

Chapter 8.2

Samenvatting

Het obstructief-slaap-apnoe-hypopnoe-syndroom (OSAHS) is een veel voorkomende slaapafhankelijke ademhalingsstoornis die wordt gekenmerkt door intensief snurken en obstructie van de bovenste luchtweg tijdens de slaap. De luchtwegobstructie resulteert in een reductie (hypopnoe) of complete onderbreking (apnoe) van de ademhaling en, daarmee samenhangend, een zuurstofsaturatiedaling van het bloed. De ernst van OSAHS wordt uitgedrukt in de zogenaamde “apnoe-hypopnoe index” (AHI), gedefinieerd als het gemiddelde aantal apnoes en/of hypopnoes per uur slaap. Het hervatten van de ademhaling gaat veelal gepaard met kortstondige ontwaakreacties (“arousals”) die cumulatief resulteren in een gefragmenteerde slaap en een afname van REM-slaap en diepe non-REM-slaap. Deze kwalitatief inefficiënte slaap heeft tot gevolg, dat de patiënten overdag vaak last hebben van overmatige slaperigheid. Het cognitief functioneren en de kwaliteit van leven kan hierdoor verminderen en er bestaat een verhoogde kans op onder andere verkeersgerelateerde ongevallen. Door een toename van de belasting van het hart en activiteit van het sympathische zenuwstelsel tijdens de slaap bestaat er bovendien een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen zoals ischemisch hartlijden, hartfalen en beroerte. Mede vanwege het relatief frequent voorkomen (2 tot 4%) en de (soms ernstige) neurocognitieve- en cardiovasculaire gevolgen van OSAHS is er in toenemende mate belangstelling voor deze aandoening.

Voor de behandeling van OSAHS staat de clinicus een aantal conservatieve, non-invasieve en chirurgische behandelmodaliteiten ter beschikking. Conservatieve maatregelen en de correctie van behandelbare passagestoornissen in de bovenste luchtweg gelden hierbij als behandelingen van eerste keuze. Indien deze maatregelen niet effectief of van toepassing zijn, geniet behandeling met continue positieve luchtwegdruk (Eng.; continuous positive airway pressure [CPAP]) bij matige tot ernstige vormen van OSAHS veelal de voorkeur. CPAP werkt door middel van een instelbare continue positieve luchtdruk die doorgaans via een neusmasker wordt toegediend. Door het omvangrijke en belastende karakter van deze behandeling kan de effectiviteit van CPAP echter worden verminderd door matige acceptatie en therapietrouw. Verscheidene chirurgische interventies zijn succesvol gebleken bij de behandeling van OSAHS. Globaal kunnen deze worden onderverdeeld in ingrepen die de weke-delen-anatomie van de bovenste luchtweg corrigeren (*bijv.*, uvulopalatofaryngoplastiek [UPPP]) en ingrepen die een verbeterde doorgankelijkheid van de bovenste luchtweg beogen door de morfologie van het aangezichtskelet aan te passen (*bijv.*, maxillomandibulaire osteotomie). Chirurgische interventies worden voornamelijk alleen overwogen indien niet-chirurgische behandelingen niet succesvol zijn. Behandeling van OSAHS met specifieke medicamenten is in de regel alleen als aanvulling in specifieke gevallen geïndiceerd. In het afgelopen decennium is de toepassing van zogenaamde “oral

appliances” in toenemende mate in de belangstelling komen te staan. Door het verplaatsen van de onderkaak, de tong en faryngeale structuren kunnen deze intraorale apparaten de luchtwegdoorgankelijkheid tijdens de slaap beïnvloeden. Hoewel meerdere typen intraorale apparaten worden onderscheiden, wordt het mandibulaire repositie-apparaat (MRA) verreweg het meest toegepast. Dit apparaat fixeert de onderkaak, door middel van een aan het gebit verankerde beugel, in een voorwaartse stand. Ondanks de positieve effecten van deze tandheelkundige behandelmodaliteit is, vooral door de gebrekkige methodologie van de meeste klinische studies, de precieze indicatie voor behandeling met intraorale apparaten bij OSAHS nog onbekend. Hierdoor worden intraorale apparaten overwegend als secundaire behandeling toegepast bij patiënten die de CPAP-therapie niet accepteren of moeilijk verdragen. De algemene doelstelling in dit proefschrift is het evalueren van de specifieke rol van de intraorale apparaten bij de behandeling van OSAHS.

Hoofdstuk 2.1 geeft een algemene beschrijving van het ziektebeeld OSAHS en bespreekt de verschillende behandelmodaliteiten, zoals hierboven kort is aangegeven. In hoofdstuk 2.2 wordt de behandeling met intraorale apparaten meer in detail besproken. In dit hoofdstuk wordt door middel van een systematisch literatuuroverzicht de bestaande kennis met betrekking tot de effectiviteit en neveneffecten van intraorale apparaten bij de behandeling van OSAHS geïnventariseerd. Het systematische literatuuroverzicht beschrijft 16 artikelen die betrekking hebben op de effectiviteit van behandeling met intraorale apparaten. In vergelijking met placebo-therapie zijn intraorale apparaten effectiever in het voorkómen van luchtwegobstructies tijdens de slaap. Bovendien is het gebruik van een intraoraal apparaat in de regel succesvoller dan een uvulopalato-faryngoplastiek. In vergelijking met CPAP zijn intraorale apparaten meestal minder effectief in het voorkómen van luchtwegobstructies. Daarentegen geven OSAHS-patiënten meestal de voorkeur aan behandeling met een intraoraal apparaat boven de CPAP-therapie. Van mandibulaire repositie-apparaten worden tal van variaties in ontwerp beschreven. Deze variaties lijken echter alleen van invloed te zijn op de subjectieve uitkomsten van de behandeling zoals de voorkeur van de patiënt. Het tweede deel van het systematische literatuuroverzicht beschrijft 13 artikelen die betrekking hebben op de neveneffecten van behandeling met een intraoraal apparaat. Resultaten van deze studies geven aan dat intraorale apparaten soms kaakgewrichtsklachten in de hand kunnen werken. In het merendeel van de gevallen lijkt behandeling echter orthodontische verplaatsing van gebitselementen tot gevolg te hebben. Dit systematische literatuuroverzicht toont aan dat intraorale apparaten een effectief alternatief zijn voor de behandeling van OSAHS. Meer (gecontroleerd) onderzoek naar het indicatiegebied en de neveneffecten van deze behandeling op lange termijn is echter gewenst.

Het bepalen van de juiste CPAP druk, ook wel de CPAP-titratie geheten, is gericht op het bepalen van de zo laag mogelijke luchtwegdruk waarbij nauwelijks tot geen apnoes en hypopnoes meer aanwezig zijn. De gangbare methode voor de CPAP-titratie is het instellen van de juiste druk door een neurofysiologische laborant tijdens een uitgebreide nachtelijke slaapregistratie (polysomnografie). Een mogelijk eenvoudiger alternatief voor deze bewerkelijke procedure is de CPAP-titratie tijdens een “middagdutje”. Bij deze procedure wordt het effect van de behandeling pas in tweede instantie door polysomnografie gecontroleerd. In [Hoofdstuk 3](#) wordt bestudeerd of de titratie van CPAP tijdens een “middagdutje” een geschikt alternatief is voor de gangbare techniek. In totaal werd bij 24 achtereenvolgende OSAHS-patiënten een CPAP-titratie tijdens een “middagdutje” uitgevoerd. Het effect van de CPAP-therapie werd geëvalueerd door voorafgaand en na acht weken behandeling polysomnografie te verrichten en gestandaardiseerde vragenlijsten af te nemen. Bij controle polysomnografie na acht weken therapie bleek titratie van CPAP bij 23 van de 24 behandelde patiënten succesvol te zijn (96%). Bovendien werden significante verbeteringen in OSAHS-symptomatologie en kwaliteit van leven van patiënten geconstateerd. Geconcludeerd wordt dat de CPAP-titratie tijdens een “middagdutje” een geschikt alternatief is voor het bepalen van de juiste druk voor de CPAP-therapie.

[Hoofdstuk 4](#) beschrijft een viertal gerandomiseerde studies waarin het effect van intraorale apparaten wordt vergeleken met de CPAP-therapie. Allereerst wordt het indicatiegebied van intraorale apparaten nader bestudeerd. Hoewel een intraoraal apparaat vaak effectief is voor de behandeling van OSAHS, wordt deze therapie meestal beperkt tot de groep patiënten bij wie de CPAP-therapie heeft gefaald. [Hoofdstuk 4.1](#) beschrijft een zogenaamde “non-inferiority” studie waarin wordt verondersteld dat bij de behandeling van OSAHS een intraoraal apparaat, ten aanzien van effectiviteit, niet onderdoet voor de CPAP-therapie. In totaal werden 103 OSAHS-patiënten geïncludeerd en willekeurig ingedeeld voor behandeling met een intraoraal apparaat dan wel CPAP. Na twee tot drie maanden behandeling werd het effect van beide therapieën geëvalueerd door polysomnografie te verrichten. Er werd bepaald bij welk percentage van de patiënten behandeling met een intraoraal apparaat en CPAP effectief was. Voor het verschil in effectiviteit tussen beide behandelingen (*d.w.z.*, effectiviteit intraorale apparaat minus effectiviteit CPAP) werd een 95% betrouwbaarheidsinterval berekend. Behandeling met het intraorale apparaat werd als “non-inferieur” ten opzichte van CPAP beschouwd indien de ondergrens van dit betrouwbaarheidsinterval niet kleiner was dan -25%. Behandeling was effectief bij 39 van de 51 patiënten die werden behandeld met een intraoraal apparaat (77%) en bij 43 van de 52 patiënten die werden behandeld met CPAP (83%). De ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in effectiviteit tussen beide

behandelingen was -22%. Hiermee werd aangetoond dat voor de behandeling van OSAHS intraorale apparaten niet ondergeschikt zijn aan de CPAP-therapie. Bij nadere bestudering van het specifieke indicatiegebied van intraorale apparaten, lijkt deze behandeling echter voornamelijk geïndiceerd bij milde tot matige vormen van OSAHS (*d.w.z.*, AHI \leq 30).

Overmatige slaperigheid bij patiënten met OSAHS kan het functioneren overdag, waaronder deelname aan het verkeer, nadelig beïnvloeden. Wanneer dit onder gecontroleerde omstandigheden wordt onderzocht, blijkt dat OSAHS-patiënten minder goed presteren tijdens een rijnsimulatortest in vergelijking tot de norm. Hoewel van de CPAP-therapie bekend is dat patiënten beter gaan presteren tijdens een rijnsimulatortest, is over de effecten van intraorale apparaten op rijvaardigheid nog niets bekend. In [Hoofdstuk 4.2](#) worden de prestaties van OSAHS-patiënten tijdens een rijnsimulatortest vergeleken met een “gezonde” controlegroep, en wordt het effect van intraorale apparaten vergeleken met dat van de CPAP-therapie. Een 25-minuten durende rijnsimulatortest werd volbracht door 20 OSAHS-patiënten en 16 controle personen. Volgend op de test werden patiënten willekeurig ingedeeld voor behandeling met een intraoraal apparaat dan wel met CPAP. Na twee tot drie maanden behandeling werd de rijnsimulatortest herhaald. Evenals aangetoond in eerdere studies bleken OSAHS-patiënten minder goed te presteren tijdens de rijnsimulatortest wanneer vergeleken werd met een controlegroep. Effectieve behandeling van OSAHS, met zowel een intraoraal apparaat als de CPAP-therapie, resulteerde veelal in een aanzienlijke verbetering van de rijvaardigheid. De resultaten suggereren bovendien dat intraorale apparaten en CPAP in dit opzicht niet van elkaar verschillen. Omdat deze studie oriënterend van opzet was en een kleine patiëntengroep betrof, zullen deze conclusies door aanvullend onderzoek moeten worden bevestigd.

OSAHS wordt onder andere in verband gebracht met een tekortschietende pompfunctie- en hypertrofie van de linker hartkamer. Bij overigens gezonde OSAHS-patiënten kan dit een belangrijke risicofactor zijn voor het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen. Van CPAP is bekend dat deze therapie een verbetering kan opleveren in de linker hartkamerfunctie en -structuur. Bovendien is aangetoond dat de CPAP-therapie de concentratie van het natriuretisch peptide, een groep neurohormonen die onder andere de mate van belasting van de linker hartkamer weerspiegelt, doet afnemen. Over het effect van behandeling met intraorale apparaten op de cardiale functie is echter weinig bekend. In [Hoofdstuk 4.3](#) wordt de linker hartkamerfunctie en -structuur en het natriuretisch peptide bestudeerd bij OSAHS-patiënten zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis en wordt het effect van een intraoraal apparaat vergeleken met dat van de CPAP-therapie. Bij 28 patiënten met een matige tot ernstige vorm van OSAHS werd een echocardiogram gemaakt en een bepaling verricht van het N-terminale pro-

hormoonfragment van het brein natriuretisch peptide (NT-pro-BNP). Vervolgens werden patiënten willekeurig ingedeeld voor behandeling met een intraoraal apparaat dan wel CPAP. Na twee tot drie maanden behandeling werden het echocardiogram en de NT-pro-BNP-bepaling herhaald. Bij de helft van de onderzochte patiënten werd hypertrofie van de linker hartkamer, diastolische disfunctie van de linker hartkamer of een verhoogde concentratie van het natriuretisch peptide geconstateerd. Deze patiënten hebben daarmee mogelijk verhoogd risico voor het ontwikkelen van cardiovasculaire aandoeningen. De concentratie natriuretisch peptide verbeterde significant in de groep patiënten die was behandeld met de intraorale apparaten, hetgeen een verbetering van de cardiale functie impliceert. Conclusies ten aanzien van de precieze verschillen tussen intraorale apparaten en de CPAP-therapie worden echter beperkt door de kleine patiëntgroep in deze studie.

Naast de mogelijke neurocognitieve- en cardiovasculaire gevolgen van OSAHS, wordt deze aandoening tevens in verband gebracht met een seksuele disfunctie. Hoewel de CPAP-therapie een verbetering in de seksuele functie van patiënten kan opleveren, is over de effecten van intraorale apparaten nog niets bekend. In [Hoofdstuk 4.4](#) wordt bestudeerd in hoeverre manlijke OSAHS-patiënten worden gehinderd in hun seksueel functioneren in vergelijking met een “gezonde” controlegroep en wordt het effect van intraorale apparaten vergeleken met dat van CPAP. Bij 48 OSAHS-patiënten werd het seksueel functioneren geïnventariseerd met de “Golombok Rust inventory of sexual satisfaction” (GRISS) en vergeleken met de GRISS uitkomsten van 48, voor leeftijd gepaarde, controlepersonen. Vervolgens werden de OSAHS-patiënten willekeurig ingedeeld voor behandeling met een intraoraal apparaat dan wel CPAP. Na twee tot drie maanden behandeling werd het seksueel functioneren opnieuw geïnventariseerd met de GRISS. Resultaten uit deze studie bevestigen dat OSAHS-patiënten een verminderd seksueel functioneren rapporteren in vergelijking met een controlegroep. Klachten zijn voornamelijk gerelateerd aan impotentie en onvrede over het seksuele contact met de partner. Er werd geen significante verbetering in seksuele functie gevonden in de groep patiënten behandeld met een intraoraal apparaat of CPAP. Uitkomsten van deze studie suggereren echter wel dat patiënten met uitgesproken impotentieklachten een verbetering van deze klachten ervaren na behandeling van het OSAHS met een intraoraal apparaat of de CPAP-therapie.

In vergelijking met CPAP zijn intraorale apparaten meestal minder effectief in het voorkómen van luchtwegobstructies tijdens de slaap. Daarentegen geven OSAHS-patiënten vaak de voorkeur aan een intraoraal apparaat en kan de effectiviteit van CPAP worden verminderd door matige acceptatie en therapietrouw. Voorspellende variabelen voor het effect van behandeling zijn mogelijk van waarde bij het selecteren van geschikte kandidaten voor beide therapieën. In [Hoofdstuk 5](#)

wordt de waarde van specifieke klinische, polysomnografische en cefalometrische variabelen bestudeerd bij het voorspellen van het therapie-effect van intraorale apparaten en CPAP. Relevante klinische, polysomnografische en cefalometrische variabelen werden voorafgaand aan de behandeling met een intraoraal apparaat (51 patiënten) en CPAP (52 patiënten) bepaald. De voorspellende waarde van de variabelen voor het therapie-effect werd achtereenvolgens getoetst in een univariate en multivariate analyse. Het therapie-effect van CPAP bleek niet op een betrouwbare wijze te voorspellen. Daarentegen bleek uit de univariate analyse dat het therapie-effect van een intraoraal apparaat vooral gunstig was bij patiënten met minder overgewicht, een mildere vorm van OSAHS en bij bepaalde kenmerken in craniofaciale morfologie (mandibulaire retrognathie in het bijzonder). Bij de multivariate analyse werd een voorspellend model gegenereerd, dat op basis van de maximale protrusie van de onderkaak, AHI en de intermaxillaire- en mandibulaire relatie van patiënten het therapie-effect van een intraoraal apparaat in 80% van de gevallen correct classificeerde. Geconcludeerd wordt dat de voorspellende variabelen in deze studie mogelijk van aanvullende waarde zijn bij het selecteren van geschikte kandidaten voor behandeling met een intraoraal apparaat.

In **Hoofdstuk 6** wordt een tweetal patiëntenseries beschreven over het toepassen van intraorale apparaten in specifieke gevallen. Chirurgische behandeling van OSAHS is er in de eerste plaats op gericht de doorgankelijkheid van de bovenste luchtweg te verbeteren en de neiging tot ontstaan van luchtwegobstructies tijdens de slaap te doen verminderen. Een maxillomandibulaire osteotomie (ook wel genoemd bimaxillaire osteotomie) betreft een chirurgische verplaatsing van boven- en onderkaak naar voren. Deze procedure wordt gezien als de meest effectieve en acceptabele chirurgische behandeling van het OSAHS. De precieze indicatie voor een maxillomandibulaire osteotomie bij de behandeling van OSAHS dient echter nader te worden bepaald. **Hoofdstuk 6.1** beschrijft de toepassingsmogelijkheden van intraorale apparaten voorafgaand aan een maxillomandibulaire osteotomie bij de behandeling van OSAHS. Drieënveertig achtereenvolgende OSAHS-patiënten die met een mandibulair repositie-apparaat waren behandeld kwamen in aanmerking voor deze studie. Patiënten bij wie de behandeling met het intraorale apparaat had geresulteerd in een substantiële reductie van de AHI (*d.w.z.*, >50%) en die de voorkeur gaven aan een meer “definitieve repositie” van de onderkaak, werd een maxillomandibulaire osteotomie aangeboden. Uiteindelijk werd de osteotomie bij vier van de 43 patiënten uitgevoerd. Bij alle vier patiënten was de behandeling van het OSAHS succesvol (*d.w.z.*, AHI <5). Deze resultaten suggereren dat het effect van een mandibulair repositie-apparaat het therapie-effect van een maxillomandibulaire osteotomie mogelijk goed kan voorspellen. Hoewel dit in grotere studiegroepen dient te worden bevestigd, wordt geconcludeerd dat

OSAHS-patiënten, bij wie behandeling met een mandibulair repositie-apparaat resulteert in een substantiële reductie van de AHI, mogelijk goede kandidaten zijn voor een maxillomandibulaire osteotomie.

In ongeveer een derde van alle gevallen kan een intraoraal apparaat niet worden vervaardigd vanwege beperkingen in de gebitssituatie van patiënten. In het merendeel van de gevallen zijn er onvoldoende gebitselementen die houvast bieden voor een mandibulair repositie-apparaat. Bij edentate patiënten kan het toepassen van intraorale implantaten houvast bieden voor een dergelijk apparaat. [Hoofdstuk 6.2](#) beschrijft de resultaten van een implantaat gesteund mandibulair repositie-apparaat bij zes edentate OSAHS-patiënten. Behandeling bestond achtereenvolgens uit het aanbrengen van vier enossale implantaten in de onderkaak, vervaardiging van een nieuwe (overkappings)prothese in onder- en bovenkaak, en vervaardiging van een mandibulair repositie-apparaat. Na een gewenningsperiode van enkele maanden werd het effect van de behandeling geëvalueerd door middel van polysomnografie. Van de vijf patiënten die gevolgd konden worden, resulteerde behandeling met het mandibulaire repositie-apparaat bij vier patiënten in een AHI <5. De resultaten uit deze studie geven aan dat een door implantaten gesteund mandibulair repositie-apparaat in de onderkaak uitkomst kan bieden bij de behandeling van edentate OSAHS-patiënten. Vanwege het ontstaan van drukplekken en onvoldoende houvast in de bovenkaak bij het dragen van een dergelijke voorziening, kan het nodig zijn om in tweede instantie ook een door implantaten gesteund apparaat in de bovenkaak te vervaardigen. Voornamelijk is de combinatie van implantologie en intraorale apparaten bij edentate OSAHS-patiënten alleen in geselecteerde gevallen geïndiceerd.

In [Hoofdstuk 7](#) worden de bevindingen en conclusies uit de diverse studies bediscussieerd en in een breder perspectief geplaatst. Bovendien worden algemene conclusies getrokken en suggesties gegeven voor toekomstig onderzoek naar behandeling met intraorale apparaten bij OSAHS-patiënten. Na in dit proefschrift de specifieke rol van intraorale apparaten bij OSAHS te hebben geëvalueerd, wordt geconcludeerd dat deze therapievorm dient te worden overwogen als primaire interventie, naast de CPAP-therapie, bij de behandeling van milde tot matige vormen van OSAHS. In geval van een ernstige vorm van OSAHS of specifieke patiëntgroepen (*bijv.*, edentate patiënten), dient de CPAP-therapie primair te worden overwogen terwijl behandeling met intraorale apparaten vooral als een secundaire interventie moet worden gezien. Vervolgonderzoek naar de (neven)effecten van intraorale apparaten op lange termijn dient uit te wijzen of deze aanbevelingen voldoende stand kunnen houden.

