

SAMENVATTING (Nederlands)

In Nederland (en ook wereldwijd) is een forse toename in de prevalentie van obstructief slaapapneu (OSA) waarneembaar, wat een grote impact heeft op nationale én internationale zorgstelsels. Zorginstanties en zorgverleners zoeken naar de adequate wijze om met deze relatief nieuwe patiëntenstroom te verwerken en er is een hoge noodzaak voor vernieuwde inzichten in de verschillende (behandel)strategieën voor deze patiënten. Om tot een consensus te komen over een juiste behandelindicatie tussen de verschillende zorgverleners, zoals longartsen, KNO-artsen, neurologen en tandheelkundige slaapspecialisten, kan men niet alleen de effectiviteit van de verschillende behandelmodaliteiten beschouwen, maar is ook meer duidelijkheid noodzakelijk over de (lange termijn) therapietrouw, kwaliteit van leven en patiëntspecifieke factoren die hierop van invloed zijn. Het ontbreken van een goede behandelplanning voor patiënten met OSA is de focus van dit proefschrift, waarbij specifiek wordt gekeken naar het mandibulair repositie apparaat (MRA), de slaap positie trainer (SPT) in deel I en de bimaxillaire osteotomie (MMA) in deel II.

Deel I

Gestandaardiseerd stapsgewijs titratieprotocol

De behandeling met een mandibulair repositie apparaat (MRA) is een van de meest toegepaste behandelmodaliteiten voor OSA, in het bijzonder bij lichte tot matige OSA. Echter een gestandaardiseerde methode (titratie) voor het instellen van de MRA in de optimale voorwaartse positie van de onderkaak bij een specifieke patiënt is op dit moment niet beschikbaar. In **hoofdstuk 2** wordt een nieuw gestandaardiseerd en stapsgewijs titratieprotocol beschouwd op verschillende klinische aspecten bij patiënten met positieafhankelijke obstructieve slaapapneu (POSA; de apneu hypopneu index (AHI) is in rugligging minstens tweemaal zo hoog als in niet-rugligging). Het wetenschappelijk artikel wat de basis vormt voor dit hoofdstuk, is het eerste artikel dat een gestandaardiseerde manier voor MRA-titratie presenteert met als doel 1) maximaal therapeutisch effect op subjectieve en objectieve parameters; 2) resulteert in maximaal comfort en effect op eventuele bijwerkingen op de korte- en lange termijn; en 3) leidt tot de hoogst haalbare therapietrouw. Deze studie is een subonderdeel van een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek waarin de MRA werd vergeleken met de SPT voor patiënten met lichte en matige OSA (**hoofdstuk 3 en 4**). De MRA werd individueel ingesteld en de voorwaartse verplaatsing werd bepaald met behulp van een gestandaardiseerd *stapsgewijs* titratieprotocol. Er wordt aangetoond in deze studie dat dit titratieprotocol een goed effect heeft op de objectieve polysomnografische parameters, zoals de AHI en de desaturatie-index (ODI). Alhoewel alle patiënten die gestart waren met MRA-therapie de eerste drie maanden voltooiden, beëindigden zes patiënten (17%) de MRA-therapie vanwege de bijwerkingen (ernstig ongemak in het dragen van

de MRA) en/of onvoldoende resultaten op de hoofdklacht. Deze uitkomsten zijn in lijn met de in de literatuur beschikbare resultaten. De therapietrouw van de patiënten op deze behandelmethode was zeer goed. Het titratieprotocol was geen onderdeel van de opzet en de initiële onderzoeksvragen van deze gerandomiseerde studie en derhalve ontbreekt een controlegroep voor deze methode. Het artikel toont derhalve eerder het idee van een *proof of concept* dan dat het een analyse is van de graad van effectiviteit afgezet tegen de “standaardbehandeling”. Dit titratieprotocol voor de MRA-therapie wordt aanbevolen in toekomstige onderzoeksprojecten, zodat deze beter met elkaar te vergelijken zijn en ook wordt aanbevolen om dit protocol te gebruiken in de dagelijkse praktijk vanwege zijn praktische toepasbaarheid.

Slaap positie trainer versus mandibulair repositie apparaat

Hoofdstuk 3 en 4 vormen samen een beschrijving van een prospectief gerandomiseerd gecontroleerde studie naar de effecten van een nieuw ontwikkelde behandelmodaliteit, namelijk de SPT in vergelijking met de MRA op effectiviteit, bijwerkingen en therapietrouw op korte en lange termijn. Reeds zeer lange tijd wordt gezocht naar een adequate wijze om rugligging in de slaap te voorkomen. Recent is een apparaat ontwikkeld om de rugligging in slaap te corrigeren met behulp van een stimulus. Het apparaat vibreert zodra deze een rugligging detecteert om zodanig direct de lichaamspositie te doen veranderen en het meet tevens objectief de therapietrouw. Eerdere cohortstudies tonen een goed effect in het verminderen van de AHI en het percentage rugligging in de totale slaap, daarbij blijkt de therapietrouw hoog ook na 6 maanden. Deze nieuwe generatie van positietherapie is beduidend superieur in effectiviteit en therapietrouw in vergelijking met de ouderwetse methode, samengevat onder de parapluterm “tennisbal-techniek”. **Hoofdstuk 3** toont de eerste drie maanden resultaten van deze studie: beide behandelingen zijn even effectief in het verlagen van de AHI en de therapietrouw blijkt excellent in beide groepen. De bijwerkingen van beide behandelingen resulteren niet in een vroegtijdig staken van de therapie en blijken gelijk verdeeld. Het enige verschil werd gevonden in de uitkomst van de ziekte-specifieke kwaliteit van leven vragenlijst, de Epworth Sleepiness Scale (ESS). Het resultaat van de ESS toonde dat de patiënten met MRA een grotere daling in de ESS-score rapporteerden dan de patiënten met een SPT. Het is echter de vraag of dit significante verschil van klinische waarde is, aangezien in beide groepen bij start van de studie sprake was van een score van minder dan 10. Een ESS-score is afwijkend als sprake is van een score hoger dan 10, waarbij in dat geval wordt gesproken over een klinisch relevante overmatige slaperigheid overdag.

De stabiliteit van de behandeling op langere termijn van de SPT in vergelijking met de MRA wordt verkend in het volgende hoofdstuk; de resultaten van de eerdergenoemde prospectieve studie worden beschreven in **hoofdstuk 4**. Beide behandelmodaliteiten tonen goede stabiele uitkomsten op objectieve parameters (polysomnografie) en de therapietrouw blijft excellent ook na 12 maanden. Het aantal patiënten dat vroegtijdig staakt met de behandeling blijkt van belang in dit onderzoek. Bij de start van de studie

blijkt het aantal drop-outs (vroegtijdig staken van behandeling) het grootste te zijn in de MRA-groep (zijn dus nooit gestart met therapie) vanwege onvoldoende sanering van het gebit. Daarnaast was het aantal drop-outs in de SPT-groep groter omdat zij nog persisterend snurken in zijligging ervaarden, en snurken is vaak de hoofdklacht van de patiënt. Het resultaat van deze studie toont derhalve niet alleen de waarde van effectiviteit van behandeling, maar ook van voor- en nadelen van therapie en de bijwerkingen van de therapie. Deze kennis is essentieel voor zorgverleners voor het bepalen van patiëntselectie, de juiste individuele therapie en het begeleiden van het beloop na start behandeling zodat een maximale therapie-uitkomst en therapietrouw kan worden behaald. De klinische relevantie van deze studie blijkt uit het feit dat de SPT als behandeling is opgenomen in het basispakket van de verzekerde zorg in Nederland, mede op basis van onze uitkomsten.

Deel II

Maxillomandibular advancement chirurgie

De bimaxillaire osteotomie wordt reeds gedurende vele jaren verricht bij patiënten met faciale dysgnathie. Meer recent is echter de ontwikkeling dat de bimaxillaire osteotomie kan worden toegepast bij patiënten met OSA, waarbij de dezelfde chirurgische ingreep dan een maxillomandibular advancement (MMA) wordt genoemd. De chirurgische ingreep is technisch hetzelfde als bij patiënten met dysgnathie, echter de verplaatsingen van de kaken zijn niet gebaseerd op het corrigeren van de dysgnathie, maar het openen van de bovenste luchtweg geldt als belangrijkste onderdeel van de planning. De MMA wordt beschouwd als een van de meest effectieve (en permanente) methodes voor het behandelen van patiënten met OSA, zowel op objectieve uitkomstmaten (polysomnografie) als subjectieve parameters. Echter, vermoedelijk vanwege het ingrijpende karakter van de behandeling zijn relatief weinig prospectief gerandomiseerde studies (n=1) beschikbaar over dit onderwerp, echter wel cohortstudies. De enige prospectieve studie vergelijkt de MMA met patiënten die behandeld worden met Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), wat wordt beschouwd als de gouden standaard voor behandeling. De studie toonde dat een MMA gelijk is aan de CPAP in effectiviteit, het verlagen van de AHI. Echter CPAP heeft een matige lange termijn therapietrouw, terwijl de MMA een permanent continu effect heeft. In **Hoofdstuk 5** wordt de MMA-procedure onderzocht 1) op de verschillende variabelen die van invloed kunnen zijn op een succesvolle chirurgische ingreep en 2) om het ingrijpende karakter van de chirurgische ingreep beter in kaart te brengen. Er is onderscheid gemaakt in de mate van chirurgisch succes of falen met behulp van de meest gebruikte criteria in de literatuur (de criteria volgens Sher et al 1996), namelijk een daling in AHI van meer dan 50% én onder de 20. De resultaten tonen aan dat een hogere leeftijd (>53 jaar) en grotere nekomtrek (>43 cm) als mogelijk bepalende factoren kunnen worden gezien voor een chirurgisch falen van de MMA. Daarnaast blijkt dat patiënten na MMA regelmatig een tweede chirurgische ingreep ondergaan, meestal om

osteosynthesemateriaal (platen en schroeven) te verwijderen vanwege klachten hieraan. Het belangrijkste neveneffect van de MMA ingreep is neurosensorische verstoringen van de nervus alveolaris inferior, consistent in vergelijking met de bimaxillaire osteotomie (voor dysgnathie). Echter dit neveneffect lijkt bij MMA vaker voor te komen, waarschijnlijk vanwege de specifieke karakteristieken, zoals hogere leeftijd, meer co-morbiditeit en grotere verplaatsingen van de boven- en onderkaak. De MMA ingreep wordt beschouwd als meer complex dan standaard orthognathische chirurgie en de neveneffecten en complicaties lijken in grotere mate afhankelijk van de ervaring en kunde van de chirurg.

Naast de hoge effectiviteit en de eventuele complicaties, is meer inzicht gewenst in de subjectieve uitkomsten na de MMA. Zorgverleners en patiënten hebben begrijpelijkerwijze grote interesse in de verandering van de esthetiek van het gezicht, vanwege de grote verplaatsingen in de aangezichtsbeenderen. Dit en andere subjectieve uitkomsten zoals ziekte-specifieke vragenlijsten worden besproken in **Hoofdstuk 6**, waarbij wederom onderscheid wordt gemaakt in patiënten met een chirurgisch succes of falen (AHI-daling van meer dan 50% én onder de 20). Uitkomsten tonen aan dat de patiënten behandeld met MMA minder klachten ervaren van overmatige slaperigheid overdag (Epworth Sleepiness Scale; ESS), en een significante daling in snurken. Tevens was er geen significant verschil in hoe de patiënten de verandering van hun gezicht waardeerden voor en na de ingreep. Echter, als de patiënt een onvoldoende daling van de AHI had (= chirurgisch falen), werden de veranderingen van het gezicht als meer negatief ervaren in vergelijking met de patiënten die wel succesvol werden geopereerd.

Klinische aanbevelingen en toekomstperspectieven

Zorgverleners kunnen op basis van de uitkomsten van dit proefschrift; zowel op effectiviteit, neveneffecten, bijwerkingen en subjectieve ervaringen van de patiënten, een meer patiënt-specifieke behandeling kiezen voor de patiënten met OSA. De pathofysiologie van OSA is multifactorieel en derhalve kunnen de oorzaken en de gevolgen op individueel niveau zeer verschillend zijn. Dit proefschrift richt zich specifiek op de anatomische factoren die bovenste luchtwegobstructies kunnen veroorzaken, maar niet-anatomische oorzaken kunnen wel degelijk ook van invloed zijn en vallen buiten de beschouwing van dit proefschrift. Voorbeelden hiervan zijn beperking in de aansturing van de faryngeale dilatatoren tijdens de slaap, verhoogde neiging van luchtwegvernauwing (lage drempelwaarde voor een respiratoire *arousal*) en instabiliteit in de ademhalingscontrole (*high loop gain*). Meer onderscheid zou gemaakt moeten worden in de verschillende fenotypes (anatomische en niet-anatomische factoren) van een patiënt voor een ultieme patiënt-specifieke behandeling.

Vanwege de grote mate van patiënt-specifieke factoren, en vervolgens ook de grote verscheidenheid in behandeltechnieken voor patiënten met OSA, lijkt het vaak lastig

(of onmogelijk) om dit voor een zorgverlener alleen te analyseren en toe te passen bij elke individuele patiënt. Dit onderstreept het belang van een multidisciplinaire strategie in de diagnostiek en behandeling van OSA, waarbij het op dit moment (nog steeds) ontbreekt aan een goed raamwerk voor behandeling in nationale en internationale richtlijnen. Toekomstig onderzoek zou bij voorkeur enerzijds meer inzicht moeten geven in fenotypering van de OSA-patiënt aan de ene kant. Aan de andere kant is ook meer inzicht nodig niet enkel in de effectiviteit van de verschillende behandelingen, maar vooral ook de neveneffecten, bijwerkingen en therapietrouw, bijvoorbeeld een prospectief gerandomiseerde studie naar de MMA ingreep in vergelijking met de faryngeale (multilevel) chirurgie of nervus hypoglossus stimulatie.

Intensieve samenwerking tussen de verschillende zorgverleners is cruciaal voor een succesvolle, strategische aanpak van de patiënten met OSA in de zorginstellingen. Uiteindelijk zal deze samenwerking leiden tot een verbetering van het welbevinden van de individuele patiënt en de gezondheidszorg in zijn geheel.