

Appendix A

**Samenvatting, discussie en
toekomstperspectieven**

Samenvatting, discussie en toekomstperspectieven

Continuous positive airway pressure (CPAP) is de eerste keus bij de huidige behandeling van patiënten met matige tot ernstige obstructieve slaap apneu syndroom (OSAS). Het is niet invasief en kan, indien correct toegepast, de kwaliteit van leven significant verbeteren en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit verminderen.^{1,2,3} Het apparaat is echter onhandig en therapietrouw is slechts matig.^{4,5} Patiënten die CPAP om verscheidene redenen niet kunnen verdragen lijden nog steeds aan een ernstige aandoening en behandeling is nog steeds noodzakelijk. Een van de aantrekkelijke kanten van het werken als onderzoeker op het gebied van OSA is dat er op dit moment zoveel nieuwe ontwikkelingen gaande zijn binnen zowel de diagnostiek als de behandeling van OSAS. Binnen de diagnostiek neemt de rol van drug induced sedated endoscopy (DISE) een vlucht; bij behandeling worden alternatieven voor CPAP zoals chirurgie, positional therapy, oral device therapy en gecombineerde “multimodality” behandeling steeds belangrijker. Deze thesis richt zich op verscheidene aspecten van alternatieve therapieën voor OSAS, deels gebaseerd op bevindingen van DISE. Nieuwe ontwikkelingen zoals DISE, positional therapy en upper airway stimulation (UAS) worden samengebracht. De behandeling van OSAS drijft langzaam weg van gelijke CPAP therapie voor iedereen richting persoonlijk aangepaste behandeling: “treatment diversification”.

Een reden voor het stoppen of weigeren van CPAP door patiënten is nasale verstopping. Nasale verstopping, rhinorrhea en niezen zijn sommige van de meest voorkomende bijwerkingen van nasale CPAP therapie voor OSAS die direct invloed hebben op therapietrouw.⁶ Daarom zouden interventies die deze bijwerkingen verminderen kunnen leiden tot verbeterde therapietrouw en daarmee tot een betere kwaliteit van leven. Verwarmde bevochtiging en plaatselijke nasale steroïdensprays worden veelvuldig voorgeschreven om nasale klachten te behandelen. Chirurgische reductie van de neusschelpen is ook een optie. Over het algemeen worden de meeste operaties aan de onderste neusschelpen onder narcose verricht en meestal worden nasale tampons voor enkele dagen voorgeschreven. De combinatie van narcose en nasale tampons dient bij voorkeur te worden vermeden bij patiënten met OSAS. Een minimum invasieve, poliklinische ingreep waarbij geen tampons nodig zijn en met effecten op de lange termijn zou de voorkeur hebben. In **Hoofdstuk 2** van deze thesis wordt aangetoond dat radio frequency induced thermotherapy

(RFITT) onder lokale anesthesie een waardevolle, minimum invasieve, patiëntvriendelijke en goed verdragen behandeling is bij patiënten met verkleinde nasale doorgang ten gevolge van hypertrofie van de onderste neusschelpen. De resultaten die in dit hoofdstuk worden gepresenteerd zijn van patiënten die de behandeling hebben ondergaan en zelf-gerapporteerde effecten van de behandeling op de lange termijn en de ervaring van RFITT werden getoetst door middel van een vragenlijst. Er was sprake van een significante afname van het gebruik van nasale spray en de meerderheid van de ondervraagde patiënten rapporteerden positieve effecten van de RFITT overdag op de lange termijn. RFITT zou dus een alternatieve behandeloptie kunnen zijn voor patiënten die CPAP niet kunnen verdragen ten gevolge van vergrote onderste neusschelpen. Op het moment van schrijven loopt er een studie in het Sint Lucas Andreas Ziekenhuis in Amsterdam en de Universiteit van Antwerpen om te onderzoeken of RFITT inderdaad therapietrouw zou kunnen verhogen bij patiënten die CPAP niet verdragen.

Een andere alternatieve niet-invasieve behandeling is positional therapy. Dankzij innovatieve nieuwe apparaten heeft positional therapy de afgelopen jaren aan populariteit gewonnen. Een studie heeft aangetoond dat positional therapy even effectief is als CPAP om de AHI van patiënten met milde tot matige positional OSA te normaliseren, met vergelijkbare effecten op de slaapkwaliteit en nachtelijke oxygenatie.⁷ Recent onderzoek heeft aangetoond dat de effecten bij positional therapy met de sleep position trainer op de lange termijn positief zijn. Bovendien heeft de studie aangetoond dat de therapietrouw en mate van regelmatig gebruik relatief goed waren.⁸ Ten gevolge van deze positieve resultaten is deze therapie aan een opmars begonnen en is het aantal patiënten dat positional therapy gebruikt toegenomen. Wanneer positional therapy wordt overwogen als (deel van) een behandeling van OSA, ligt het voor de hand DISE (welke voornamelijk in rugligging wordt toegepast) ook in de andere slaaphoudingen toe te passen. In **Hoofdstuk 3** wordt een literatuurstudie naar DISE omschreven. In **Hoofdstuk 4** onderzoeken we de invloed van verschillende posities van het hoofd tijdens DISE bij patiënten met OSA en POSA. Na een consecutive prospective studie toonden de resultaten dat er geen verschil was tussen de collaps van de bovenste luchtweg bij rotatie van het hoofd naar links of rechts. Rotatie van het hoofd levert een significante verbetering op van collaps van de bovenste luchtweg tijdens DISE in rugligging. Deze verbetering van de doorgankelijkheid van de bovenste luchtweg is uitgesprokener bij patiënten met POSA. Het idee dat rotatie van het hoofd voldoende zou zijn in tegenstelling tot zijligging wordt verder verkend in **Hoofdstuk 5**. De uitkomsten van DISE in rugligging met rotatie met het hoofd werden vergeleken met de uitkomsten van DISE

uitgevoerd met het hoofd en de romp in zijligging. De resultaten toonden aan dat rotatie van het hoofd in rugligging en het hoofd en de romp in zijligging vergelijkbare locaties, ernst en patronen van collaps van de bovenste luchtweg in beeld brengen, met als uitzondering collaps op het niveau van het velum. Daar is de ernst van antero-posterieure collaps minder ernstig bij rotatie van het hoofd dan bij het hoofd en de romp in zijligging.

De uitkomst van deze studies hebben belangrijke gevolgen voor de uitvoering van DISE. In het algemeen wordt DISE uitgevoerd in rugligging. De gebruikelijke aanname was dat de obstructie in deze positie vaak ernstiger is en dat daarmee deze positie het meest geschikt is voor evaluatie. DISE wordt uitgevoerd en bij indicatie herhaald met een handeling waarbij de onderkaak naar voren wordt gebracht, omdat deze beweging tot op zekere hoogte het effect van een oral device voorspelt. DISE wordt dus vaak tweemaal uitgevoerd: eerst spontaan en daarna herhaald met een handeling als de “chin lift”, “jaw thrust”, “mouth closure” or “simulation bite”.⁹ Wanneer positional therapy wordt overwogen als deel van de behandeling zou men DISE in linker en rechter zijligging en met het hoofd naar links en naar rechts gedraaid moeten toevoegen; vijf posities waarin de passieve handelingen ook zouden moeten worden uitgevoerd. De resultaten die in deze thesis worden gepresenteerd scheppen mogelijkheden om DISE op een specifiekere manier uit te voeren. Slechts één zijligging is voldoende en enkel het draaien van het hoofd is bijna gelijk aan het draaien van zowel hoofd als romp.

Verdere innovatieve opties in de behandeling van positional sleep apneu kunnen in de toekomst worden onderzocht. Een alternatieve optie zou bijvoorbeeld plaatsing van het apparaat op het hoofd van de patiënt zijn in tegenstelling tot op de rug. Terwijl de patiënt slaapt zou het apparaat subtiel kunnen trillen om de patiënt zijn of haar hoofd te laten draaien, waarbij de luchtweg zich opent. De studie toonde ook aan dat het openen van de luchtweg vergelijkbaar is bij het draaien van het hoofd naar links of naar rechts, wat het vereenvoudigt. Zodra het hoofd is gedraaid zou het apparaat uitschakelen. De beste manier om te demonstreren of dit effect de AHI tijdens slaap zou verminderen zou zijn om positie-sensoren op het hoofd van de patiënt te plaatsen tijdens een PSG. Van Kesteren et al. heeft een dergelijke studie uitgevoerd waarbij patiënten nachtelijke polysomnografie ondergingen met twee positie-sensoren: één op de romp en één midden op het voorhoofd. Van de 300 proefpersonen werden er 241 gediagnostiseerd met OSA, gebaseerd op een AHI > 5. Van deze patiënten konden 199 worden geanalyseerd als hebbende positieafhankelijke OSA op basis van hoofd en romp positie-sensoren (de AHI in

rugligging was tweemaal zo hoog als de AHI in een andere positie): 41.2% van de casus waren niet positieafhankelijk, 52.3% waren op basis van de sensor op de romp afhankelijk van rugligging, 6.5% waren enkel op basis van de sensor op het hoofd afhankelijk van rugligging. Bij 46.2% van de groep met afhankelijkheid van de rugligging op basis van de romp had de positie van het hoofd aanzienlijke invloed op de AHI (AHI was > 5 meer wanneer het hoofd ook in rugligging was vergeleken met wanneer het hoofd naar de zijkant was gedraaid). De resultaten van deze studie bevestigen onze hypothese dat het voorkomen van OSA mogelijk ook afhankelijk is van de positie van het hoofd. Daarom zouden bij patiënten met een verdenking op positieafhankelijke OSA slaapopnames met dubbele positiesensoren op zowel de romp als het hoofd moeten worden overwogen.¹⁰

Hoewel positional therapy een veelbelovende toekomst heeft met veel mogelijkheden, komen niet alle patiënten in aanmerking voor deze behandeling. De meeste patiënten met POSA hebben milde tot matige OSAS, terwijl de meeste patiënten met ernstige OSA niet positioneel zijn; hun AHI is in alle slaaphoudingen hoog. Patiënten met milde, matige of ernstige OSA die CPAP niet kunnen verdragen hebben ook behandeling nodig. De meeste van dergelijke patiënten met ernstige OSAS kunnen niet behandeld worden met een oral device. Circa 33% van de patiënten hebben sowieso een contra-indicatie voor behandeling met een oral device. Een toenemend aantal patiënten kiest voor ingrepen aan de bovenste luchtweg.

Standaard chirurgische technieken kunnen vele nadelen hebben, met vaak hoogstens matige resultaten en verscheidene onvoorspelbare resultaten, onsuccesvolle ingrepen, morbiditeit en bijwerkingen. Ondanks verbeteringen in de selectie van patiënten en nieuwere persoonlijk aangepaste chirurgische technieken zijn deze problemen nog steeds aanwezig. De resultaten van operaties aan de bovenste luchtweg bij OSAS die in de wetenschappelijke literatuur gerapporteerd worden zijn om die reden niet consistent.^{11,12} Het is daarom lastig als arts advies te geven aan individuele patiënten over de kans op succes van chirurgische uitkomsten. In **Hoofdstuk 6** onderzoeken we of DISE gebruikt kan worden om een hogere kans op effect van operaties aan de bovenste luchtweg te voorspellen. De belangrijkste bevinding van deze studie was dat volledige of gedeeltelijke, antero-posterieure collaps bij het velum en van partiële, antero-posterieure collaps bij de tongbasis en epiglottis meer voorkwamen bij patiënten die goed reageerden op chirurgische ingrepen aan de bovenste luchtweg voor OSA dan bij patiënten die niet goed reageerden; volledige of gedeeltelijke, cirkelvormige collaps bij het velum en

volledige, antero-posterieure collaps bij de tongbasis of epiglottis kwamen daarentegen meer voor bij patiënten die niet goed reageerden op chirurgische ingrepen aan de bovenste luchtweg dan bij patiënten die wel goed reageerden. Daarnaast waren van de baseline klinische en polysomnografische variabelen en bevindingen bij DISE alleen de aanwezigheid van volledige, cirkelvormige collaps bij het velum en van volledige, antero-posterieure collaps bij de tongbasis onafhankelijk geassocieerd met onsuccesvolle chirurgische ingrepen aan de bovenste luchtweg bij patiënten met OSA. Men kan concluderen dat bij patiënten die op zoek zijn naar chirurgie als alternatieve behandeling het belangrijk is de bovenste luchtweg van tevoren te evalueren door gebruik te maken van DISE om te zien of de patiënt een geschikte kandidaat is en de kans op succes te vergroten.

Voor patiënten die CPAP niet verdragen en niet goed reageren op chirurgische ingrepen aan de bovenste luchtweg is stimulatie van de nervus hypoglossus nog een alternatief. Het nadeel van chirurgische ingrepen aan de bovenste luchtweg is dat ze meestal pijnlijk en irreversibel zijn en niet kunnen worden bijgesteld, wat mogelijk de reden is dat er weinig effect is op de lange termijn. "Upper airway nerve stimulation" lost deze problemen op. In tegenstelling tot andere chirurgische technieken wordt er bij upper airway nerve stimulation geen weefsel verwijderd, versterkt of verplaatst. De techniek werkt samen met de fysiologie van de patiënt. Een recente uncontrolled multicenter cohort studie met 126 participanten toonde aan dat UAS tot significante verbeteringen in objectieve en subjectieve maten van de ernst van obstructieve slaap apneu leidde bij geselecteerde patiënten.¹³ Bovendien is er recente een andere randomized controlled therapy withdrawal studie uitgevoerd om de effecten van UAS op de korte en lange termijn te bestuderen, inclusief objectieve en subjectieve klinische uitkomstmaten. De studie toonde aan dat het staken van therapeutische UAS resulteert in een verergering van zowel objectieve als subjectieve maten van slapen en ademen, terwijl opnieuw starten duurzaam effect oplevert bij 18 en 24 maanden. Afname van de ernst van obstructieve slaap apneu en verbetering van de kwaliteit van leven werden direct toegeschreven aan de effecten van de elektrische stimulatie van de nervus hypoglossus.¹⁴ Hoewel deze therapie zich slechts op de nervus hypoglossus richt, evalueert **Hoofdstuk 7** de effecten van stimulatie op retropalataire en retrolinguale afmetingen tijdens DISE. Patiënten met een geïmplanteerde stimulator ondergingen nasale video-endoscopie terwijl ze wakker waren en/of gedurende DISE in rugligging. De oppervlakte bij doorsnede, antero-posterieure en laterale afmetingen van de retropalataire en retrolinguale gebieden werden bij baseline en stimulatie gemeten. Deze vernieuwende wijze van meten tijdens DISE is een objectievere

methode dan sommige andere methodes die momenteel in gebruik zijn. Verder onderzoek is nodig om te zien of deze manier om DISE te scoren reproduceerbaar is. UAS vergroot zowel het retropalataire en retrolinguale gebied. Deze vergroting op meerdere niveaus verklaart mogelijk de afname van de apneu-hypopnea index bij geselecteerde patiënten die deze therapie ontvangen. Het onderzoek rondom deze nieuwe therapie wordt vervolgd met verschillende amplitudes bij stimulatie van de nervus hypoglossus en verschillende inclusiecriteria (bijvoorbeeld het opereren van patiënten met hogere AHIs). De verwachting is dat verzekeraars de kosten van deze therapie binnenkort zullen vergoeden bij zorgvuldig geselecteerde patiënten.

Deze thesis illustreert de rol en belangrijke toepassingen van DISE bij alternatieve therapieën voor OSAS. Het heeft de kennis op de gebieden van de pathofysiologie, diagnostiek, objectieve maten en voorspelbaarheid van de uitkomst van behandeling bij alternatieve behandelingen voor OSA vergroot. Bovendien heeft het een tipje van de sluier opgelicht over het enorme potentieel van stimulatie van de nervus hypoglossus als toekomstige behandeloptie. Ten gevolge van de problemen op vele niveaus is het mogelijk dat veel patiënten met OSAS een combinatie van de bovengenoemde behandelingen zullen benutten.

