (2013a) en Abdelsatter (2015) laat ook de meta-analyse van Kaw een hogere incidentie van postoperatieve cardiovasculaire complicaties zien (Kaw, 2012b). Data over specifieke problemen zijn echter zeldzaam. In een recentere studie is OSA een onafhankelijke voorspeller voor het ontstaan van nieuw atriumfibrilleren na coronary artery bypass grafting met ook een langere ziekenhuis opname (Van Oosten, 2014). In de studie van Mutter (2014) waren er alleen significant meer cardiale arresten en shock in patiënten met onbehandeld ernstig OSA.

Andere complicaties

Patiënten met OSA lijken een verhoogd risico te hebben op het krijgen van een postoperatief delier. Een studie van 106 patiënten na totale knieprothese liet zien dat van de 15 patiënten met OSA, 53% een postoperatief delier kreeg, terwijl 21% van de 91 patiënten zonder OSA een delier ontwikkelde (OR, 4,3; $p=0,0123$). In de multivariate analyse, was OSA de enige significante voorspeller van het ontstaan van postoperatief delier (Flink, 2012). In een recente prospectieve cohort studie van 92 patiënten voor hartchirurgie met gebruik van de hart long machine, was een mediane AHI ≥ 19 geassocieerd met een 6 keer hoger risico op postoperatief delier (OR, 6,4; 95%CI 2,6 tot 15,4; $p<0,001$) (Roggenbach, 2014).

Andrews (2012) veronderstelde dat OSA de wondgenezing na voet amputatie negatief zou beïnvloeden. Na multivariate regressieanalyse, deed de OSA-groep het beter qua wondgenezing. Een studie naar naadlekkage na bariatrische chirurgie liet ook afname van de odds zien voor patiënten met OSA. (Masoomi, 2011). Gesuggereerd wordt dat ischemische preconditionering de positieve invloed van OSA op wondgenezing verklaard (Hadjipanayi, 2013).

Mortaliteit

In 1997 werd voor het eerst een verhoogd risico op overlijden bij OSA-patiënten gerapporteerd (Ostermeier, 1997). In de studie van Gami (2005) was nachtelijke plotselinge hartdood meer waarschijnlijk bij patiënten met OSA vergeleken met patiënten zonder OSA. In 2013 liet dezelfde groep zien dat bij patiënten met OSA, de laagste nachtelijke saturatie en de AHI onafhankelijke voorspellers waren van plotselinge hartdood (Gami, 2013). Daarentegen lieten enkele studies naar postoperatief overlijden geen relatie zien tussen OSA en ziekenhuismortaliteit (Mokhlesi, 2013; Lockhart, 2013). D'Apuzzo (2012) liet een toegenomen ziekenhuis mortaliteit zien bij patiënten met OSA na revisie van een heup- of knieprothese (OR, 1,9; 95%CI, 1,3 tot 2,8; p=0,002). Hierbij was echter niet gecorrigeerd voor co-morbiditeit. Sommige studies (Mokhlesi, 2013) suggereren zelfs een verlaagd risico op overlijden. Een mogelijke verklaring wordt gezocht in het fenomeen van de ischemische preconditionering (Ozeke, 2011; Lavie, 2006).

Complicaties bij procedurele sedatie

In de studies over procedurele sedatie bij OSA-patiënten worden geen significante verschillen in desaturaties gemeld (Cha, 2013; Adler, 2011; Khiani, 2009). Ook in studies waar gekeken werd naar de noodzaak tot extra luchtwegmanagement werden geen significante verschillen gevonden (Boese, 2014; Mehta, 2014). In de studie van Coté (2010) werd daarentegen wel een significant verschil in desaturaties en extra luchtweg manoeuvres gevonden. Patiënten onder sedatie hebben ook een hogere AHI, hoewel in de betreffende studie geen significant verschil in zuurstof saturatie werd gevonden (Kim, 2016). In de studie van Goudra (2014) werd een verband gevonden tussen de desaturatie frequentie en OSA en dat door verandering van anesthesie techniek respiratoire complicaties voorkomen kunnen worden. In studies over procedurele sedatie wordt geen significante toename van cardiopulmonale complicaties gevonden (Gill, 2011). In de studies met de meeste patiënten van Mador (2011 en 2012) (met 500 en 350 OSA-patiënten) worden geen verschillen in complicaties gevonden.

Heropnames en zorgkosten

In een studie naar ongeplande heropnames na dagbehandeling vond Bryson (2012) geen significant effect van OSA als deze behandeld werd met CPAP (OR, 1,26; 95%CI 0,83 tot 1,91, p=0,246). Ook Stierer (2010) en Sabers (2003) vonden geen significant effect op het aantal heropnames na dagbehandeling bij patiënten met een respectievelijk door een vragenlijst vastgesteld hoog risico op OSA dan wel een door PSG vastgesteld OSA.

De economische impact van OSA bij klinische patiënten is ook onderzocht. In een grote studie van meer dan 50.000 patiënten na bariatrische chirurgie hadden patiënten met OSA een 50% hoger risico op een ziekenhuis heropname binnen 30 dagen (Dorman, 2012). In een studie uit 2013 met meer dan 5000 electieve ingrepen liet een multivariate analysis hogere odds zien voor IC opname voor patiënten met OSA (OR, 2,2; 95%CI 1,1 tot 4,6; p=0,037; OR, 3,2; 95%CI 1,2 tot 8,1; p=0,017; en OR, 5,1; 95%CI 1,8 tot 14,9; p=0,002 voor STOP-BANG scores van respectievelijk 4, 5 en ≥ 6) (Chia, 2013). Hoewel dit ook in andere studies werd gezien (Stundner, 2014; Kaw, 2012a) denken sommige auteurs dat dit door lokale praktijkverschillen wordt verklaard. Echter volgens een meta-analyse is er, als er gecorrigeerd wordt voor electieve IC-opname wel een hoger risico op IC-opname (OR, 2,29; 95%CI 1,62 tot 3,24; P<0.001; $I^2=57\%$ tot 68%, p<0,02) (Chia, 2013). OSA was ook een risicofactor voor IC opname na heupchirurgie (Kamath) en langere IC opname na hartchirurgie (Kaw, 2006). Daarentegen laten andere studies geen significant effect van

OSA of de ernst van OSA op het risico op IC-opname zien (Mador, 2013; Munish, 2012) De databasestudie van Memtsoudis (2014) suggereert wel meer IC opnames na orthopedische ingrepen.

Studies naar electieve orthopedische chirurgie en lumbale wervelkolomchirurgie suggereren ook een langere ziekenhuisopname (Memtsoudis, 2014; Studner; Gupta, 2001). Opmerkelijk is de bevinding van Mokhlesi (2013). Zij vonden een afname van de opnameduur voor patiënten met OSA na bariatrische chirurgie. Kleinere studies vonden een langere opnameduur na niet-cardiochirurgische, niet-neurochirurgische, electieve ingrepen voor patiënten die preoperatief een hoog risico op OSA hadden (Pereira, 2013; Vasu, 2002).

Literatuurconclusies

Verscheidene perioperatieve factoren vergroten het risico op postoperatieve luchtwegobstructie.

Op basis van observationele en niet gerandomiseerde onderzoeken lijkt OSA geassocieerd te zijn met een toegenomen risico op perioperatieve complicaties.

Overwegingen

Moet er actief gescreend worden op OSA?

Vanwege de hoge prevalentie en de hoge onderdiagnose lijkt het zinvol alle patiënten preoperatief te screenen op OSA. (Kapur, 2002; Young, 1997). Alle bestaande (internationale) richtlijnen en reviews bevelen dit ook aan. Er is beperkt wetenschappelijk bewijs hiervoor (Lockhart, 2013), maar routinematig screenen maakt alle betrokken zorgverleners bewust en geeft mogelijk risicoreductie door het nemen van perioperatieve maatregelen (Lockhart, 2013; Mutter, 2014; Abdelsatter, 2015; Chung, 2016; Nagappa, 2015; Seet, 2010; Gross, 2006; Gross, 2014; Joshi, 2012; Meoli, 2003; Adensaya, 2010; Gali, 2009; Ramachandran, 2010; De Hert, 2011).

Patiënten die door screening aangemerkt werden als hoog risico voor het hebben van OSA hebben ook meer perioperatieve complicaties (Seet, 2015; Proczko, 2014; Chung, 2008; Corso, 2014; Vasu, 2010; Chia, 2013). Er is enig bewijs voor screenen in groepen waar de prevalentie van OSA hoog is zoals morbide obesitas (patiënten voor bariatrische ingrepen) of obstetrische patiënten met hoog-risico zwangerschappen (Antony, 2014; Tantrakul, Khazaie, 2013; Champagne, 2009; Izci, 2003; Williams, 2011; Facco, 2012; Wilson, 2013; Fernandez, 2015; Tantrakul, 2015). De huidige screeningstools zijn echter niet gevalideerd voor zwangeren. Zoals eerder vermeld hebben patiënten in dagopname geen verhoogd risico op heropnames (Stierer, 2010; Sabers, 2013). Het lijkt toch zinvol ook deze patiënten te screenen om het behandelteam alert te maken of de beslissing tot dagopname te heroverwegen (Chung, 2011).

Welke screeningsmethodes kunnen gebruikt worden?

De diagnose OSA wordt gesteld middels een polysomnografie in een centrum of een thuistest (polysomnografie of polygrafie). Het gebruik van vragenlijsten (Ramachandran, 2009; Abrishami, 2010) is om tijds-technische en kosteneffectieve redenen echter de meest voor de hand liggende manier om te screenen op OSA. Mogelijk is er een plaats voor thuis poly(somno)grafie in specifiek groepen (denk aan bariatrie) (ASMBS-guideline, 2012;

Mechanick, 2013), maar daarvoor is nog weinig bewijs. Er zijn verschillende vragenlijsten beschikbaar: STOP-BANG (Chung, 2008a; Chung, 2013), P-SAP (Ramachandran, 2010b), Berlin questionnaire en de ASA-questionnaire (Chung, 2008b). Op basis van de score van positieve antwoorden worden patiënten geclassificeerd als hebbende een laag risico of een hoog risico op OSA. Deze vragenlijsten zijn in meerdere studies onderling vergeleken. Sommige zijn nauwkeuriger dan anderen, maar dat is ook weer afhankelijk van de specifieke groep waarin de specifieke vragenlijst gebruikt wordt. Drie studies (Chung, 2008a; Chung, 2008b; Abrishami, 2010) hebben specifiek gekeken naar screening in de chirurgische patiëntengroep. De STOP BANG, P-SAP, Berlin questionnaire en de ASA-questionnaire bleken een vergelijkbare nauwkeurigheid te hebben. De STOP BANG is de meest gevalideerde lijst (Chung, 2008a; Chung, 2012, Chung, 2013; Chung, 2016; Chung, 2015; Chung, 2014; Nagappa, 2015; Nunes, 2015) in de chirurgische groep en een hoger score is geassocieerd met een grotere kans op matig-ernstig OSA. Alle testen hebben een goede sensitiviteit maar een matige specificiteit en er zijn dus relatief veel fout positieven. Met het hanteren van een hogere score als afkappunt zijn er minder fout positieven maar neemt het risico op fout negatieven toe (Chung, 2016; Chung, 2014). Op basis van lokale patiëntkarakteristieken, soort ingrepen en beschikbare middelen moet daarin een afweging gemaakt worden.

De STOP-BANG-vragenlijst staat vermeld in onderstaande kader. Patiënten die op deze vragenlijst 0 tot 2 scoren hebben een laag risico op OSA, 3 tot 4 een intermediair risico, en 5 tot 8 een hoog risico voor OSA.

Voor patiënten met een STOP-BANG-score van 5 tot 8 wordt aanbevolen op een poly(somno)grafie te verrichten ter diagnostiek en behandeling. Dit geldt met name voor patiënten met co-morbiditeit, zoals ongecontroleerde hypertensie, hartfalen, aritmieën, pulmonale hypertensie, cerebrovasculaire ziekten en ernstig metabool syndroom). Bij patiënten met een intermediair risico op OSA (STOP-BANG-score 3 tot 4) neemt de kans op een fout positieve uitslag toe. Een individuele afweging op verrichten van een slaapttest dient gemaakt worden. De kans op het hebben van OSA is laag bij patiënten met een STOP-BANG-score van 0 tot 2. Zij hoeven niet perioperatief gescreend te worden.

13.1 STOP-Bang-vragenlijst

STOP-Bang-vragenlijst	
1.	Snurken? Snurkt u luid (luid genoeg om door gesloten deuren gehoord te worden of om gepord te worden door de ellebogen van uw bedpartner omdat u 's nachts snurkt)? Ja / Nee
2.	Vermoeid? Voelt u zich overdag vaak vermoeid, niet uitgerust of slaperig (zoals in slaap vallen tijdens het rijden)? Ja / Nee
3.	Waargenomen? Heeft iemand waargenomen dat u tijdens uw slaap stopte met ademen of leek te stikken of naar adem hapte? Ja / Nee
4.	Bloeddruk? Hebt u hoge bloeddruk of wordt u daarvoor behandeld? Ja / Nee
5.	Lichaamsgewichtindex (Body Mass Index (BMI)) meer dan 35 kg/m ² (gewicht in kg/ (lengte in m) ²)? Ja /Nee
6.	Bent u ouder dan 50 jaar? Ja /Nee
7.	Grote nekomtrek? (Gemeten ter hoogte van de adamsappel) Voor mannen, is de kraag van uw hemd 43 cm of groter?. Voor vrouwen, is de kraag van uw hemd 41 cm of groter? Ja / Nee
8.	Geslacht = Mannelijk? Ja /Nee

Scorecriteria:

Voor de algemene populatie

Laag risico op obstructief slaapapneu (OSA):

Ja op 0 tot 2 vragen

Intermediair risico op OSA:

Ja op 3 tot 4 vragen

Hoog risico op OSA:

Ja op 5 tot 8 vragen

of Ja op 2 of meer van de eerste 4 vragen ('STOP'-vragen) + mannelijk geslacht

of Ja op 2 of meer van de eerste 4 vragen ('STOP'-vragen) + BMI >35 kg/m²

of Ja op 2 of meer van de eerste 4 vragen ('STOP'-vragen) + nekomtrek

(43 cm bij mannen, 41 cm bij vrouwen)

Literatuur

Eigendom van University Health Network, voor meer informatie: www.stopbang.ca Bewerkt naar Chung F et al. *Anesthesiology*. 2008;108:812-21.

Chung F, et al. *Br J Anaesth* 2012; 108:768-75.

Chung F et al *J Clin Sleep Med*. 2014 STOP-BANG

<http://stopbang.ca/translation/pdf/dutbe.pdf>

Wat is het preoperatieve beleid bij patiënten met (hoog risico op) OSA?

Volgens de huidige internationale richtlijnen kan de anesthesioloog overwegen CPAP te starten indien er sprake is van ernstig OSA (Seet, 2011; Gross, 2014; Joshi, 2012; Meoli, 2003; Adesanya, 2010), CPAP te gebruiken gedurende procedurele sedatie en CPAP al dan niet gemonitord (afhankelijk van de ernst van de postoperatieve luchtwegobstructie) postoperatief door te gebruiken. Ook hier dient een afweging gemaakt te worden tussen voorkomen van complicaties en de kosten (Memtsoudis, 2013). Er zijn negen studies (Liao, 2009; Jensen, 2008; O’Gorman, 2013; Gupta, 2001; Rennotte, 1995; Liao, 2013) betreffende het perioperatief gebruik van CPAP. Deze studies laten zien dat CPAP pre- en/of postoperatief mogelijk postoperatieve complicaties verminderen. In één studie verminderde CPAP significant de postoperatieve AHI in vergelijking met de preoperatieve baseline (preoperatieve AHI versus postoperatieve AHI 37±19 versus 12±16 events/h) (Nagappa, 2015). Dezelfde recente meta-analyse liet een trend zien naar afname in opnameduur (CPAP versus geen CPAP: 4,0±4 versus 4,4±8 dagen, p=0,05). In de retrospectieve studie van Mutter (2014) hadden patiënten met OSA en CPAP significant lager risico op cardiovasculaire complicaties in vergelijking met patiënten met OSA zonder behandeling (OR 0,34; 95%CI, 0,15 - 0,77; p=0,009). In de retrospectieve studie van Abdelsatter (2015) hadden patiënten met onbehandelde OSA significant meer cardiopulmonale complicaties dan degene die met CPAP werden behandeld (OR 1,8, p=0,001. Meer myocardinfarcten (OR=2,6, p=0,031) en meer onverwachte re-intubaties (OR=2,5, p=0,003).

Er bestaan geen gegevens over de optimale tijd tot instellen van CPAP preoperatief. Tomfohr (2011) toonde een significante reductie van de AHI, vermindering in vermoeidheid en slaperigheid op drie weken na start CPAP-therapie. Een optimale preoperatieve instelling met CPAP kan 4 tot 6 weken duren, alvorens het oedeem in de bovenste luchtweg vermindert.

Voor die patiënten welke adequaat zijn ingesteld met een mandibulair repositie-apparaat (MRA) wordt MRA-therapie direct postoperatief aanbevolen. Positietherapie wordt aanbevolen bij patiënten met positioneel OSA, welke geen CPAP kunnen verdragen.

Wat is het preoperatieve beleid voor de patiënt met goed behandeld OSA?

Bij patiënten waarbij de OSA effectief wordt behandeld, wordt geadviseerd alle perioperatieve zorgverleners op de hoogte te stellen van de diagnose en de resultaten van het slaaponderzoek. Daarnaast kunnen de CPAP-instellingen bij de behandelend arts opgevraagd worden. (Kaw, 2012a; Hai, 2014; Memtsoudis 2011, Memtsoudis, 2014; Mokhlesi, 2013; Liao, 2009). Patiënten worden geadviseerd een eigen CPAP-apparaat mee te nemen en deze pre- en postoperatief te gebruiken. Voor patiënten die alternatieven voor CPAP gebruiken (bijvoorbeeld een MRA) wordt geadviseerd deze ook door te gebruiken. Voor het laatste is echter geen bewijs voor effectiviteit in de perioperatieve periode. De patiënt die preoperatief goed ingesteld is op nasale CPAP maar postoperatief nasala tampons krijgt, kan succesvol overgezet worden op orale CPAP (Dorn, 2001).

Wat is het preoperatieve beleid voor de patiënt met OSA die niet goed behandeld is?

Patiënten met OSA die niet goed behandeld zijn (onvoldoende herstel van klachten na start therapie of onvoldoende daling van de AHI) hebben een verhoogd risico op onbehandelde, ernstige systemische aandoeningen. Hierbij moet gedacht worden aan bijvoorbeeld het (obesitas) hypoventilatie syndroom (Kaw, 2016) of ernstige pulmonale hypertensie. Deze aandoeningen brengen een verhoogd risico op het krijgen van postoperatieve complicaties met zich mee (Ramakrishna, 2005; Minai, 2009). Er is weinig bewijs over het wel of niet uitstellen van de ingreep. De ernst van de eventuele onderliggende systeemziekte, het type ingreep, de postoperatieve opiaatbehoefte en de mogelijkheid tot postoperatieve monitoring bepaalt de noodzaak tot aanvullend onderzoek en/of optimalisatie (Taenzer, 2010; Stoelting, 2015; Doufas, 2013; Doufas, 2014). De uiteindelijke beslissing dient in overleg met operateur en patiënt met afweging van de risico's genomen te worden. Het kan zinvol zijn de patiënt nog eens door een slaapspecialist te laten herevalueren of een betere CPAP-instelling tot meer compliantie leidt (Parthasarathy, 2006; Pamidi, 2012; Parthasarathy, 2014; Russell, 2014). Voor patiënten die niet in staat zijn CPAP te gebruiken zijn er alternatieven in de vorm van MRA's, positietherapie en dergelijke. Hiervoor is er echter geen bewijs voor effectiviteit in de perioperatieve periode.

Wat is het preoperatieve beleid voor de patiënt met hoog risico op OSA?

Patiënten met een verhoogd risico op OSA hebben een verhoogd risico op onbehandelde, ernstige systemische aandoeningen. Hierbij moet gedacht worden aan bijvoorbeeld het (obesitas) hypoventilatie syndroom (Kaw, 2016, Chest) of ernstige pulmonale hypertensie. Deze aandoeningen brengen een verhoogd risico op het krijgen van postoperatieve complicaties met zich mee (Ramakrishna, 2005; Minai, 2009). Er is weinig bewijs over het wel of niet uitstellen van de ingreep. De ernst van de eventuele onderliggende systeemziekte, het type ingreep, de postoperatieve opiaatbehoefte en de mogelijkheid tot postoperatieve monitoring bepaalt de noodzaak tot aanvullend onderzoek en/of optimalisatie (Taenzer, 2010; Stoelting, 2015; Doufas, 2013; Doufas, 2014). In een retrospectieve studie (Chong, 2013) was een formele diagnose middels polysomnografie niet nodig om patiënten met een verhoogd risico (volgens protocol) te behandelen.

De uiteindelijke beslissing dient in overleg met operateur en patiënt met afweging van de risico's genomen te worden. Polysomnografie is de gouden standaard, maar is duur en niet altijd beschikbaar. Thuis-polygrafie kan een alternatief zijn (Parthasarathay, 2006). Het lijkt zinvol om patiënten die als hoog risico worden aangemerkt maar die niet middels polysomnografie onderzocht worden door te verwijzen voor diagnostiek naar OSA.

Wat is het operatieve beleid bij patiënten met (hoog risico op) OSA?

In de overwegingen voor een keuze van de anesthesietechniek voor OSA-patiënten en patiënten met een hoog risico op OSA dient nagedacht te worden over technieken waarbij zo min mogelijk sedativa, opiaten en/of spierverslappers worden gebruikt. Tevens dient er nagedacht te worden over neuraxiale of locoregionale technieken waarbij een potentieel moeilijke luchtweg vermeden kan worden. Het achterlaten van een katheter bij een locoregionale techniek vermindert of voorkomt het postoperatief gebruik van opiaten. In een retrospectieve studie (Memtsoudis, 2013) hadden OSA-patiënten met een neuraxiaal block minder postoperatieve complicaties. Bij een neuraxiale techniek met opiaten kan overwogen worden de laagst mogelijke effectieve dosis van een lipofiel opioïde gebruikt (Gross, 2014; Horlocker, 2009). Indien de ingreep sedatie of algehele anesthesie vereist, kan overwogen worden zoveel mogelijk gebruik gemaakt van kortwerkende (continue infusie zonder bolus) middelen zoals bijvoorbeeld propofol, desfluraan en remifentanil (Seet, 2013). NMDA-antagonisten zoals ketamine en lachgas zouden (in lage doseringen) beschermend kunnen werken (Eikermann, 2008; Grosse, 2012). Bij procedurele sedatie kan (indien de procedure het toelaat) het eigen CPAP-masker gebruikt worden of worden middelen zonder ademhalingsdepressie (dexmedetomidine, ketamine) gebruikt). Indien premedicatie gebruikt wordt, overweeg dit dan aan de monitor te doen, met antagonist onder handbereik (flumazenil, naloxone) (Hillman, 2004). Patiënten met OSA (vooral de obese patiënten) hebben een hoger risico op refluxziekte. Ter overweging kan in deze groep aspiratie profylaxe in de vorm van antacida of een protonpompremmer gegeven worden (Sabate, 2008).

Voor de inleiding worden de normale voorzorgsmaatregelen in acht genomen. Er moet specifiek gekeken worden naar luchtwegproblematiek bij eerdere anesthesieën. Het is aan te bevelen de patiënt te positioneren in de ramped position (HELP – Head Elevated Laryngoscopy Position). Gecombineerd met een anti-Trendelenburg positie geeft deze positie een verlenging van de apneutijd, daar de functionele reservecapaciteit wordt vergroot. Tevens wordt de klassieke laryngoscopie en de beademing vergemakkelijkt. Er dient aandacht te zijn voor preoxygeneren met een goed aansluitend masker en positieve druk (Delay, 2008).

Patiënten met OSA hebben een verhoogd risico op lastige kapbeademing. De risicofactoren komen overeen met de risicofactoren voor het hebben van OSA (leeftijd >55 jaar, BMI >26 kg/m², snurken) (Langeron, 2000). OSA is ook een onafhankelijke risicofactor voor het ontstaan van een cannot ventilate situatie (Kheterpal, 2009). Risicofactoren voor een lastige intubatie komen ook vaak voor bij patiënten met OSA (hoge Mallampati score, kleine thyromentale afstand en een toegenomen nekomvang. OSA is ook een onafhankelijke voorspeller voor een lastige intubatie (Siyam, 2002; Ezri, 2003; Kim, 2006). Ook het plaatsen van een larynxmasker kan lastig zijn. De risicofactoren voor larynxmasker falen komen overeen met die voor OSA: mannelijk geslacht en een verhoogde BMI (Ramachandran, 2012).

Na de intubatie lijkt het beter de patiënt volledig te beademen om hypercapnie of hypoxie te voorkomen. Een eventuele onderliggende pulmonale hypertensie zou daardoor kunnen verergeren (Chau, 2012).

Bij het uitleiden is het van belang dat de patiënt goed wakker is, opdrachten kan uitvoeren en geen restverslapping heeft (Murphy, 2010). Het gebruik van hoge doseringen spierverslapper wordt afgeraden. Het gebruik van neuromusculaire monitoring om restverslapping aan te tonen is belangrijk. Eventueel antagoneerders moet zorgvuldig getitreerd worden. Hoge dosering neostigmine kan leiden tot tonus verlies in de bovenste luchtwegen (Eikermann, 2007; Payne, 1980). Er lijkt een plaats te zijn voor antagoneerders middels sugammadex bij rocuronium gebruik. Het is aan te bevelen patiënten (indien de ingreep het toelaat) zoveel mogelijk rechtop zittend te detubereren en in deze houding te blijven op de recovery.

Er zijn aanwijzingen dat een restrictief vochtbeleid met weinig natrium belasting (zoals bijvoorbeeld met gebalanceerde infusievloeistoffen) leidt tot minder postoperatief oedeem (als onderdeel van de chirurgische stress respons) en dus ook minder oedeem in het hypopharynx gebied (Desborough, 2000; Holte, 2002; Lam, 2016).

Wat is het postoperatieve beleid bij patiënten met (hoog risico op) OSA?

Verkoever

Het lijkt zinvol om patiënten met OSA of een verhoogd risico op OSA op de verkoever intensiever en langer te monitoren. Daarbij dient er extra aandacht te zijn voor oxygenatie, ventilatie, circulatie, bewustzijn en temperatuur. Standaard zuurstoftherapie lijkt aangewezen. Het voorkomen van diepe desaturaties weegt op tegen het risico van het laat onderkennen van hypoventilatie. Wel moet de laagst mogelijke hoeveelheid zuurstof gegeven worden. De meest veilige bewaking van ventilatie is capnografie (Weinger, 2011). Ventilatie bewaking als afgeleide van het ECG lijkt onbetrouwbaar.

Positionering van de patiënt kan helpen de AHI laag en saturatie hoog te houden. Hiervoor dient de patiënt zoveel mogelijk op de zij of in semi rechtop zittende houding te liggen. (Jokic, 1999). Het kan zinvol zijn patiënten hun eigen CPAP-apparaat reeds op de verkoever te laten gebruiken.

Postoperatieve pijnbestrijding

Er dient gestreefd te worden naar opiaatsparende technieken. Bij postoperatief opiaatgebruik treden vaker O₂ saturatie dalingen en apneu's op, vooral bij oudere patiënten en patiënten met preoperatief een hoge AHI. (Bolden, 2007; Chung 2014a). Multimodale pijnbestrijding middels paracetamol en NSAID's verminderen de postoperatieve opiaatbehoefte (richtlijn Postoperatieve pijn, NVA). Adjuvans zoals ketamine en clonidine lijken ook de postoperatieve opiaatbehoefte te verminderen. (Ankichetty, 2013; Eikermann, 2012). Ook het gebruik van regionale technieken kan de opiaatbehoefte verminderen zeker als een katheter gebruikt wordt voor continue toediening. Bij epiduralen is soms alleen lokaal anesthetica voldoende. Indien er toch behoefte is aan neuraxiale opiaten gebruikt men liever een lage dosering van een lipofiel opioïde (hydromorphone, fentanyl) dan van een hydrofiel opioïde (morfine). Neuraxiale toediening geeft waarschijnlijk minder ademhalingsdepressie dan een systemisch opioïd.

Een bolus van een opiaat kan tot 24 uur daarna ademhalingsdepressie geven (ASA, 2009; Horlocker, 2009).

Waar moet de patiënt postoperatief naar toe?

Patiënten met OSA met een laag risico op complicaties (kleine ingreep en/of geen opiaat gebruik) en die respiratoir onbedreigd zijn kunnen naar huis of naar de afdeling ontslagen worden. Met toenemende grootte van de ingreep, toenemende opiaatbehoefte of ernst van de OSA kan de noodzaak tot bewaking op PACU/MC/ of saturatiebewaking op de verpleegafdeling ontstaan. Er zijn verscheidene algoritmes op basis waarvan de beslissing tot monitoring genomen kan worden (Seet, 2010; Gross, 2014; Gali, 2009). De ASA-richtlijn (Gross, 2014) adviseert om patiënten over te plaatsen naar een niet-gemonitord bed (thuis/afdeling) als er geen risico meer is op postoperatieve ademdepressie. Het criterium dat hiervoor wordt gebruikt is dat patiënten gesatureerd blijven op kamerlucht als zij niet gestimuleerd worden (slapen). Patiënten met een verhoogd risico moeten postoperatief continue in ieder geval met een saturatiemeter bewaakt worden. Dit kan ook op een verpleegafdeling op voorwaarde dat een professional kan ingrijpen. De ASA-richtlijn beschouwt luchtwegchirurgie ook als een risicofactor, maar specificeert dit niet nader. Een ander algoritme definieert dit verhoogde risico als recovery respiratory events (saturatie <90%, bradypnoe <8 apnoe>10 s) (Seet, 2013). Patiënten blijven dan op de PACU of gaan naar een ziekenhuisbed met saturatiemonitoring. Overwogen kan worden om patiënten met een extra verhoogd risico op te nemen op een PACU of een MC. Kenmerken van een extra verhoogd risico op complicaties zijn volgens dit algoritme het mannelijk geslacht, leeftijd >50 jaar, een BMI ≥ 60 kg/m² (DeMaria, 2005; Helling, 2004). Volgens dit algoritme dient ook bij adequaat CPAP-gebruik de patiënt gemonitord te worden. Deze algoritmes zijn echter expert en opinion based. Er is geen hard bewijs en een en ander moet afgewogen worden op basis van de lokaal beschikbare middelen. Een regel in deze zou kunnen zijn om patiënten met een verhoogd risico op OSA of OSA met inadequate therapie en opiaatbehoefte postoperatief te bewaken middels saturatiemeting. Er zijn aanwijzingen dat ook luchtwegchirurgie (bijvoorbeeld multilevelchirurgie en UPPP) en het achterlaten van neusttampons na neuschirurgie het risico verhogen. Het lijkt dus mogelijk zinvol om ook de patiënt met OSA of een verhoogd risico daarop na luchtwegchirurgie te bewaken. Voor beide groepen lijkt dit veilig op de verpleegafdeling te kunnen mits er een zorgprofessional beschikbaar is om volgens protocol in te grijpen. Patiënten met additionele risicofactoren (morbide obesitas of ernstig cardiovasculair of pulmonaal lijden) zijn misschien beter af op een PACU of IC. Dit alles ter overweging van de anesthesioloog. Het lijkt veilig, hoewel hard bewijs ontbreekt, om de patiënt met CPAP en opiaatbehoefte of adequaat ingestelde orale CPAP en neusttampons op de verpleegafdeling zonder saturatiebewaking op te nemen.

Het is onduidelijk hoe lang het risico op het ontstaan van complicaties verhoogd blijft. Postoperatieve verstoring van het slaapritme leidt tot toename van de AHI-index bij patiënten met en zonder OSA. In een observationele studie (Chung, 2014) was de verstoring van het slaap ritme het sterkst op nacht 1 met herstel op postoperatieve nacht 3. Echter de AHI was het ernstigst verstoord op postoperatieve nacht 3 en herstelde pas enkele dagen later. Het lijkt aannemelijk dat patiënten het minste risico lopen als er geen opiaat gebruik meer is en er herstel van het normale ritme is. De duur en locatie van saturatiebewaking is voornamelijk opinion based. De optimale methode is afhankelijk van de patiënt, ernst OSA, type ingreep, en behoefte aan sedativa en opiaten en beschikbare resources.

Aanbevelingen

Alle volwassen chirurgische patiënten moeten gescreend worden op het risico voor OSA.

Screeningsvragenlijsten zoals STOP-Bang, P-SAP, Berlin en de ASA-checklist kunnen gebruikt worden om patiënten met een verhoogd risico op OSA te identificeren.

Overweeg preoperatief te starten met CPAP bij patiënten met een verhoogd risico op OSA of bewezen OSA zonder behandeling. Na de operatie dient het CPAP-gebruik gecontinueerd te worden.

Gebruik bij voorkeur pre- en postoperatief het eigen CPAP-apparaat of de eigen MRA bij patiënten waarbij de OSA effectief wordt behandeld. Patiënten dienen hun eigen MRA of CPAP apparaat en masker mee te brengen naar het ziekenhuis; adequate observatie van de werkzaamheid is postoperatief aangewezen.

Maak bij patiënten met niet goed behandelde OSA of bij patiënten met een hoog risico op OSA een risicoafweging - in overleg met de chirurg en patiënt - of de operatie door kan gaan of dat er eerst aanvullende diagnostiek/optimalisatie dient plaats te vinden. De afweging wordt gedaan op basis van:

- de ernst van de eventuele onderliggende co-morbiditeit;
- het type ingreep;
- de postoperatieve opiaatbehoefte;
- de mogelijkheid tot postoperatieve monitoring.

Herevaluatie door een slaapspecialist lijkt zinvol.

Overweeg op basis van bovengenoemde punten om bij spoedeisende operaties CPAP postoperatief in te zetten.

Bij de keuze van de anesthesietechniek moet voor OSA-patiënten overwogen worden het gebruik van sedativa, opiaten en/of spierverslappers te beperken. De voorkeur gaat naar neuraxiale of locoregionale technieken waarbij een potentieel moeilijke luchtweg vermeden kan worden.

Beoordeling van een moeilijke kapbeademing en moeilijke luchtweg dient te gebeuren bij elke OSA-patiënt die een operatie moet ondergaan.

Laat, indien de ingreep dit toelaat, patiënten zoveel mogelijk op de zij- of in semi rechtop zittende houding liggen.

Geef bij het gebruik van systemische opiaten de laagst effectieve dosis. Vermijd continue toediening, zeker naast een PCA-morfine.

Overweeg bij patiënten met OSA en een $AHI > 30$ of het risico op OSA met een $AHI > 30$ en postoperatief gebruik van opioïden postoperatieve saturatiebewaking op PACU of afdeling. Observatie op de verkoeper kan een hulpmiddel zijn.

Overweeg patiënten met OSA, een AHI >30 en postoperatieve opioïden die adequaat behandeld zijn met CPAP, postoperatief niet te bewaken op de verpleegafdeling.

Detubatie dient te gebeuren in wakkere toestand (near to awake).

Literatuur

- Abdelsattar ZM, Hendren S, Wong SL, et al. The impact of untreated obstructive sleep apnea on cardiopulmonary complications in general and vascular surgery: a cohort study. *Sleep*. 2015;38:1205–1210.
- Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth*. 2010;57:423–438.
- Adesanya AO, Lee W, Greilich NB, et al. Perioperative management of obstructive sleep apnea. *Chest*. 2010;138:1489–1498.
- Adler DG, Kawa C, Hilden K, et al. Nurse-administered propofol sedation is safe for patients with obstructive sleep apnea undergoing routine endoscopy: a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2011;56:2666–71.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids, Horlocker TT, Burton AW, et al. Practice guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration. *Anesthesiology*. 2009;110(2):218–30.
- Andrews KL, Dib M, Shives TC, et al. The effect of obstructive sleep apnea on amputation site healing. *J Vasc Nurs*. 2012;30:61–3.
- Ankichey S, Wong J, Chung F. A systematic review of the effects of sedatives and anesthetics in patients with obstructive sleep apnea. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011;27:447.
- Antony KM, Agrawal A, Arndt ME, et al. Association of adverse perinatal outcomes with screening measures of obstructive sleep apnea. *J Perinatol*. 2014;34:441–448.
- ASMBS Clinical Issues Committee. Peri-operative management of obstructive sleep apnea. *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8(3):e27–32.
- Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(2):159–91.
- Aurell J, Elmquist D: Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6474):1029–32.
- Berry RB, Kouchi K, Bower J, et al. Triazolam in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(2Pt1):450–4.
- Boese ML, Ransom RK, Roadfuss RJ, et al. Utility of the Berlin Questionnaire to screen for obstructive sleep apnea among patients receiving intravenous sedation for colonoscopy. *AANA J*. 2014;82:38–45.
- Bolden N, Smith CE, Auckley D, et al. Perioperative complications during use of an obstructive sleep apnea protocol following surgery and anesthesia. *Anesth Analg*. 2007;105:1869.
- Brown KA, Laferrière A, Moss IR: Recurrent hypoxemia in young children with obstructive sleep apnea is associated with reduced opioid requirement for analgesia. *Anesthesiology*. 2004;100(4): 806–10.
- Bryson GL, Gomez CP, Jee RM, et al. Unplanned admission after day surgery: a historical cohort study in patients with obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth*. 2012;59:842–51.
- Cammu G, De Witte J, De Veylder J, et al.: Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg*. 2006;102(2):426–9.
- Cha JM, Jeun JW, Pack KM, et al. Risk of sedation for diagnostic esophagogastroduodenoscopy in obstructive sleep apnea patients. *World J Gastroenterol*. 2013;19:4745–51.
- Champagne K, Schwartzman K, Opatrny L, et al. Obstructive sleep apnoea and its association with gestational hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33:559–565.
- Chau EH, Lam D, Wong J, et al. Obesity hypoventilation syndrome: a review of epidemiology, pathophysiology, and perioperative considerations. *Anesthesiology*. 2012; 117:188.
- Chia P, Seet E, Macachor JD, et al. The association of pre-operative STOP-Bang scores with postoperative critical care admission. *Anaesthesia*. 2013;68:950–952.
- Chong CT, Tey J, Leow SL, et al. Management plan to reduce risks in perioperative care of patients with obstructive sleep apnoea averts the need for presurgical polysomnography. *Ann Acad Med Singapore*. 2013;42:110–119.
- Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest*. 2016;149:631–638.
- Chung F, Liao P, Elsaid H, et al.: Factors associated with postoperative exacerbation of sleep-disordered breathing. *Anesthesiology*. 2014;120(2):299–311.
- Chung F, Liao P, Farney R. Correlation between the STOPBang score and the severity of obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2015;122:1436–1437.
- Chung F, Liao P, Yegneswaran B, et al. Postoperative changes in sleep- disordered breathing and sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2014;120(2):287–98.

- Chung F, Memtsoudis SG, Ramachandran SK, et al. Society of Anesthesia and Sleep Medicine Guidelines on Preoperative Screening and Assessment of Adult Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Anesth Analg*. 2016;123(2):452-73.
- Chung F, Nagappa M, Singh M, et al. CPAP in the perioperative setting: evidence of support. *Chest*. 2016;149:586-597.
- Chung F, Subramanyam R, Liao P, et al. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth*. 2012;108:768-775.
- Chung F, Yang Y, Brown R, et al. Alternative scoring models of STOP-bang questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2014;10:951-958.
- Chung F, Yang Y, Liao P. Predictive performance of the STOPBang score for identifying obstructive sleep apnea in obese patients. *Obes Surg*. 2013;23:2050-2057.
- Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108:812-821.
- Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology*. 2008;108:822-830.
- Corso RM, Petrini F, Buccioli M, et al. Clinical utility of preoperative screening with STOP-Bang questionnaire in elective surgery. *Minerva Anestesiol*. 2014;80:877-884.
- Coté GA, Hovis CE, Hovis RM, et al. A screening instrument for sleep apnea predicts airway maneuvers in patients undergoing advanced endoscopic procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(8):660-665.
- Crawford MW, Arrica M, Macgowan CK, et al. Extent and localization of changes in upper airway caliber with varying concentrations of sevoflurane in children. *Anesthesiology*. 2006;105(6):1147-52; discussion 5A.
- D'Apuzzo MR, Browne JA. Obstructive sleep apnea as a risk factor for postoperative complications after revision joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012;27:95-8.
- De Hert S, Imberger G, Carlisle J, et al. Preoperative evaluation of the adult patient undergoing non-cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(10):684-722.
- Delay JM, Sebbane M, Jung B, et al. The effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation to enhance preoxygenation in morbidly obese patients: a randomized controlled study. *Anesth Analg*. 2008;107:1707.
- DeMaria EJ, Carmody BJ. Perioperative management of special populations: obesity. *Surg Clin North Am*. 2005;85(6):1283-9, xii. Review.
- Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000;85:109.
- Dorman RB, Miller CJ, Leslie DB, et al. Risk for hospital readmission following bariatric surgery. *PLoS One*. 2012;7:e32506.
- Dorn M, Pirsig W, Verse T. Postoperative management following rhinosurgery interventions in severe obstructive sleep apnea. A pilot study. *HNO*. 2001;49(8):642-5.
- Doufas A. Obstructive sleep apnea, pain, and opioid analgesia in the postoperative Patient. *Curr Anesthesiol Rep*. 2014;4:1-9.
- Doufas AG, Tian L, Davies MF, et al.: Nocturnal intermittent hypoxia is independently associated with pain in subjects suffering from sleep-disordered breathing. *Anesthesiology*. 2013;119(5):1149-62.
- Doufas AG, Tian L, Davies MF, Warby SC. Nocturnal intermittent hypoxia is independently associated with pain in subjects suffering from sleep-disordered breathing. *Anesthesiology*. 2013;119(5):1149-62.
- Eastwood PR, Platt PR, Shepherd K, et al. Collapsibility of the upper airway at different concentrations of propofol anesthesia. *Anesthesiology*. 2005;103(3):470-7.
- Eastwood PR, Szollosi I, Platt PR, et al. Collapsibility of the upper airway during anesthesia with iso flurane. *Anesthesiology*. 2002;97(4):786-93.
- Eastwood PR, Szollosi I, Platt PR, et al. Comparison of upper airway collapse during general anaesthesia and sleep. *Lancet*. 2002;359(9313):1207-9.
- Eikermann M, Fassbender P, Malhotra A, et al. Unwarranted administration of acetylcholinesterase inhibitors can impair genioglossus and diaphragm muscle function. *Anesthesiology*. 2007;107(4):621-9.
- Eikermann M, Grosse-Sundrup M, Zaremba S, et al. Ketamine activates breathing and abolishes the coupling between loss of consciousness and upper airway dilator muscle dysfunction. *Anesthesiology*. 2012;116(1):35-46.
- Eikermann M, Malhotra A, Fassbender P, et al.: Differential effects of iso flurane and propofol on upper airway dilator muscle activity and breathing. *Anesthesiology*. 2008;108(5):897-906.
- Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, et al. The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(1):9-15.
- Evans RG, Crawford MW, Noseworthy MD, et al. Effect of increasing depth of propofol anesthesia on upper airway configuration in children. *Anesthesiology*. 2003;99(3):596-602.
- Ezri T, Medalion B, Weisenberg M, et al. Increased body mass index per se is not a predictor of difficult laryngoscopy. *Can J Anaesth*. 2003;50(2):179-83.
- Facco FL, Ouyang DW, Zee PC, et al. Development of a pregnancy-specific screening tool for sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2012;8:389-394.

- Fernández Alonso AM, Chedraui P, Pérez-López FR. Assessment of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome risk at the end of pregnancy using the Berlin Questionnaire. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31:715–719.
- Finkel KJ, Searleman AC, Tymkew H, et al. Prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnea among adult surgical patients in an academic medical center. *Sleep Med*. 2009;10:753–758.
- Flink BJ, Rivelli SK, Cox EA, et al. Obstructive sleep apnea and incidence of postoperative delirium after elective knee replacement in the nondemented elderly. *Anesthesiology*. 2012;116:788–96.
- Frey WC, Pilcher J. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. *Obes Surg*. 2003;13:676–683.
- Friedman M, Maley A, Kelley K, Leesman C, Patel A, Pulver T, Joseph N, Catli T. Impact of nasal obstruction on obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144(6):1000-4.
- Gali B, Whalen FX, Schroeder DR, et al. Identification of patients at risk for postoperative respiratory complications using a preoperative obstructive sleep apnea screening tool and postanesthesia care assessment. *Anesthesiology* 2009;110:869–77.
- Gami AS, Friedman PA, Chung MK, et al. Therapy Insight: interactions between atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2:145–9.
- Gami AS, Olson EJ, Shen WK, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:610–6.
- Gill J, Vidyarthi G, Kulkarni P, et al. Safety of conscious sedation in patients with sleep apnea in a veteran population. *South Med J*. 2011;104:185–8.
- Goudra BG, Singh PM, Penugonda LC, et al. Significantly reduced hypoxemic events in morbidly obese patients undergoing gastrointestinal endoscopy: predictors and practice effect. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014;30:71–7.
- Gross JB, Apfelbaum JL, Caplan RA, et al. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea. An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on perioperative management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2014;120:268–286.
- Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, et al. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2006;104:1081–1093.
- Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, et al. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *BMJ*. 2012;345: e6329.
- Grover BT, Priem DM, Mathiason MA, et al. Intensive care unit stay not required for patients with obstructive sleep apnea after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6:165–70.
- Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, et al. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:897–905.
- Hadjipanayi E, Schilling AF. Hypoxia-based strategies for angiogenic induction: the dawn of a new era for ischemia therapy and tissue regeneration. *Organogenesis*. 2013;9:261–72.
- Hai F, Porhomayon J, Vermont L, et al. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2014;26:591–600.
- Hajiha M, DuBord MA, Liu H, et al. Opioid receptor mechanisms at the hypoglossal motor pool and effects on tongue muscle activity in vivo. *J Physiol*. 2009;587(Pt11):2677–92.
- Hallowell PT, Stellato TA, Schuster M, et al. Potentially life-threatening sleep apnea is unrecognized without aggressive evaluation. *Am J Surg*. 2007;193:364–367.
- Hang LW, Chen W, Liang SJ, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with obstructive sleep apnoea requiring intensive care. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38(3):506–12.
- Hårdemark Cedborg AI, Sundman E, Bodén K, et al.: Effects of morphine and midazolam on pharyngeal function, airway protection, and coordination of breathing and swallowing in healthy adults. *Anesthesiology*. 2015;122(6):1253–67.
- Helling TS, Willoughby TL, Maxfield DM, et al. Determinants of the need for intensive care and prolonged mechanical ventilation in patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg*. 2004;14(8):1036-41.
- Herbstreit F, Peters J, Eikermann M. Impaired upper airway integrity by residual neuromuscular blockade: increased airway collapsibility and blunted genioglossus muscle activity in response to negative pharyngeal pressure. *Anesthesiology*. 2009;110(6):1253–60.
- Herbstreit F, Peters J, Eikermann M. Impaired upper airway integrity by residual neuromuscular blockade: increased airway collapsibility and blunted genioglossus muscle activity in response to negative pharyngeal pressure. *Anesthesiology*. 2009;110(6):1253–60.
- Hillman DR, Loadsman JA, Platt PR, et al. Obstructive sleep apnoea and anaesthesia. *Sleep Med Rev* 2004;8:459.
- Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth*. 2002;89:622.
- Hwang JC, St John WM, Bartlett D Jr. Respiratory-related hypoglossal nerve activity: influence of anesthetics. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55(3):785–92.

- Izci Balserek B, Jackson N, Ratcliffe SA, et al. Sleep-disordered breathing and daytime napping are associated with maternal hyperglycemia. *Sleep Breath*. 2013;17:1093–1102.
- Jensen C, Tejirian T, Lewis C, et al. Postoperative CPAP and BiPAP use can be safely omitted after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4:512–514.
- Jokic R, Klimaszewski A, Crossley M, et al. Positional treatment versus continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1999;115:771.
- Joshi GP, Ankichetty SP, Gan TJ, et al. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on preoperative selection of adult patients with obstructive sleep apnea scheduled for ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 2012;115:1060–1068.
- Jung S, Zaremba S, Heisig A, et al. Elevated body position early after delivery increased airway size during wakefulness, and decreased apnea hypopnea index in a woman with pregnancy related sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(7):815–7.
- Kamath AF, McAuliffe CL, Baldwin KD, et al. Unplanned admission to the intensive care unit after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012;27:1027–32.e1–2.
- Kapur V, Strohl KP, Redline S, et al. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath*. 2002;6(2):49–54.
- Kaw R, Bhateja P, Paz Y, et al. Postoperative Complications in Patients With Unrecognized Obesity Hypoventilation Syndrome Undergoing Elective Noncardiac Surgery. *Chest*. 2016;149(1):84–91.
- Kaw R, Chung F, Pasupuleti V, et al. Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome. *Br J Anaesth*. 2012;109:897–906.
- Kaw R, Golish J, Ghamande S, et al. Incremental risk of obstructive sleep apnea on cardiac surgical outcomes. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2006;47:683–9.
- Kaw R, Pasupuleti V, Walker E, et al. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012;141(2):436–41.
- Khazaie H, Heidarpour A, Nikray R, et al. Evaluation of sleep problems in preeclamptic, healthy pregnant and non-pregnant women. *Iran J Psychiatry*. 2013;8:168–171.
- Kheterpal S, Martin L, Shanks AM, et al. Prediction and outcomes of impossible mask ventilation: a review of 50,000 anesthetics. *Anesthesiology*. 2009;110:891.
- Khiani VS, Salah W, Maimone S, et al. Sedation during endoscopy for patients at risk of obstructive sleep apnea. *Gastrointest Endosc*. 2009;70:1116–20.
- Kim GH, Lee JJ, Choi SJ, et al. Clinical predictors of apnoea-hypopnoea during propofol sedation in patients undergoing spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012;67:755–9.
- Kim JA, Lee JJ. Preoperative predictors of difficult intubation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Can J Anaesth*. 2006;53(4):393–7.
- Knill RL, Moote CA, Skinner MI, et al. Anesthesia with abdominal surgery leads to intense REM sleep during the first postoperative week. *Anesthesiology*. 1990;73(1):52–61.
- Lalley PM. Mu-opioid receptor agonist effects on medullary respiratory neurons in the cat: evidence for involvement in certain types of ventilatory disturbances. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285(6):R1287–304.
- Lam T, Singh M, Yadollahi A, et al. Is Perioperative Fluid and Salt Balance a Contributing Factor in Postoperative Worsening of Obstructive Sleep Apnea? *Anesth Analg*. 2016; 122:1335.
- Langeron O, Masso E, Huraux C, et al. Prediction of difficult mask ventilation. *Anesthesiology*. 2000;92:1229.
- Lavie L, Lavie P. Ischemic preconditioning as a possible explanation for the age decline relative mortality in sleep apnea. *Med Hypotheses*. 2006;66(6):1069–73.
- Liao P, Luo Q, Elsaid H, et al. Perioperative auto-titrated continuous positive airway pressure treatment in surgical patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2013;119:837–847.
- Liao P, Yegneswaran B, Vairavanathan S, et al. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anaesth*. 2009;56(11):819–28.
- Lockhart EM, Willingham MD, Abdallah AB, et al. Obstructive sleep apnea screening and postoperative mortality in a large surgical cohort. *Sleep Med*. 2013;14:407–415.
- Mador MJ, Abo Khamis M, Nag N, et al. Does sleep apnea increase the risk of cardiorespiratory complications during endoscopy procedures? *Sleep Breath*. 2011;15:393–401.
- Mador MJ, Goplani S, Gottumukkala VA, et al. Postoperative complications in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2013;17(2):727–34.
- Mador MJ, Nadler J, Mreyoud A, et al. Do patients at risk of sleep apnea have an increased risk of cardio-respiratory complications during endoscopy procedures? *Sleep Breath*. 2012;16:609–15.
- Masoomi H, Kim H, Reavis KM, et al. Analysis of factors predictive of gastrointestinal tract leak in laparoscopic and open gastric bypass. *Arch Surg*. 2011;146:1048–51.
- McLean DJ, Diaz-Gil D, Farhan HN, et al. Dose-dependent Association between Intermediate-acting Neuromuscular-blocking Agents and Postoperative Respiratory Complications. *Anesthesiology*. 2015;122(6):1201–13.
- Mechanick JL, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American.

- Mehta PP, Kochhar G, Kalra S, et al. Can a validated sleep apnea scoring system predict cardiopulmonary events using propofol sedation for routine EGD or colonoscopy? A prospective cohort study. *Gastrointest Endosc.* 2014;79:436–44.
- Memtsoudis S, Liu SS, Ma Y, et al. Perioperative pulmonary outcomes in patients with sleep apnea after noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 2011;112:113–21.
- Memtsoudis SG, Besculides MC, Mazumdar M. A rude awakening—the perioperative sleep apnea epidemic. *N Engl J Med.* 2013;368:2352–2353.
- Memtsoudis SG, Stundner O, Rasul R, et al. The impact of sleep apnea on postoperative utilization of resources and adverse outcomes. *Anesth Analg.* 2014;118:407–18.
- Memtsoudis SG, Stundner O, Rasul R, et al. Sleep apnea and total joint arthroplasty under various types of anesthesia: a population-based study of perioperative outcomes. *Reg Anesth Pain Med.* 2013;38:274–281.
- Meoli AL, Rosen CL, Kristo D, et al. Clinical Practice Review Committee; American Academy of Sleep Medicine. Upper airway management of the adult patient with obstructive sleep apnea in the perioperative period—avoiding complications. *Sleep.* 2003;26:1060–1065.
- Meyer MJ, Bateman BT, Kurth T, et al.: Neostigmine reversal doesn't improve postoperative respiratory safety. *BMJ.* 2013;346:f1460.
- Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, et al. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 2009;104(9):1300–6.
- Mokhlesi B, Hovda MD, Vekhter B, et al. Sleep-disordered breathing and postoperative outcomes after bariatric surgery: analysis of the nationwide inpatient sample. *Obes Surg.* 2013;23:1842–51.
- Munish M, Sharma V, Yarussi KM, et al. The use of practice guidelines by the American Society of Anesthesiologists for the identification of surgical patients at high risk of sleep apnea. *Chron Respir Dis.* 2012;9:221–30.
- Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg.* 2010; 111:120.
- Mutter TC, Chateau D, Moffatt M, et al. A matched cohort study of postoperative outcomes in obstructive sleep apnea: could preoperative diagnosis and treatment prevent complications? *Anesthesiology.* 2014;121:707–18.
- Nagappa M, Liao P, Wong J, et al. Validation of the STOP-Bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea among different populations: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0143697.
- Nagappa M, Mokhlesi B, Wong J, et al. The effects of continuous positive airway pressure on postoperative outcomes in obstructive sleep apnea patients undergoing surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2015;120:1013–1023.
- Norton JR, Ward DS, Karan S, et al. Differences between midazolam and propofol sedation on upper airway collapsibility using dynamic negative airway pressure. *Anesthesiology.* 2006;104(6):1155–64.
- Nunes FS, Danzi-Soares NJ, Genta PR, et al. Critical evaluation of screening questionnaires for obstructive sleep apnea in patients undergoing coronary artery bypass grafting and abdominal surgery. *Sleep Breath.* 2015;19:115–122.
- O’Gorman SM, Gay PC, Morgenthaler TI. Does autotitrating positive airway pressure therapy improve postoperative outcome in patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome? A randomized controlled clinical trial. *Chest.* 2013;144:72–78.
- Ostermeier AM, Roizen MF, Hautkappe M, et al. Three sudden postoperative respiratory arrests associated with epidural opioids in patients with sleep apnea. *Anesth Analg.* 1997;85:452–60.
- Ozeke O, Ozer C, Gungor M, et al. Chronic intermittent hypoxia caused by obstructive sleep apnea may play an important role in explaining the morbidity-mortality paradox of obesity. *Med Hypotheses.* 2011;76(1):61–3.
- Pamidi S, Knutson KL, Ghods F, Mokhlesi B. The impact of sleep consultation prior to a diagnostic polysomnogram on continuous positive airway pressure adherence. *Chest.* 2012;141:51–57.
- Parthasarathy S, Haynes PL, Budhiraja R, et al. A national survey of the effect of sleep medicine specialists and American Academy of Sleep Medicine Accreditation on management of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2006;2:133–142.
- Parthasarathy S, Subramanian S, Quan SF. A multicenter prospective comparative effectiveness study of the effect of physician certification and center accreditation on patient-centered outcomes in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2014;10:243–249.
- Payne JP, Hughes R, Al Azawi S. Neuromuscular blockade by neostigmine in anaesthetized man. *Br J Anaesth.* 1980;52(1):69–76.
- Pereira H, Xará D, Mendonça J, et al. Patients with a high risk for obstructive sleep apnea syndrome: postoperative respiratory complications. *Rev Port Pneumol.* 2013;19(4):144–51.
- Proczko MA, Stepaniak PS, de Quelerij M, et al. STOP-Bang and the effect on patient outcome and length of hospital stay when patients are not using continuous positive airway pressure. *J Anesth.* 2014;28:891–897.
- Ramachandran SK, Josephs LA. A meta-analysis of clinical screening tests for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2009;110(4):928–39.

- Ramachandran SK, Kheterpal S, Consens F, et al. Derivation and validation of a simple perioperative sleep apnea prediction score. *Anesth Analg*. 2010;110:1007–1015.
- Ramachandran SK, Kheterpal S, Haas CF, et al. Automated notification of suspected obstructive sleep apnea patients to the perioperative respiratory therapist: a pilot study. *Respir Care*. 2010;55:414–418.
- Ramachandran SK, Mathis MR, Tremper KK, et al. Predictors and clinical outcomes from failed Laryngeal Mask Airway Unique™: a study of 15,795 patients. *Anesthesiology*. 2012;116:1217.
- Ramakrishna G, Sprung J, Ravi BS, et al. Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of noncardiac surgery: predictors of perioperative morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1691-9.
- Regli A, von Ungern-Sternberg BS, Strobel WM, et al. The impact of postoperative nasal packing on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen saturation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Anesth Analg*. 2006;102(2):615-20.
- Rennotte MT, Baele P, Aubert G, et al. Nasal continuous positive airway pressure in the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea submitted to surgery. *Chest*. 1995;107:367–374.
- Roggenbach J, Klamann M, von Haken R, et al. Sleep-disordered breathing is a risk factor for delirium after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2014;18:477.
- Rosenberg J, Wildschjødtz G, Pedersen MH, et al. Late postoperative nocturnal episodic hypoxaemia and associated sleep pattern. *Br J Anaesth*. 1994;72(2):145–50.
- Russell T. Enhancing adherence to positive airway pressure therapy for sleep disordered breathing. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35:604–612.
- Sabaté JM, Jouët P, Merrouche M, et al. Gastroesophageal reflux in patients with morbid obesity: a role of obstructive sleep apnea syndrome? *Obes Surg*. 2008;18:1479.
- Sabers C, Plevak DJ, Schroeder DR, et al. The diagnosis of obstructive sleep apnea as a risk factor for unanticipated admissions in outpatient surgery. *Anesth Analg*. 2003;96(5):1328-35.
- Sasaki N, Meyer MJ, Malviya SA, et al. Effects of neostigmine reversal of nondepolarizing neuromuscular blocking agents on postoperative respiratory outcomes: a prospective study. *Anesthesiology*. 2014;121(5):959–68.
- Seet E, Chua M, Liaw CM. High STOP-Bang questionnaire scores predict intraoperative and early postoperative adverse events. *Singapore Med J*. 2015;56:212–216.
- Seet E, Chung F. Management of sleep apnea in adults—functional algorithms for the perioperative period: continuing professional development. *Can J Anaesth*. 2010;57:849–864.
- Seet E, Han TL, Chung F. Perioperative Clinical Pathways to Manage Sleep-Disordered Breathing. *Sleep Med Clin*. 2013;8:105.
- Shiota S, Ryan CM, Chiu K, et al.: Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax*. 2007;62(10):868–72.
- Shorten GD. Postoperative residual curarisation: incidence, aetiology and associated morbidity. *Anaesth Intensive Care*. 1993;21(6):782–9.
- Singh M, Liao P, Kobah S, et al. Proportion of surgical patients with undiagnosed obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth*. 2013;110:629–636.
- Siyam MA, Benhamou D. Difficult endotracheal intubation in patients with sleep apnea syndrome. *Anesth Analg*. 2002;95(4):1098-102.
- Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686–717.
- Stierer TL, Wright C, George A, et al. Risk assessment of obstructive sleep apnea in a population of patients undergoing ambulatory surgery. *J Clin Sleep Med*. 2010;6:467–72.
- Stoelting RK. Continuous Postoperative Electronic Monitoring and the Will to Require It. *Anesth Analg*. 2015;121(3):579-81.
- Stundner O, Chiu YL, Sun X, et al. Sleep apnoea adversely affects the outcome in patients who undergo posterior lumbar fusion: a population-based study. *Bone Joint J*. 2014;96-B:242–8.
- Taenzer AH, Pyke JB, McGrath SP, et al. Impact of pulse oximetry surveillance on rescue events and intensive care unit transfers: a before-and-after concurrence study. *Anesthesiology*. 2010;112(2):282-7.
- Tantrakul V, Sirijanchune P, Panburana P, et al. Screening of obstructive sleep apnea during pregnancy: differences in predictive values of questionnaires across trimesters. *J Clin Sleep Med*. 2015;11:157–163.
- Tomfohr LM, Ancoli-Israel S, Loredó JS, et al. Effects of continuous positive airway pressure on fatigue and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. *Sleep*. 2011;34(1):121-6.
- van Oosten EM, Hamilton A, Petsikas D, et al. Effect of preoperative obstructive sleep apnea on the frequency of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2014;113:919–23.
- Vasu TS, Doghramji K, Cavallazzi R, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and postoperative complications: clinical use of the STOP-Bang questionnaire. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136:1020–1024.
- Viby-Mogensen J, Jørgensen BC, Ording H. Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology*. 1979;50(6):539–41.

- Weingarten TN, Flores AS, McKenzie JA, et al. Obstructive sleep apnoea and perioperative complications in bariatric patients. *Br J Anaesth*. 2011;106:131–9.
- Weinger MB, Lee LA. "No Patient Shall be Harmed by Opioid-Induced Respiratory Depression" (Proceedings of "Essential Monitoring Strategies to Detect Clinically Significant Drug-Induced Respiratory Depression in the Postoperative Period" Conference). *APSF Newsletter*. 2011;26:21.
- Williams MA, Gelaye B, Qiu C, et al. Habitual snoring and asthma comorbidity among pregnant women. *J Asthma*. 2011;48:91–97.
- Wilson DL, Walker SP, Fung AM, et al. Can we predict sleep-disordered breathing in pregnancy? The clinical utility of symptoms. *J Sleep Res*. 2013;22:670–678.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2034–41.
- Young T, Evans L, Finn L, et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. 1997;20(9):705-6.
- Yumino D, Redol S, Ruttanaumpawan P, et al. Nocturnal rostral uid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. 2010;121(14):1598–605.
- Zaremba S, Brueckmann B, Malviya S, et al. Effects Of CPAP Treatment On Respiratory Function In The Recovery Room Following Weight Loss-Surgery: A Cross-Over Design, Randomized Controlled Trial. D109 SLEEP DISORDERED BREATHING: GENETICS, ASSOCIATIONS, AND INTERVENTIONS: American Thoracic Society. 2013:A5951–A51.
- Zaremba S, Mueller N, Heisig AM, et al. Elevated Upper Body Position Improves Pregnancy-Related OSA Without Impairing Sleep Quality or Sleep Architecture Early After Delivery. *Chest*. 2015;148(4):936–44.

Module 14 Organisatie van de zorg

Uitgangsvraag

Op welke wijze wordt de zorg voor patiënten met OSA georganiseerd en hoe kan dit verbeterd worden?

Inleiding

In deze module zal worden ingegaan op enkele organisatorische basisvoorwaarden voor adequate zorg voor patiënten met OSA. De werkgroep doet aanbevelingen ten aanzien van aspecten aangaande de optimalisatie van de organisatie van de zorg voor patiënten met OSA.

De module is uitgewerkt aan de hand van de volgende onderwerpen:

- huidige stand van zaken OSA-zorg;
- verwijzing;
- diagnose en slaaponderzoek;
- start van de behandeling;
- periodieke controle.

Huidige stand van zaken OSA-zorg

In Nederland waren in 2017 230.000 mensen onder behandeling voor OSA. Het merendeel (170.000) gebruikte CPAP en een aanzienlijk deel (60.000) gebruikte een mandibulair repositie-apparaat (MRA). De patiënten kunnen terecht bij 84 slaapcentra die OSA diagnosticeren. De tien grootste slaapcentra nemen de helft van het aantal diagnoses en behandelingen voor hun rekening (GIP database; TNS/ApneuVereniging, 2016). In 2015 werden 25.500 CPAP's en 12.000 MRA's voorgeschreven en 3.000 KNO-ingrepen en 250 kaakchirurgische ingrepen uitgevoerd.

Accreditatie algemene slaapcentra

In Nederland geldt geen accreditatieplicht voor slaapcentra. Dit was de afgelopen jaren aanleiding voor de oprichting van verschillende zelfstandige centra voor OSA, ook centra die niet verbonden zijn met een ziekenhuis. Hoewel zij zichzelf slaapcentrum, of centrum voor slaap- en waakstoornissen noemen richten deze centra zich vaak enkel op OSA-zorg. De expertise op gebied van OSA-zorg is niet goed op kwaliteit te beoordelen. Expertise op het gebied van de algemene slaapgeneeskunde is vaak zeer beperkt. De werkgroep zou graag zien dat alle slaapcentra duidelijk(er) zijn naar de patiënt over welke zorg zij leveren en welke expertise zij in huis hebben ten aanzien van OSA-zorg en ten aanzien van algemene slaapgeneeskunde (bijvoorbeeld wel of geen arts-somnoloog).

Een slaapcentrum kan er voor kiezen om vrijwillig geaccrediteerd te worden door de Slaapgeneeskunde Vereniging (SVNL, voorheen Federatie algemene Slaap Centra (FSC). Daarnaast is er een groot aantal slaapcentra dat zich wil laten accrediteren voor slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen tijdens de vijfjaarlijkse algemene NVALT-visitatieronde.

De SVNL werkt conform de systematiek van de European Sleep Research Society (ESRS). Op deze wijze kan een slaapcentrum aantonen over expertise te beschikken van een

breed spectrum van de slaapgeneeskunde. Deze geaccrediteerde slaapcentra hanteren een meer uniforme aanpak in de benadering van slaapgerelateerde aandoeningen, waaronder OSA. Een belangrijke voorwaarde voor accreditatie is de norm dat er ten minste een somnoloog (expert in de slaapgeneeskunde) en een somnotechnoloog (expert diagnostiek slaapgeneeskunde) werkzaam zijn in het slaapcentrum. Dit borgt de kwaliteit van de anamnese en aanwezigheid van expertise op het gebied van andere slaapaandoeningen en co-morbiditeiten gerelateerd aan OSA.

Accreditatie tandheelkundige slaapgeneeskunde

Voor het aanmeten van een MRA geldt een accreditatie door de Nederlandse Vereniging voor Tandheelkundige Slaapgeneeskunde (NVTS). Er zijn begin 2017 in Nederland 138 door NVTS geaccrediteerde tandartsen, orthodontisten en MKA-chirurgen. Helaas wordt een MRA ook aangemeten door niet NVTS geaccrediteerde tandheelkundigen; dit wordt door de werkgroep afgeraden.

Derdelijns expertisecentra

Naast de vijftien geaccrediteerde algemene slaapcentra zijn er momenteel twee derdelijns expertisecentra voor slaapgeneeskunde. Naar deze centra worden patiënten (ten behoeve van een second opinion) verwezen bij meer complexe of co-morbide problematiek rondom de aanpak (zowel diagnose als behandeling) van OSA en andere slaapgerelateerde aandoeningen. Een expertisecentrum dient te beschikken over somnologen en somnotechnologen met kennis van diagnostiek en behandeling van alle slaapstoornissen. Hoogwaardige aanvullende diagnostiek (onder andere bewaakte video-polysomnografie) en mogelijkheden tot begeleiding van complexe patiënten in hun behandeling dient voor handen te zijn (te denken valt hierbij aan psychologische ondersteuning of intensieve begeleiding door een verpleegkundig specialist). Verlening van scholing en verrichten van wetenschappelijk onderzoek behoren tot het takenpakket van een expertisecentrum. Indien de klachten zijn geduid en behandeling stabiel is, wordt de patiënt terugverwezen naar de tweedelijns zorg.

Aanbevelingen

Slaapcentra moeten duidelijk communiceren over hun diagnostische en therapeutische mogelijkheden en deskundigheden, zodat er geen verwarring kan ontstaan ten aanzien van de verwijzing of de verwachtingen.

Ieder slaapcentrum dat OSA wil diagnosticeren en/of behandelen moet minimaal beschikken over een medisch specialist met kennis van OSA (longarts, KNO-arts of neuroloog) of over een somnoloog. Accreditatie door de SVNL of NVALT wordt aanbevolen. Bij behandeling met een MRA wordt aangeraden dit door een NVTS geaccrediteerde tandarts, orthodontist of MKA-chirurg te laten doen.

Verwijzing en signalering

De huisarts en bedrijfsarts hebben een belangrijke rol in het herkennen van OSA klachten en het verwijzen van patiënten. Conform de NHG-standaard verwijst de huisarts bij verdenking slaapapneu door naar de tweede lijn (NHG, 2014). De bedrijfsarts heeft een signalerende taak (NVAB, 2012). De huisarts verwijst bij verdenking van slaapapneu veelal naar een specialist in het ziekenhuis (KNO-arts, longarts of neuroloog) die niet noodzakelijkerwijs is aangesloten bij een slaapcentrum. De bekendheid met

(geaccrediteerde) slaapcentra in de regio is bij sommige huisartsen beperkt. Daarnaast kan de tandarts een rol spelen in de herkenning van slaapapneu. Immers, veel mensen komen 1 tot 2 keer per jaar bij de tandarts en niet jaarlijks bij de huisarts.

De huisarts speelt in slechts 15% van de gevallen een rol bij de herkenning van OSA-klachten. Als aan de patiënt gevraagd wordt door wie er werd gedacht aan de diagnose slaapapneu, antwoordt 29% door de partner, 30% door de medisch specialist, 15% door de huisarts, 11% door familie, vrienden of bekenden, 4% via de media (TV, krant, internet etc.) en 11% door andere redenen (TNS/ApneuVereniging, 2017). Het zou wenselijk zijn dat de rol van de huisarts hierin toeneemt zodat de klachten worden (h)erkend en de diagnose slaapapneu eerder wordt gesteld. Dit voorkomt dat patiënten lang met klachten blijven rondlopen zonder dat de onderliggende aandoening wordt herkend.

De bedrijfsarts kan enerzijds verwijzen naar de medisch specialist voor aanvullend onderzoek en/of behandeling, dit aan de hand van de vigerende NVAB-richtlijn (2012). Anderzijds moet de medisch-specialist als behandelaar alert zijn op de potentiële gevolgen op korte en lange termijn van OSA voor de belastbaarheid in het werk, waarbij naast energetische belastbaarheid en mentaal-perceptieve belastbaarheid (onder andere concentratie) aandacht moet zijn voor veiligheid voor het individu en derden. Daarvoor is het betrekken van de bedrijfsarts essentieel.

Diagnose en slaaponderzoek

Het stellen van de diagnose OSA vereist een gedegen somnologische anamnese en lichamelijk onderzoek, inclusief de respiratoire, cardiovasculaire en neurologische tractus. Er is bijzondere aandacht voor de mond- en keelholte inclusief de staat van dentitie. Het is belangrijk om niet alleen naar OSA gerelateerde symptomen te kijken, daar patiënten zich kunnen presenteren met meer dan één slaapstoornis, of zich kunnen presenteren met atypische slaapapneu symptomen. Bovendien dienen medische condities welke geassocieerd zijn met een toegenomen risico voor OSA, zoals hypertensie, neurologische aandoeningen, hypothyreoïdie en hartfalen herkend te worden. Dit alles dient te leiden tot een juiste differentiaal diagnose met de daarbij horende aanvullende testen (zie ook module Concept OSA: actuele inzichten en AASM, 2017). Diagnosticeren van OSA is daarom complexe zorg.

Een multidisciplinaire benadering is nodig voor een goede diagnostiek en behandeling. Het multidisciplinaire karakter komt tot uitdrukking in multidisciplinair overleg (MDO). In het kader van de multidisciplinaire aanpak kan een patiënt door andere behandelaars gezien, behandeld of begeleid worden. De in slaap gespecialiseerd arts is voor de patiënt het aanspreekpunt.

Supervisie door een in slaap gespecialiseerd arts zorgt voor juiste interpretatie van de bevindingen en de juiste keuze van het te volgen behandeltraject. Daarom is de werkgroep van mening dat de integrale eindverantwoordelijkheid voor het zorgproces ligt bij een in slaap gespecialiseerd arts en dat de verpleegkundig specialist en physician assistant bepaalde taken onder supervisie kan uitvoeren. Omdat de praktijk zeer uiteenlopend is en de samenwerking van teams zeer verschillend is, is deze richtlijn algemeen opgesteld. De specifieke bevoegdheden van de verpleegkundig specialist en/of physician assistant dient per instelling te worden vastgelegd in lokale schriftelijke werkafspraken en ziekenhuisprotocollen. Ten aanzien van de rol van verpleegkundig

specialist, physician assistant en niet-verpleegkundigen (bijvoorbeeld tandarts-assistenten of tandtechnici) bij de begeleiding van behandeling met een Mandibulair Repositie Apparaat (MRA) zijn door de Nederlandse Vereniging voor Tandheelkundige Slaapgeneeskunde (NVTs) separate richtlijnen opgesteld (www.nvts.nl).

In de praktijk blijkt dat de longarts in de meeste slaapcentra een centrale rol speelt bij de diagnose en behandelkeuze, gevolgd door de KNO-arts en in beperkte mate de neuroloog. Procedures in de verschillende centra tonen grote verschillen, met name wanneer zij gedomineerd worden door één specialisme. Het traject van diagnose tot de keuze van de behandeling is voor de patiënt vaak nog een ondoorzichtig proces. Het wordt aanbevolen dat ieder slaapcentrum beschikt en communiceert over een uitgeschreven zorgpad met een eenduidig diagnoseproces waarbij duidelijk wordt wie waarover beslist en op welk moment.

De diagnosecapaciteit is de laatste jaren sterk toegenomen. Deze groei is voornamelijk gerealiseerd door de toename van ambulant slaaponderzoek. Door een aantal centra wordt het slaaponderzoek echter uitbesteed aan derde partijen met zeer wisselende kwaliteit. De gouden standaard, bewaakte klinische PSG, wordt nog maar beperkt (7% van de registraties) toegepast (TNS/ApneuVereniging, 2015). Ondanks de toename van diagnosecapaciteit lopen wacht- en doorlooptijd sterk op. De capaciteit én kwaliteit van de diagnostiek verdient een hoge prioriteit bij slaapcentra, en daarmee ook de aandacht van zorgverzekeraars.

Aanbevelingen

De integrale eindverantwoordelijkheid voor het zorgproces ligt bij een in slaap gespecialiseerd arts.

De verpleegkundig specialist en/of de physician assistant kunnen bepaalde taken onder supervisie uitvoeren. De specifieke bevoegdheden dienen per instelling schriftelijk te worden vastgelegd.

Ieder slaapcentrum beschikt en communiceert over een uitgeschreven zorgpad met een eenduidig diagnoseproces voor OSA.

Start van de behandeling

De rol van de CPAP-leverancier is in Nederland traditioneel sterk. In vele centra nemen CPAP-leveranciers de praktische uitvoering van de start van de CPAP-therapie grotendeels voor hun rekening. De autoCPAP-titratie is de meest gebruikte methode om de druk vast te stellen. In diverse centra neemt de CPAP-leverancier ook de instelperiode (zes weken) op zich soms met behulp van telemonitoring. De vorm en kwaliteit van de begeleiding in start- en instelperiode zijn dan ook verschillend in de diverse centra en in zijn algemeenheid kwalitatief niet goed te beoordelen. De werkgroep wil hierbij dan ook benadrukken dat het starten van de behandeling, de instelperiode en evaluatie van het effect de dient te gebeuren onder supervisie van een in slaap gespecialiseerd arts.

Controle tijdens de instelperiode

Om de therapietrouw te bevorderen strekt het tot aanbeveling de eerste 6 weken de patiënt met een CPAP, MRA of slaappositietherapie intensief te begeleiden. Dat dient te

gebeuren door of onder verantwoordelijkheid van de behandelend arts. De controle op de effectiviteit van de behandeling bij KNO-chirurgie en MKA-chirurgie vindt meestal na een langere periode dan 3 maanden plaats en ligt in handen van de behandelend chirurg.

Co-morbiditeiten bij slaapapneu verdienen de aandacht van de behandelaar. Er dient naar co-morbiditeit gezocht te worden middels anamnese en/of onderzoek. Het is van belang dat mogelijke co-morbiditeit in een vroeg stadium wordt besproken met de patiënt. Hierbij moet het belang van gezonde leefstijl en mogelijke interventies (conservatieve behandeling) met de patiënt doorgenomen worden. Behandeling van eventuele co-morbiditeit kan worden overgelaten aan de huisarts of de patiënt kan doorverwezen worden naar een specialist.

De instelperiode wordt afgesloten met een controleconsult. Hierbij wordt geëvalueerd of een hulpmiddel (CPAP, MRA of SPT) voldoende gebruikt wordt en of er sprake is van voldoende effect van de therapie.

Aanbevelingen

Begeleid de patiënt intensief gedurende de eerste 6 weken na start van behandeling met CPAP, MRA of slaappositietrainer.

Het starten van de behandeling, de instelfase en evaluatie van het effect dient te gebeuren onder supervisie van een in slaap gespecialiseerd arts.

Er dient aandacht te zijn voor co-morbiditeit.

Periodieke controle

Chronische behandeling veronderstelt periodieke controle na de instelperiode door de behandelend arts. 45% van de patiënten zegt dat zij regelmatig wordt opgeroepen voor controle. Drie van de tien (29%) zegt dat zij nooit op controle gaan. Momenteel wordt de follow-up van OSA-patiënten op verschillende manieren ingevuld. Het is bij een deel van de slaapcentra gebruikelijk dat CPAP-gebruikers eenmaal per jaar ter controle worden opgeroepen. Het controlemoment omvat onder andere anamnese en het uitlezen van het CPAP-apparaat (controle van therapietrouw en AHI). Zo'n bezoek vindt plaats bij de behandelend arts, bij een verpleegkundig specialist, bij een physician assistant of OSA-consultant. Het lijkt niet haalbaar om in de toekomst deze werkwijze met jaarlijkse controle in de centra te handhaven gezien de druk op de wachttijden en het vol stromen met controle patiënten op de polikliniek. Ook zijn er centra die de controle over laten aan de CPAP-leverancier van het toestel, de werkgroep heeft voor deze samenwerking enkele aanbevolen afspraken geformuleerd (zie tabel 14.1). De patiënt kan zelf verantwoordelijk worden voor de follow-up. De behandelend arts, verpleegkundig specialist of physician assistant dient in dat geval vooraf in te schatten of de patiënt in staat is de zelfmanagement van zijn therapie te dragen.

Het is bovendien de vraag of het medisch noodzakelijk is om een goed behandelde stabiele patiënt, dat wil zeggen een ongecompliceerde OSA-patiënt met een goede therapietrouw, een goed effect van de therapie op de klachten en een lage AHI bij uitlezing van het CPAP toestel zonder belangrijke bijwerkingen of co-morbiditeit, jaarlijks terug te laten komen naar het behandelcentrum. Bij deze patiënten is de toegevoegde

waarde waarschijnlijk beperkt. Selectieve controle lijkt dan ook gewenst. Jaarlijkse controle kan bij ongecompliceerde OSA-patiënten dan worden overgelaten aan de CPAP-leverancier mits de patiënt aan een aantal voorwaarden voldoet en op voorwaarde dat er duidelijke afspraken gemaakt worden tussen de behandelend arts en de CPAP-leverancier, alsmede met de patiënt, over wanneer controle in het slaapcentrum aangewezen is.

Hetzelfde geldt voor andere behandelingen zoals MRA- en positietherapie; bij een ongecompliceerde OSA-patiënt met een goede therapietrouw, een goed effect van de therapie op de klachten zonder belangrijke bijwerkingen of co-morbiditeit kan jaarlijkse controle vervangen worden door controle door het slaapcentrum enkel op indicatie. Het vervolgen van dentogene bijwerkingen bij MRA-therapie via een tandarts of tandarts-specialist is daarbij wel geïndiceerd.

De patiënt dient geïnstrueerd te worden dat, bij welke behandeling dan ook, hij/zij terug moet gaan naar het slaapcentrum in geval van OSA-klachten en met vragen/problemen met de OSA-behandeling. De werkgroep beveelt dan ook aan om onderstaande afspraken te maken ten aanzien van periodieke controle (zie tabel 14.1). Door de behandelend arts zal beoordeeld moeten worden of en wanneer de patiënt voor reguliere controle over kan naar de CPAP-leverancier, of dat controle in het slaapcentrum aangewezen is.

Tabel 14.1 Aanbevolen afspraken ten aanzien van periodieke controle bij stabiele patiënt (zie boven)

CPAP door CPAP-leverancier
<ul style="list-style-type: none"> • Uitlezen van het CPAP toestel met controle van de AHI en gebruiksuren. • Nagaan van comfort ten aanzien van druk en masker. • Signaleren van OSA-klachten. • Terugverwijzing naar het slaapcentrum/ behandeld arts bij onvoldoende therapietrouw, onvoldoende werking of bij OSA klachten. • De CPAP-leverancier wijzigt niet de druk zonder overleg met de behandelend arts. De CPAP-leverancier geeft geen medisch oordeel op basis van gerapporteerde klachten en CPAP-data.
MRA door tandheekkundige
<ul style="list-style-type: none"> • Signaleren van OSA-klachten. • Controle van gebitsstatus (dit kan eventueel gebeuren door de eigen tandarts van de patiënt). • Nagaan van mogelijke bijwerkingen van MRA behandeling (dit kan eventueel gebeuren door de eigen tandarts van de patiënt). • Nagaan van subjectieve gebruiksduur, op indicatie objectieve therapietrouw meting met chip. • Terugverwijzing naar slaapcentrum bij -vermoeden van- therapieontrouw of bij OSA-klachten.
Elke OSA behandeling door patiënt
<ul style="list-style-type: none"> • Signaleren van OSA-klachten. • Terug gaan naar het slaapcentrum bij OSA-klachten, vragen/problemen met OSA-therapie.

Naast de CPAP-leverancier heeft ook patiënt zelf en de huisarts een belangrijke rol in het signaleren van veranderingen in het klachtenpatroon, of veranderingen in de therapietrouw. Bij nieuwe klachten of vastgestelde problemen tijdens de jaarlijkse controle door de CPAP-leverancier, dient patiënt terug gezien te worden door het slaapcentrum. Bij meer complexe problematiek rondom slaapapneu, co-morbiditeiten en andere slaapproblematiek, problemen met goede therapiegebruik of mogelijk ongemak ten gevolge van de gekozen therapie is het wenselijk dat de patiënt onder controle blijft van het slaapcentrum.

Er zijn voor zover bekend geen uitgeschreven protocollen bij welke signalen de CPAP-leverancier verwijst naar de kliniek en wat de communicatie naar de centra en de patiënt kan/moet zijn. Dit is echter wel gewenst.

Met betrekking tot de MRA is het aan de behandelend tandheelkundige te bepalen hoe lang controles noodzakelijk zijn. Een (forse) gewichtstoename of toename van klachten kan een reden zijn om voorafgaand aan de vervanging van een MRA een controle middels poly(somno)grafie te verrichten. Na vervaardiging van een vervangende MRA verdient het de aanbeveling om een poly(somno)grafische controle te verrichten indien de AHI voor behandeling >15 was. Een patiënt zou voor vervanging in aanmerking moeten kunnen komen indien er nog steeds sprake is van OSA en indien gebleken is dat de MRA een goede OSA-behandeling is voor deze patiënt. Indien er geen gewichtstoename is en geen toename van klachten is het niet strikt noodzakelijk een poly(somno)grafie te verrichten voorafgaand aan de vervanging van een MRA.

Aanbevelingen

Controle van behandeling is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van hoofdbehandelaar en patiënt.

De jaarlijkse controle kan worden overgedragen aan de CPAP-leverancier en patiënt zelf indien er sprake is van:

- een patiënt met ongecompliceerd OSA;
- een goede therapietrouw;
- een goed effect op klachten zonder belangrijke co-morbiditeit.

De beslissing ten aanzien van het overdragen van de behandeling ligt bij de behandelend arts.

Het wordt aanbevolen afspraken te maken tussen het slaapcentrum, de CPAP-leverancier en de patiënt ten aanzien van:

- uitlezen van het CPAP toestel met controle van de AHI en gebruiksuren;
- nagaan van comfort ten aanzien van druk en masker;
- signaleren van OSA-klachten;
- terugverwijzing naar het slaapcentrum bij onvoldoende therapietrouw, onvoldoende werking of bij OSA-klachten;
- De CPAP-leverancier wijzigt niet de druk zonder overleg met de behandelend arts.

Het wordt aanbevolen afspraken te maken tussen het slaapcentrum, de professional die de MRA heeft aangemeten en de patiënt ten aanzien van:

- signaleren van OSA-klachten;
- controle van gebitsstatus;
- nagaan van mogelijke bijwerkingen van MRA behandeling;
- nagaan van subjectieve gebruiksduur, op indicatie objectieve therapietrouw meting met chip;
- terugverwijzing naar slaapcentrum bij -vermoeden van- therapieontrouw of bij OSA-klachten.

Ook bij andere behandelingen dan bovengenoemde CPAP of MRA wordt het aanbevolen afspraken te maken tussen het slaapcentrum en de patiënt ten aanzien van:

- signaleren van OSA-klachten;
- teruggaan naar het slaapcentrum bij OSA-klachten, vragen/problemen met OSA-therapie.

Met betrekking tot de vervanging van het MRA na enige jaren is een evaluatie door de slaapkliniek gewenst, maar een nieuwe slaapregistratie is alleen op indicatie noodzakelijk.

Literatuur

Gip database verhoogd met jaarproductie uit Diagnose en behandeling van apneu in slaapklinieken 2016.

TNS/ApneuVereniging Diagnose en behandeling van apneu in slaapklinieken 2016.

NHG standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen 2014.

NVAB richtlijn Onstructieve slaapapneusyndroom en werk 2012.

Kantar/ApneuVereniging De keten in beeld 2017.

Module 15 Patiëntenvoorlichting

Uitgangsvraag

Ten aanzien van welke aspecten rond OSA zouden patiënten voorgelicht moeten worden?

Subonderdelen:

- informatieverstrekking in de aanloop van de diagnose;
- informatieverstrekking bij de diagnose en de start van de behandeling;
- voorlichting over wat de patiënt zelf kan doen om weer optimaal te functioneren.

Inleiding

Voorlichting van patiënten wordt in deze module breed opgevat. Het kan zowel gaan over de mondelinge voorlichting, zoals die gegeven wordt door de behandelend specialist, als over gedrukte media en digitale informatie op websites. Kan het verstrekken van informatie bijdragen aan de optimalisatie van diagnose en behandeling? Wij lopen hiertoe de verschillende fases na, signaleren knelpunten en formuleren aanbevelingen tot verbetering.

Er zijn verschillende fases bij de informatieverstrekking ieder met een eigen karakter en eigen eisen aan de informatievoorziening:

- diagnoseproces;
- keuze van behandeling;
- wat de patiënt zelf kan doen om weer optimaal te gaan functioneren.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De aanbevelingen zijn mede geformuleerd op basis van de praktijkervaring van de experts in de werkgroep en met inbreng van de ApneuVereniging.

Overwegingen

Informatieverstrekking in de aanloop van de diagnose

Patiënten hebben vaak al jaren ervaring met de symptomen van OSA voor zij naar de slaapkliniek verwezen worden met verdenking OSA. Als bij de diagnose de symptomen benoemd worden als OSA, constateert 66% dat zij waarschijnlijk al langer dan vier jaar aan OSA geleden moeten hebben (waarvan 36% langer dan acht jaar) (TNS/ApneuVereniging, 2017). Er is sprake van *patient delay*: patiënten bagatelliseren de klachten of brengen zij niet in verband met slaapproblemen of slaapapneu. Er is ook sprake van *doctors delay*: veel patiënten lopen zo lang door dat zij er co-morbiditeiten bij ontwikkelen, die vaak eerder herkend en behandeld worden. Er is in de acht jaar voor de diagnose OSA sprake van sterk verhoogde medische consumptie waarbij verschillende artsen en specialisten bezocht worden (Jennum, 2011). Gemiddeld worden de patiënten naar eigen zeggen voor 2,4 aandoeningen behandeld, naast de diagnose OSA. Dit is ook terug te zien in de cijfers voor het ziekenhuisbezoek. In 2013 werd bij 42.000 patiënten OSA gediagnostiseerd. Voor deze patiënten werden in het voorafgaande jaar ruim 104.000 DBC's geopend bij andere specialisten dan betrokken bij de slaapkliniek (Vektis,

2016). Binnen drie maanden na de diagnose OSA was er aanleiding om nog ruim 22.500 DBC's bij andere specialismen te openen.

Door de vaak lange tijd die vooraf gaat aan de diagnose, is er bij patiënten vaak niet onmiddellijk de overtuiging dat de voorgestelde chronische behandeling voor OSA de oplossing vormt voor hun problemen. Om een goede therapietrouw te bereiken, betekent het dat diagnose en behandeling door het slaapcentrum met enige overtuigingskracht gebracht moet worden. Daarbij is aandacht voor co-morbiditeiten, in relatie tot het klachtenpatroon, gewenst.

Diagnose en behandeling van OSA vergen vaak een bezoek aan verschillende specialismen en afdelingen in het ziekenhuis. Dit kan verwarrend zijn voor de patiënt. Bij de eerste intake is goede informatie over de werkwijze van belang om de perceptie en de verwachtingen van de patiënt te sturen. Conform de Wet op de geneeskundige behandelovereenkomst (WGBO) is dit de verantwoordelijkheid van ieder slaapcentrum.

Goede voorlichting in deze fase omvat:

- de globale gang van zaken tijdens het diagnoseproces;
- welke soorten onderzoek verricht worden en met welk doel;
- welke specialismen betrokken worden waarom;
- hoe afspraken worden gemaakt;
- hoe de patiënt zich kan voorbereiden;
- de doorloop- en wachttijden.

Mondelinge voorlichting bij de intake wordt bij voorkeur ondersteund door schriftelijke informatie in een brochure of op een website zodat deze informatie na te lezen is.

Informatievoorziening bij het stellen van de diagnose

Het is gezien de voorgeschiedenis van patiënten belangrijk dat de bekendmaking van de diagnose goed onderbouwd wordt meegedeeld aan de patiënt en dat daarbij een verband wordt gelegd naar eerdere klachten en co-morbiditeiten. Het wordt aanbevolen om de patiënt het begrip proof of concept uit te leggen: er wordt met een behandeling gestart om de diagnose te bevestigen. Het is van belang om bij het stellen van de diagnose de patiënt ook te wijzen op de gevolgen voor de rijgeschiktheid.

Het bespreken van de behandelopties is een beslissend moment in de communicatie met de patiënt (www.apneuvereniging.nl) de voorgestelde behandeling is bijna altijd een belasting voor de patiënt en zal dus geaccepteerd moeten worden als de beste oplossing. Tijdens het consult worden de verschillende behandelopties met hun voor- en nadelen uitgelegd. Tevens wordt aan de patiënt uitgelegd waarom een bepaalde behandeling wordt voorgesteld of worden de keuzemogelijkheden voorgelegd (shared decision making). Hiervoor is een consultkaart in ontwikkeling (een zeer beknopte keuzehulp die is bedoeld om de patiënt te helpen bij het verkrijgen van inzicht in de verschillende behandel mogelijkheden; publicatie in 2018). Twee factoren zijn van belang bij het overbrengen van de boodschap: autoriteit van de medisch specialist en de tijd van de OSA-consulent of slaapapneuverpleegkundige. De specialist stelt met zijn autoriteit als geneeskundige de diagnose en legt de keuze(s) voor de behandeling voor. De OSA-verpleegkundige kan de vragen over het vervolgproces en behandeling beantwoorden.

Omdat er tijdens het gesprek over diagnose en behandeling veel mondelinge informatie wordt overgedragen, nodigen veel slaapcentra de partner uit om bij het gesprek aanwezig te zijn. Daarnaast is het ook goed om deze fase te begeleiden met schriftelijke informatie.

Het in gang zetten van de behandeling is een nieuw traject waarbij verschillende medische en niet-medische (leveranciers) partijen binnen en buiten het slaapcentrum (perifeer werkende tandartsen) een rol kunnen spelen. Voor de patiënt is het belangrijk om te weten wat gaat er gebeuren, waar en door wie en bij wie hij terecht kan voor vragen. Deze informatieverstrekking is de verantwoordelijk van de behandelend arts.

De meest toegepaste behandelingen voor OSA – CPAP, MRA en positietrainer- zijn levenslange therapieën die de rest van het leven voortaan iedere nacht gedurende de hele nacht gevolgd moeten worden. Het risico van het staken van de behandeling door de patiënt kan beperkt worden door intensieve voorlichting en begeleiding. Vooral de eerste zes weken zijn van belang (zie ook de module Therapietrouw). De beste motivatie is een goed werkende therapie en hierbij kan praktische informatie en ondersteuning helpen.

Er moet praktische informatie specifiek voor de voorgeschreven ingreep/behandeling beschikbaar zijn (WGBO).

- Bij de CPAP wordt informatie verstrekt over onder andere de werking van de therapie, het gebruik van de CPAP, de maskerkeuze, het afstellen en opzetten van het masker, het vullen van de bevochtiger, schoonmaakinstructies en eventuele praktische ondersteuning.
- Bij MRA wordt informatie verstrekt over onder andere het inzetten en schoonhouden van de MRA, eventuele bijwerkingen in het begin van de nacht en de ochtend, hoe de afstelling plaatsvindt. Door de Nederlandse Vereniging voor Tandheelkundige Slaapgeneeskunde (NVTG) is een behandelprotocol ontwikkeld dat aandacht besteedt aan deze specifieke aspecten. Het verdient de aanbeveling dat behandelaars dit protocol opvolgen.
- Bij de slaappositietrainer wordt instructie gegeven over het gebruik, de mogelijkheid tot nadere afstelling door de kliniek, ondersteuning bij het gewenningsproces.
- Bij operatieve ingrepen wordt informatie gegeven over onder andere anesthesie, bijwerkingen, gebruik van verbandmiddelen en pijnstillers, en voedselvoorschriften de eerste dagen.

Wat kan de patiënt zelf doen om weer optimaal te functioneren?

Naast de juiste diagnose en de start van een geschikte behandeling, kan de patiënt gewezen worden op leefstijlaanpassingen om een zo groot mogelijk effect op de klachten te sorteren. Overgewicht als oorzaak of gevolg van OSA komt veel voor. Leefstijladvies (meer bewegen, verstandiger eten) kan helpen bij een gezonder leven ter ondersteuning van de behandeling. Verkeerde gewoontes (alcohol om makkelijker in te slapen of veel koffie om overdag wakker te blijven) moeten worden afgeleerd. Ook dienen adviezen te worden gegeven over de slaap-waakhygiëne. Dit vergt gedragsveranderingen, welke niet altijd makkelijk te bereiken zijn. Als ondersteuning voor de patiënt kunnen slaapcentra verwijzen naar een gespecialiseerde afdeling in ziekenhuis, bijvoorbeeld bij overgewicht of psychische klachten. Ook kunnen huisartsen hierin een rol spelen; zij zijn goed toegerust om patiënten te helpen bij gedragsveranderingen. Bovendien wordt zo de

huisarts meer betrokken bij de behandeling van OSA, waardoor de awareness bij huisartsen wordt vergroot. Het magazine voor nieuwe patiënten (de Special) van de ApneuVereniging kan door OSA-verpleegkundigen gebruikt worden om patiënten op weg te helpen. Daarin staan de verschillende co-morbiditeiten, een checklist en een actieplan over wat de patiënt zelf kan doen om weer optimaal te gaan functioneren. Deze kan worden uitgereikt met zo nodig het advies om verder contact op te nemen met huisarts of betreffende specialist.

Als de behandeling na enkele weken niet brengt wat wordt verwacht, slaat bij veel patiënten de twijfel toe. Dit kan invloed hebben op de therapietrouw. Veel slaapklinieken bieden daarom naast consulten in de opstartfase bijeenkomsten voor nieuwe patiënten al dan niet in samenwerking met de ApneuVereniging. Daarbij krijgt niet alleen het medisch technische aspect de aandacht maar ook de beleving. Door de inbreng van het patiëntenperspectief wordt de impact van onbehandelde OSA en de resultaten van behandeling op een herkenbare manier duidelijk. Dit bevordert het vertrouwen in de therapie.

Is er een rol voor slaapcentra in de pre-diagnostische fase?

Hoewel slaapapneu de laatste jaren geregeld aandacht krijgt in de pers blijft, gezien de onderdiagnose, goede publieksvoorlichting geboden om mensen bewust te maken van de gevaren van OSA. Gedetailleerde uitwerking hiervan valt buiten het bestek van een medische richtlijn. Slaapcentra kunnen een bijdrage leveren en blijken dat in de praktijk ook te doen, door het geven van lokale/regionale voorlichtingsbijeenkomsten.

Bijzondere aandacht verdienen verwijzers zoals de huisartsen. Het blijkt dat zij niet altijd bekend zijn met de aanwezigheid van slaapcentra en slaappoli's in hun regio en hun werkwijze. Sommige slaapcentra organiseren nascholing- en voorlichtingsbijeenkomsten voor deze doelgroep om zowel de bekendheid met OSA te vergroten als om hun rol bij diagnose en behandeling te verduidelijken. De website van zorginstellingen kan hiertoe ook een bijdrage leveren.

Ook andere mogelijke verwijzers zoals cardiologen, psychologen, psychiaters, tandartsen en oogartsen zijn niet altijd voldoende bekend met OSA en de activiteiten van de slaapcentra. Een aantal slaapklinieken onderhoudt daartoe intensieve structurele contacten met relevante specialismen binnen het ziekenhuis en daarbuiten.

Aanbevelingen

Zorg voor goede informatieverstrekking over de symptomen van OSA en de mogelijke samenhang met comorbiditeiten, zowel op papier als in de persoonlijke contacten met de patiënt.

Zorg voor informatie over aanpak en werkwijze van het slaapcentrum bij de start van het diagnoseproces ten behoeve van verwachtingspatroon en vertrouwen van de patiënt.

Het moment waarop de diagnose OSA bekend wordt gemaakt, is een sleutelmoment in de communicatie. Aanbevolen wordt hier voldoende tijd van specialist en OSA-consulent voor in te ruimen.

Het is raadzaam dat bij het gesprek over diagnose en behandeling een partner of naaste aanwezig is.

Bespreek het begrip *proof of concept* met de patiënt (zie de module over het concept OSA).

Er moet algemene informatie beschikbaar zijn over de verschillende behandelopties en specifieke informatie waarom een bepaalde behandeling wordt aanbevolen.

Het wordt aanbevolen om mondelinge communicatie te ondersteunen met schriftelijke communicatie (consultkaart, brochure, website).

Maak aan de patiënt duidelijk wie het aanspreekpunt is.

Zorg met name de eerste zes weken voor uitgebreide voorlichting en ondersteuning en de mogelijkheid vragen te stellen. Dat bevordert de therapietrouw en voorkomt voortijdig stoppen.

Schenk aandacht aan leefstijladviezen, inclusief slaap-waakhygiëne, zowel tijdens de start van de behandeling als tijdens de periodieke controles.

Overweeg groepsbijeenkomsten te organiseren voor patiënten.

Attendeer de patiënt op de acties die hij zelf moet ondernemen om tot een optimale gezondheid te komen. Daarbij horen leefstijladvies en afstemming van eventuele comorbiditeit bij huisarts en/of specialist.

Literatuur

De site www.apneuvereniging.nl kreeg in 2016 dagelijks gemiddeld 1650 bezoekers. Vragen rond diagnose en de voorgestelde behandeling vormen het leeuwendeel ook op ApneuForum en Facebook.

Jennum P. Health, social and economical consequences of sleep disordered breathing. Thorax. 2011.

Onbekend. Screeningsonderzoek Berenschot/Zinnige Zorg. 2016.

TNS/ApneuVereniging. De keten in beeld. 2017.