

5

Richtlijn Obstructief slaapapneu (OSA) bij volwassenen

10

Module Klinische testen

Module Behandeling comorbiditeiten

15

20

25

30

35 **INITIATIEF**

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

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

40 **IN SAMENWERKING MET**

ApneuVereniging

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Colofon

CONCEPTMODULES KLINISCHE TESTEN, COMORBDITITEITEN, BEHORENDE BIJ DE RICHTLIJN
DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN OBSTRUCTIEF SLAAPAPNEU - MODULE
© 2022

5

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
Luijbenstraat 15, 5211 BR 's-Hertogenbosch
073 612 61 63
secretariaat@nvalt.nl
www.nvalt.nl

10

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

15

20

25

30

35

40

Alle rechten voorbehouden.

45 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
	Verantwoording	5
5	Module 1 Klinische testen voor OSA	6
	Bijlage Slaapanamnese ten behoeve van de richtlijnmodule PG/PSG bij OSA	20
	Module 2 Effect van behandeling van OSA op comorbiditeiten	23
	Bijlage bij module Behandeling Comorbiditeit - Evidence table	36

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Dr. J.P. van Maanen, KNO-arts, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, (voorzitter), NVKNO
 - 5 • Dr. J. (Jerryl) Asin, Longarts, Amphia ziekenhuis Breda, NVALT, NSVL
 - Dr. J.A. (Hans) Hardeman, longarts, Antoniusziekenhuis Nieuwegein, NVALT
 - Dr. L.L. (Laurien) Teunissen, neuroloog, Antoniusziekenhuis Nieuwegein, NVN
 - Drs. P.H.J.M. van Mechelen, ApneuVereniging
- 10 Met ondersteuning van
- Dr. Ir. N.L. van der Zwaluw, senior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Met dank aan
- 15
- Dr. R.J.B. (Raphael) Hemler, KNO-arts, Gelre Ziekenhuizen
 - De Slaapgeneeskunde Vereniging Nederland (SVNL) voor het bieden van een overlegplatform

Verantwoording

Voor de verantwoording en reeds gepubliceerde richtlijnmodules, zie:

[https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osa_bij_volwassenen/startpagina - obstructief slaapapneu osa.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osa_bij_volwassenen/startpagina_obstructief_slaapapneu_osa.html)

5

Belangenverklaringen

De KNMG-Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremeling” is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze 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 evt. belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

10

15

Werkgroep-lid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
JP van Maanen	KNO-arts somnoloog, OLVG, voorzitter slaapcentrum	- bestuurslid Slaapgeneeskunde Vereniging Nederland - bestuurslid Stichting Slaapcongres Nederland - Voorzitter kerngroep slaapgeneeskunde, NVKNO	-	-
J Asin	Longarts-somnoloog, werkzaam in Amphia, Breda	Lid NVALT, sectie Ademhalingsstoornissen tijdens de slaap (SAS) (onbetaald) Bestuurslid SNVL (onbetaald)	- Advisory board Bioproject (vergoeding per bijeenkomst) - SLEMRA studie - PRESMO-studie - COMISA-studie - JAZZ-studie	-
JA Hardeman	Longarts, st. Antonius ziekenhuis Nieuwegein	Secretaris sectie ademhalingsstoornissen in de slaap (SAS) onbetaald	-	-
LL Teunissen	Neuroloog, st Antonius ziekenhuis Nieuwegein	Werkgroep ontwikkeling post-HBO opleiding SVNL ism LOI (tot op heden geen financiële tegemoetkoming, mogelijk in toekomst wel)	- lid projectgroep namens de NVN voor studie: Z69118163 Een Value Based Healthcare verbetercyclus voor Obstructief Slaapapneu, SKMS subsidie.	-
PHJM van Mechelen	Beleidsadviseur ApneuVereniging (onbetaald)	-	-	-

Module 1 Klinische testen voor OSA

Uitgangsvraag

Welke klinische testen dienen te worden ingezet voor de diagnose van OSA?

5

Inleiding

Omdat OSA 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 kan van belang zijn. Er zijn echter aanwijzingen in de literatuur dat bij een groep patiënten met een hoge verdenking op OSA en een lage verdenking op bijkomende andere slaapstoornissen als insomnia, parasomnie, periodic limb movement disorder (plmd), primaire hypersomnie, centraal slaapapneu (CSA), nachtelijke epilepsie en hypoventilatiesyndroom volstaan kan worden met een nachtelijke meting van de ademhaling, hartslag en zuurstofsaturatie (Heus, 2018).

10

15

Bij conventie wordt polysomnografie (PSG) uitgevoerd in een slaaplaboratorium (type 1) 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 en hartslag (ECG) en beenbewegingen. Synchrone video-opname wordt gebruikt voor onderzoek van bewegings- en gedragsstoornissen in de slaap. Technologische ontwikkelingen in de laatste jaren hebben ervoor gezorgd dat de PSG meting (zonder video) ook in de thuissituatie kan voor bepaalde indicaties waar geen video registratie voor nodig is. Beoordeling van het PSG zal de komende jaren gemiddeld minder arbeidsintensief worden gezien de ontwikkeling van automatische scoringsalgoritmen die de manuele beoordeling een stuk sneller kunnen maken.

20

25

Tests die niet de volledige montage van PSG omvatten worden aangeduid met de verzamelnaam type 3 slaaponderzoek, vaak een polygrafie (PG). Het PG-onderzoek betreft een beperkte combinatie van bij PSG gebruikte signalen en sensoren, met weglating van EEG, EOG en EMG. Dit betekent dat slaap, slaapstadia, arousals en beenbewegingen niet kunnen worden vastgesteld. Dit is een belangrijke inherente beperking van deze onderzoeksmethode.

30

De American Association of Sleep Medicine (AASM) onderscheidt drie niveaus van portable monitoring (PM) apparaten, ook wel genoemd: home sleep apnea testing (HSAT) (Chesson, 2003). Tabel 1 geeft een overzicht van deze drie methoden van slaapregistratie. In Nederland wordt type 3 het meest gebruikt voor diagnostiek en monitoring van OSA. Type 4, dat slechts één of twee kanalen telt, wordt in Nederland niet geschikt geacht als solitair diagnosticum omdat het te weinig informatie genereert. Het is daarom niet meegenomen in de literatuuranalyse. HSAT gebaseerd op perifere arteriële tonometrie (PAT; tonometrie=veranderingen in de vaatweerstand) in combinatie met oximetrie en actigrafie (bewegingsregistratie om onderscheid te maken tussen wak en slaap) wordt door de AASM beschouwd als equivalent van type 3 slaapregistratie. In de rest van deze module spreken we zoveel mogelijk over type 1, 2, 3 modaliteiten. Met een type 3 onderzoek bedoelt de werkgroep zowel PG als PAT waarbij ook ademhalingsactiviteit geregistreerd wordt.

35

40

45

Tabel 1.1 (Portable) monitoring apparaten volgens de AASM

Type (portable) monitoring apparaat	Gemeten parameters
Type 1 Conventionele PSG, uitgevoerd in slaaplaboratorium	PSG: Minimum 7 kanalen, met name EEG, EOG, kin EMG, ECG of hartfrequentie, luchtstroom, respiratoire beweging, SpO ₂
Type 2 Uitgebreid draagbaar (ambulante PSG)	PSG: Minimum 7 kanalen, met name EEG, EOG, kin EMG, ECG of hartfrequentie, luchtstroom, respiratoire beweging, SpO ₂
Type 3 Aangepaste draagbare slaapapneutest	Minimum 4 kanalen, met name ventilatie of luchtstroom (ten minste 2 kanalen met respiratoire beweging of respiratoire beweging met

	luchtstroom), ECG of hartfrequentie, SpO2. Of meting van PAT met oximetrie en actigrafie
Type 4 Continue enkelvoudige of tweevoudige bioparameters	1 of 2 kanalen, typisch met inbegrip van SpO2 of luchtstroom

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er gebruik gemaakt van de systematische literatuuranalyse die Cochrane Nederland heeft uitgevoerd (Heus, 2018). Hierbij is de volgende

5 zoekvraag gehanteerd:

Wat is het klinisch nut van diagnostiek met type 1-4 monitoren bij volwassen patiënten met slaperigheidsklachten en verdenking op slaapapneu (OSA)?

P: Volwassen patiënten met OSA-gerelateerde klachten en verdenking op OSA

10 I: Onderzoeken die een diagnostische test vergelijken met een andere diagnostische test (of niet-testen) gevolgd door een behandeling. Te onderzoeken testen:

1. Volledig door een laborant of video geobserveerde, in een slaaplaboratorium uitgevoerde PSG (slaapstadiëring (middels EEG, EOG, kin-EMG), beenbewegingen, ECG of hartfrequentie en respiratoire metingen met airflow, ademhalingsbewegingen en oximetrie - gouden standaard; type 1 monitor)
- 15 2. Onbewaakte portable polysomnografie (type 2 monitor)
3. Portable registratieapparaat waarmee op meerdere kanalen ademhalingsbewegingen (borst- én buikwandbewegingen) en airflow met daarnaast hartfrequentie of ECG én de zuurstofsaturatie worden vastgelegd (polygrafie; type 3 monitor)

20 C: Andersoortige diagnostische test zoals hierboven genoemd.

O: Uitkomsten:

- Slaapneiging/slaperigheid) (kritieke uitkomstmaat)
- Vermoeidheid (kritieke uitkomstmaat)
- Kwaliteit van leven (kritieke uitkomstmaat)
- 25 • AHI (belangrijke uitkomstmaat)
- (cardiovasculaire) sterfte en cardiovasculaire eindpunten (belangrijke uitkomstmaat)
- Oxygen desaturation index (ODI) (belangrijke uitkomstmaat)
- Bijwerkingen (m.n. het niet verdragen van de interventie), therapie-compliance (belangrijke uitkomstmaat)
- 30 • Diagnostische testaccuratesse (sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde)

Relevante uitkomstmaten

35 De werkgroep achtte de mate van slaperigheid en kwaliteit van leven voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en de overige uitkomstmaten voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten en/of klinische relevantiegrenzen als volgt:

- Slaperigheid overdag, gemeten met de Epworth Sleepiness Scale of een andere vergelijkbare vragenlijst; de werkgroep stelde een verschil van 2 punten op de ESS als een klinisch (patiënt) relevant verschil (Chai-Coetzer, 2017).
- 40 • Kwaliteit van leven, gemeten met de Functional outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) of een andere vergelijkbare vragenlijst; de werkgroep stelde een verschil van 1 punt op de FOSQ als een klinisch (patiënt) relevant verschil (Chai-Coetzer, 2017).
- Vermoeidheid, gemeten met de Fatigue Severity Scale (FSS) of een andere vergelijkbare vragenlijst.
- 45 • Vermindering van AHI naar een index <5 events/uur als klinisch relevant verschil
- (Cardiovasculaire) sterfte en cardiovasculaire eindpunten

- Bijwerkingen (met name het (niet) verdragen van de interventie)

5 Voor de onderzoeken naar de diagnostische testaccuratesse is de werkgroep overeengekomen dat er meer waarde wordt gehecht aan zo min mogelijk fout-positieve uitslagen (belang bij een hoog positief voorspellende waarde), dan aan fout-negatieve uitslagen. Een fout-positieve uitslag kan leiden tot een onterecht behandeltraject. Bij vermoeden van een fout-negatieve uitslag vanwege een discrepantie tussen voor OSA verdachte anamnese en resultaat van slaaponderzoek is het wel noodzakelijk dat bij blijvende klinische verdenking een PSG wordt uitgevoerd.

10 Zoeken en selecteren (Methode)

Er werd gebruik gemaakt van de systematische literatuuranalyse die Cochrane Nederland heeft uitgevoerd (Heus, 2018). In de databases Medline (via OVID), Embase, The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews) en de HTA database van het Center for Reviews and Dissemination (University of York) is op 4 oktober 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews van RCT's en diagnostische accuratessestudies. De literatuurzoekactie leverde na ontduubeling 324 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 70 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 59 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 11 systematische reviews definitief geselecteerd (o.a. type 2 monitoren: n=3; Type 3 monitoren: n=5). De meest recente review werd nader bestudeerd (Jonas, 2017). Daarnaast werd op 5 december 2017 een nieuwe zoekactie uitgevoerd naar RCT's betreffende het klinisch nut van diagnostische testen bij verdenking op OSA. Twee RCT's werden geïnccludeerd (Chai-Coetzer, 2017; Corral, 2017). Op 5 juli 2021 is een update van de literatuursearches uitgevoerd. Hierbij kwamen geen nieuwe artikelen naar voren.

25 Resultaten

Een systematische review (Jonas, 2017) en twee RCT's over het klinisch nut van type 3 en 4 monitoren zijn opgenomen in de literatuuranalyse. We bespreken eerst de effecten van de verschillende monitoren op de klinische uitkomstmaten, vervolgens komt de diagnostische testaccuratesse aan bod.

30

Samenvatting van de literatuur

Beschrijving studies – klinisch nut type 3 monitor (PG) versus PSG

Twee multicenter non-inferioriteit RCT's werden meegenomen om het klinisch nut te onderzoeken.

- Patiënten in de studie van Chai-Coetzer (2017) kwamen in aanmerking voor deelname bij een verwijzing naar een slaapcentrum met vermoeden op OSA, met ten minste twee van de volgende symptomen: snurken, geconstateerde apneus of excessieve slaperigheid overdag. Exclusiecriteria waren: neuromusculaire ziekte, ernstige chronische obstructieve of restrictieve longziekte en/of gebruik van zuurstoftoediening, instabiele cardiovasculaire ziekte, ernstig cardiaal falen in de afgelopen drie maanden, of psychiatrische of cognitieve ziekte. Bij alle patiënten werd een PSG afgenomen (in het ziekenhuis), en via randomisatie werd bepaald welke informatiekanalen werden gebruikt (volledige PSG, type 3 of type 4 kanalen). Wij nemen in onze resultaten alleen de resultaten van PG (type 3) versus PSG mee. De follow-up was 4 maanden en primaire uitkomstmaten waren slaperigheid overdag (ESS, non-inferioriteitsgrens van 2 punten) en kwaliteit van leven (FOSQ, non-inferioriteitsgrens van -1 punt). In totaal werden 406 patiënten geïnccludeerd, zie tabel 2 voor de baseline karakteristieken.
- Corral (2017) vergeleek PG (type 3 monitor, bestaande uit luchtstroom, thoracoabdominale banden en zuurstofsaturatie) gemeten in de thuissituatie met een PSG (in het ziekenhuis). Patiënten met verdenking op OSA (snurken of door de partner geconstateerde apneu, een ESS-score van 10 of hoger, en de afwezigheid van klinische verdenking op andere slaappathologie die slaperigheid overdag zou kunnen veroorzaken (zoals narcolepsie)) werden geïnccludeerd. Exclusiecriteria waren: ongecontroleerde coronaire cardiopathie, Cheyne-Stokes syndroom,

50

patiënten met uvulopalatofaryngoplastiek, ernstige nasale obstructie. In totaal werden 430 patiënten geïncludeerd (zie tabel 2 voor de baseline karakteristieken) De follow-up was 6 maanden en de primaire uitkomstmaat was slaperigheid (ESS, non-inferioriteitsgrens van 2 punten).

5

Tabel 1.2. Baseline karakteristieken (gemiddelde (SD) of n (%))

	Chai-Coetzer, 2017		Corral, 2017	
	Type 1	Type 3	Type 1	Type 3
N	135	136	212	218
Leeftijd, jaren	48,1 (12,1)	48,3 (13,0)	51 (15,3)	50 (18)
Geslacht, n(%)man	89 (66%)	97 (71%)	70%	71%
Body Mass Index, kg/m2	34,8 (9,9)	34,1 (7,8)	30,1 (7,7)	31,1 (7,2)
AHI, apneus/u gemeten met PSG	31,5 (32,4)	29,5 (28,3)	28,5 (43,3)	20,9 (33,4)
AHI 0-15/ 15-30, ≥30 (%)			25,0/ 25,9 / 49,1	41,2 / 23,9/ 34,9
Medische comorbiteiten, n (%)				
Hypertensie	40 (30%)	39 (29%)	31,2%	29,2%
Diabetes Mellitus type 2	14 (11%)	12 (9%)	10,6%	8%
Coronaire hartziekten	6 (4%)	4 (3%)	5%	2,8%
Cerebrovasculaire ziekten / beroerte	4 (3%)	2 (1%)	1,4%	2,4%
Atriumfibrilleren / arrhythmia	1(1%)	2 (1%)	3,2%	0,9%
COPD	2 (1%)	4 (3%)	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd
Depressie/ angststoornis	26 (19%)	27 (20%)	11,7%	9,9%

Resultaten

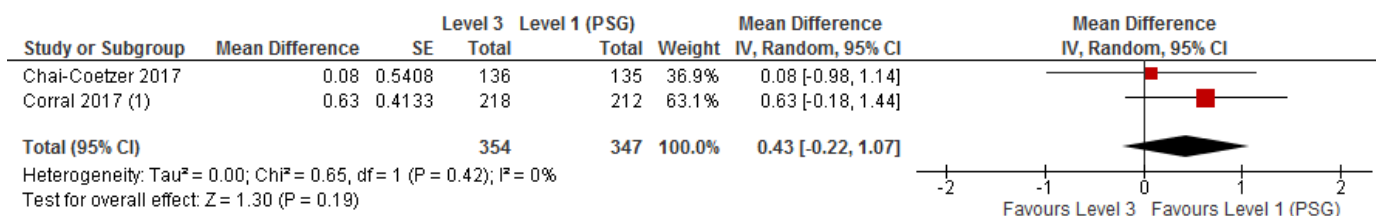
Slaapneiging (ESS)

10 De resultaten van beide studies konden worden gepooled in een meta-analyse. Uit de analyse blijkt dat in de PSG-groep de gemiddelde ESS-score 0,43 punten meer daalde dan in de polygrafie-groep (95%BI -0,22 tot 1,07). Dit indiceert dat polygrafie in deze studies niet inferieur is aan PSG als het slaperigheid betreft bij patiënten met een sterke klinische verdenking op OSA en zonder de in de studies als exclusiecriteria genoemde co-morbide aandoeningen (neuromusculaire ziekte, ernstig(e)restrictieve longziekte of COPD, instabiele cardiovasculaire ziekte, hartfalen en andere slaapstoornissen).

15

Chai-Coetzer nam ook de SASQ mee en vond geen significant verschil op slaperigheid tussen de groepen (gemiddelde afname 1,9, 95% CI -4,3 tot 8,1).

20



Footnotes

(1) Based on the differences presented in Figure 2 of Corral (-4.21 - (-4.84) = +0.63 instead of -0.63)

Figuur 1.1 Forest plot van het gemiddelde verschil van de daling van de ESS t.o.v. baseline van PG (type 3) versus PSG (type 1).

25

Vermoeidheid

De geïncludeerde studies beschreven geen vermoeidheid als uitkomstmaat.

Kwaliteit van leven

- 5 Kwaliteit van leven (gemeten met de FOSQ) was na follow-up nagenoeg hetzelfde voor de PSG als de PG. Chai-Coetzer (2017) vond een verschil tussen de groepen van 0,01 (–0,47 tot 0,49). Corral (2017) zag op de uitgebreidere versie van de FOSQ een verbetering van 6,5 (18,1) in de PSG-groep en 6,7 (SD 16,7) in de PG-groep; het verschil was niet significant tussen de groepen (p=0,92).
- 10 Andere kwaliteit van leven vragenlijsten lieten de volgende resultaten zien:
- De gemiddelde verandering op de AqoL-8D was op de drie domeinen (psychosociaal, fysiek en globaal) niet statistisch significant verschillend tussen de groepen (Chai-Coetzer, 2017).
 - Visual analogical well-being scale: gemiddelde verandering tussen de groepen: -4,7 (p=0,04, range 0-100) in het voordeel van PSG (Corral, 2017).
 - 15 • De gemiddelde veranderingen op de EuroQoL 5D en de twee subschalen van de SF-36 waren niet statistisch significant verschillend tussen de groepen (Corral, 2017).

AHI

- 20 Onder de patiënten die met CPAP behandeld werden (PG: 70/136 (51%) versus PSG: 63/135 (74%)) was er geen verschil in de apnoe/hypopneu index (AHI) (data niet gerapporteerd) (Chai-Coetzer, 2017). Ook Corral (2017) zag geen significant verschil in AHI (gemiddeld verschil 1,4/uur, p = 0,286).

Oxygen desaturation index (ODI)

- 25 Corral (2017) vond geen significant verschil op de desaturation index na een PG of PSG (gemiddeld verschil 1,4/uur, p = 0,197).

(Cardiovasculaire) sterfte en cardiovasculaire eindpunten

- 30 Corral (2017) vond geen statistisch significante verschillen op cardiovasculaire eindpunten (hypertensie, angina pectoris, myocardinfarct, aritmie, hartfalen, TIA, beroerte of cardiovasculaire sterfte) (rate ratio 0,88, p = 0,767).

Gebruik CPAP

- 35 In de studie van Chai-Coetzer (2017) was de CPAP-compliance gemiddeld 0,1 uur lager (95%BI -0,93 tot 0,73) in de PG-groep dan de PSG-groep (PG gemiddeld 5,2 uur/nacht vs. PSG gemiddeld 5,3 uur/nacht). Ook Corral (2017) vond onder CPAP-gebruikers geen verschil in CPAP-compliance (gemiddeld verschil -0,2 uur/dag, 95%-BI -0,63 tot 0,23, p = 0,41).

Bewijskracht

- 40 De bewijskracht voor kwaliteit van leven en slaperigheid overdag is met 1 niveau verlaagd gezien indirectheid (Chai-Coetzer gebruikte niet de standaard PG (indextest), maar gebruikte een deel van de kanalen van een klinisch PSG).

Voor de overige uitkomstmaten is daarnaast nog afgewaardeerd voor imprecisie, waardoor ze op laag uitkomen.

- 45 De onderzoeken waarop onderstaande conclusies zijn gebaseerd, bestonden voornamelijk uit mannen met een overgewicht en een matig-ernstig OSA.

Conclusies

Klinisch nut van diagnostiek d.m.v. PG (type 3) versus PSG

Redelijk GRADE	Een PG is waarschijnlijk niet slechter dan een PSG met betrekking tot kwaliteit van leven bij patiënten met hoge verdenking op OSA en bij
-----------------------	---

	afwezigheid van de in de studies als exclusiecriteria genoemde co-morbide aandoeningen*. <i>Bronnen: Corral, 2017; Chai-Coetzer, 2017</i>
--	--

Redelijk GRADE	Een PG is waarschijnlijk niet slechter dan een PSG met betrekking op slaperigheid overdag bij patiënten met hoge verdenking op OSA en bij afwezigheid van de in de studies als exclusiecriteria genoemde co-morbide aandoeningen*. <i>Bronnen: Corral, 2017; Chai-Coetzer, 2017</i>
-----------------------	--

Redelijk GRADE	Een PG resulteert waarschijnlijk niet of nauwelijks in een verschil op vermindering van cardiovasculaire eindpunten vergeleken met een PSG bij patiënten met hoge verdenking op OSA en bij afwezigheid van de in de studies als exclusiecriteria genoemde co-morbide aandoeningen*. <i>Bronnen: Corral, 2017</i>
-----------------------	---

Laag GRADE	Een PG resulteert mogelijk niet of nauwelijks in een verschil op de AHI vergeleken met een PSG bij patiënten met hoge verdenking op OSA en bij afwezigheid van de in de studies als exclusiecriteria genoemde co-morbide aandoeningen*. <i>Bronnen: Corral, 2017; Chai-Coetzer, 2017</i>
-------------------	---

Redelijk GRADE	Een PG resulteert waarschijnlijk niet of nauwelijks in een verschil op de ODI vergeleken met een PSG bij patiënten met hoge verdenking op OSA en bij afwezigheid van de in de studies als exclusiecriteria genoemde co-morbide aandoeningen*. <i>Bronnen: Corral, 2017</i>
-----------------------	---

5

Laag GRADE	Een PG resulteert mogelijk niet of nauwelijks in een verschil op CPAP-compliance vergeleken met een PSG bij patiënten met hoge verdenking op OSA en bij afwezigheid van de in de studies als exclusiecriteria genoemde co-morbide aandoeningen*. <i>Bronnen: Corral, 2017; Chai-Coetzer, 2017</i>
-------------------	--

- GRADE	Gerandomiseerde onderzoeken die de uitkomst mortaliteit bestudeerden, werden niet geïdentificeerd.
----------------	--

*Neuromusculaire ziekte, ernstig(e)restrictieve longziekte of COPD, instabiele cardiovasculaire ziekte, hartfalen en andere slaapstoornissen

10 Beschrijving studies – Diagnostische testaccuratesse type 2, 3 en 4 monitoren

Jonas (2017) voerde een systematisch review uit naar de diagnostische accuratesse van type 2, 3 en 4 monitoren (in de thuissituatie of een slaapcentrum), in vergelijking met PSG in een slaapcentrum als referentietest. Studies waren uitgevoerd bij patiënten met verdenking op OSA die waren verwezen voor slaaponderzoek. Drie onderzoeken werden geïnccludeerd die type 2 monitoren onderzochten, in twee onderzoeken werd de monitor thuis gebruikt, 1 studie werd in een slaapcentrum uitgevoerd.

15

Voor type 3 monitoren werden een systematisch review (El Shayeb, 2014) en twee primaire onderzoeken geïnccludeerd. El Shayeb (2014) includeerde 59 studies, waarvan er 19 meegenomen konden worden in een meta-analyse.

5 Resultaten Diagnostische testaccuratesse - Type 2 en 3 monitoren

In Tabel 3 staan de diagnostische accuratessematen samengevat. Voor de positief en negatief voorspellende waarden is uitgegaan van een OSA-prevalentie van 55% en 87% (op basis van $AHI \geq 5$). Deze waarden komen uit de AASM-richtlijn (Kapur, 2017) en representeren de prevalentie van OSA in een laag- en hoog-risico slaapkliniek.

Tabel 1.3. Overzicht resultaten betreffende de accuratesse van verschillende diagnostische instrumenten voor het aantonen van OSA (AHI \geq 5, gemeten met polysomnografie) bij patiënten met verdenking op OSA bij een voorafkans op OSA (prevalentie) van 55% (laag-risico slaapkliniek) en 87% (hoog-risico slaapkliniek, AASM, 2019), overgenomen uit rapport van Cochrane Nederland (Heus, 2018)

	# onderzoeken, # patiënten	Sensitiviteit	Specificiteit	Fout-positief/ 1000	Fout-negatief/ 1000	Fout-positief/ 1000	Fout-negatief/ 1000
AHI \geq 5				55%	55%	87%	87%
Type 2 - Thuisituatie	2 (92)	0,88-0,96	0,50-0,71	131 - 225	22 - 66	38 – 65	35 – 104
Type 2 - Slaapcentrum	1 (68)	0,91	0,84	72	49	21	78
Type 3 monitor (PG) – thuis (El Shayeb)	8 (674)	0,93 (95%BI 0,90 tot 0,95)	0,60 (95%BI 0,51 tot 0,68)	180 (95% BI: 144 tot 221)	38 (95%BI: 27 tot 55)	52 (95%BI: 42 tot 64)	61 (95% BI: 43 tot 87)
- primaire studie		0,87	0,67				
- Primaire studie		0,97	0,67				
Type 3 monitor (PG) – slaapcentrum (review El Shayeb)	7 (505)	0,96 (95% BI 0,90 tot 0,98)	0,76 (95% BI 0,63 tot 0,85).	108 (95%BI: 68 tot 166)	22 (95%BI: 11 tot 55)	31 (95%BI: 19 tot 48)	35 (95%BI: 17 tot 87)

Bewijskracht

Type 2 monitor in thuissituatie: De bewijskracht voor sensitiviteit werd met 2 niveaus afgewaardeerd voor imprecisie, de bewijskracht voor specificiteit werd afgewaardeerd met 3 niveaus voor imprecisie en heterogeniteit.

5

Type 2 monitor in slaapcentrum: De bewijskracht voor sensitiviteit en specificiteit werd met 2 niveaus afgewaardeerd voor imprecisie (zeer kleine steekproef) (zeer laag GRADE).

10

Type 3 monitor in thuissituatie: De bewijskracht voor sensitiviteit bleef gelijk op Hoog. Voor specificiteit werd afgewaardeerd met 1 niveau vanwege imprecisie (redelijk GRADE).

15

Type 3 monitor in slaapcentrum: De bewijskracht voor sensitiviteit werd met 1 niveau afgewaardeerd vanwege heterogeniteit (redelijke GRADE). Voor specificiteit werd afgewaardeerd met 2 niveaus vanwege heterogeniteit en imprecisie (laag GRADE).

Conclusies (overgenomen uit Cochrane review)

Type 2 monitoren

Laag / Zeer laag GRADE	Bij patiënten met slaperigheidsklachten en een verdenking op OSA zal, wanneer $AHI/RDI \geq 5$ als definitie voor OSA aangehouden wordt, bij het gebruik van een type 2 monitor in de <u>thuissituatie</u> mogelijk 4-12% van de patiënten met OSA ten onrechte niet gediagnosticeerd worden (GRADE: laag) en zal mogelijk 29-50% van de patiënten zonder OSA ten onrechte geclassificeerd worden als hebbende OSA (GRADE: zeer laag). <i>Bronnen: Jonas, 2017</i>
---------------------------------------	---

Laag GRADE	Bij patiënten met slaperigheidsklachten en een verdenking op OSA zal, wanneer $AHI/RDI \geq 5$ als definitie voor OSA aangehouden wordt, bij het gebruik van een type 2 monitor in een <u>slaapcentrum</u> mogelijk 9% van de patiënten met OSA ten onrechte niet gediagnosticeerd worden en zal mogelijk 16% van de patiënten zonder OSA ten onrechte geclassificeerd worden als hebbende OSA. <i>Bronnen: Jonas, 2017</i>
-------------------	--

20

Type 3 monitor (polygrafie)

Hoog / Redelijk GRADE	Bij patiënten met slaperigheidsklachten en een verdenking op OSA zal, wanneer $AHI/RDI \geq 5$ als definitie voor OSA aangehouden wordt, bij het gebruik van een type 3 monitor in de <u>thuissituatie</u> 7% van de patiënten met OSA ten onrechte niet gediagnosticeerd worden (GRADE: hoog) en zal waarschijnlijk 40% van de patiënten zonder OSA ten onrechte geclassificeerd worden als hebbende OSA (GRADE: redelijk). <i>Bronnen: Jonas, 2017</i>
--------------------------------------	---

Redelijk / Laag GRADE	Bij patiënten met slaperigheidsklachten en een verdenking op OSA zal, wanneer $AHI/RDI \geq 5$ als definitie voor OSA aangehouden wordt, bij het gebruik van een type 3 monitor in een <u>slaapcentrum</u> waarschijnlijk 4% van de patiënten met OSA ten onrechte niet gediagnosticeerd worden (GRADE: redelijk) en zal mogelijk 24% van de patiënten zonder OSA ten onrechte geclassificeerd worden als hebbende OSA (GRADE: laag). <i>Bronnen: Jonas, 2017</i>
--------------------------------------	--

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

5 Uit de literatuuranalyse van de klinische nutstudies komt naar voren dat een slaaponderzoek met type 3 monitor waarschijnlijk niet inferieur is aan een PSG met betrekking tot effecten op kwaliteit van leven en slaperigheid bij patiënten die voldeden aan de inclusiecriteria van de studies (snurken, slaperigheid overdag en/of verdenking op OSA door partner). Ook werden er geen duidelijke verschillen gevonden op de andere klinische uitkomstmaten (lage tot redelijke bewijskracht). Op basis van de diagnostische testaccuratesse lijken met een type 3 monitor weinig patiënten te worden gemist met de diagnose OSA. Een relevant deel van de patiënten zonder OSA krijgt waarschijnlijk wel ten onrechte de diagnose OSA. Dit kan leiden tot onterechte, intensieve behandelingen.

15 Er werden geen studies gevonden waarin het klinisch nut van een type 2 monitor (ambulante PSG) werd vergeleken met een standaard PSG (type 1 monitor) of type 3 monitor. Type 2 en 3 zijn voor OSA de twee meest gebruikte diagnostische testen in Nederland. Op basis van de diagnostische testaccuratesse (3 onderzoeken) lijken er geen grote verschillen te zijn tussen type 1 en 2. De auteurs van de Cochrane rapport (Heus, 2018) schrijven dat gegeven de overeenkomsten en de aard van onderzoeken met een type 2 monitor (een uitbreiding van metingen van onderzoek met type 3 monitoren) het aannemelijk is dat het klinisch nut op zijn minst vergelijkbaar is met dat van type 3.

20 Uit Tabel 2 komt naar voren dat het aantal fout-positieven en fout-negatieven sterk afhangt van de prevalentie van OSA in de onderzochte populatie. Bij gelijkblijvende sensitiviteit zal het aantal gemiste diagnosen per 1000 geteste personen (fout-negatieven) stijgen, als de OSA-prevalentie toeneemt. Het omgekeerde geldt voor het aantal fout-positieven: bij gelijkblijvende specificiteit zal het aantal ten onrechte gestelde diagnosen (fout-positieven) per 1000 geteste personen juist dalen, als de OSA-prevalentie toeneemt. Het is dan ook belangrijk om een goede anamnese en lichamelijk onderzoek af te nemen en alleen diagnostiek te verrichten bij patiënten waarbij OSA op basis van symptomen waarschijnlijk is.

30 Als kanttekening bij de klinische nut onderzoeken kan worden opgemerkt dat deze zijn gedaan in grotendeels mannelijke populaties, gemiddeld gezien met (ernstig) overgewicht, zonder ernstige comorbiditeit, van middelbare leeftijd, dus een vrij algemene OSA-populatie. Wanneer de studies in andere populaties waren uitgevoerd, zou dit hebben kunnen leiden tot andere conclusies. Zo presenteren vrouwen zich op een andere manier dan mannen (Bosignore, 2019); met name premenopauzale vrouwen hebben een andere klachtenpresentatie. Er zijn aanwijzingen dat ze relatief veel klachten hebben bij een lagere AHI en ook REM-slaap gerelateerd OSA komt vaker voor dan bij mannen. Ook kunnen de resultaten niet zonder meer geëxtrapoleerd worden naar specifieke patiëntgroepen en ouderen, omdat dat niet goed is onderzocht.

40 Een type 3 slaaponderzoek is minder belastend, meer beschikbaar en goedkoper dan een PSG. Er kunnen echter geen slaap, slaapstadia en arousals worden vastgesteld indien een PG-onderzoek als type 3 onderzoek wordt ingezet. Een PG-onderzoek meet de AHI op basis van aantal uren in bed, terwijl een PSG de meting baseert op de slaapduur. Gevolg is dat berekende indexen in een PG-onderzoek, zoals de AHI, gebaseerd zijn op tijd in bed, in plaats van totale slaaptijd, wat een onderschatting kan geven van de werkelijke ernst van de OSA. Indien een PAT-onderzoek wordt ingezet, wordt met behulp van actigrafie wel een waarschijnlijk nauwkeuriger schatting gemaakt van de AHI in vergelijking met een type 3 slaaponderzoek zonder actigrafie. Met een PSG kunnen de respiratoire gebeurtenissen nauwkeurig worden vastgesteld in relatie tot de slaapstadia en arousals in het EEG. Fysiologische effecten van de ademhalingsgebeurtenissen op onder andere slaapcontinuïteit, zuurstofsaturatie, beenbewegingen en hartfrequentie zijn met deze techniek aantoonbaar en kwantificeerbaar. Hierdoor kunnen met een PSG ook andere slaapstoornissen worden gediagnosticeerd, die apart van of samen met OSA kunnen voorkomen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk dat ze vooral tijdig de beste diagnostiek krijgen om de juiste behandeling te krijgen. En bij verdenking op een fout-negatieve uitslag verder onderzoek te krijgen. Men hecht over het algemeen meer waarde aan een goede anamnese, de juiste diagnose en een goede nabehandeling, dan aan het type slaaponderzoek.

5

Het verschil in belasting voor de patiënt van PG of een PSG-meting thuis is niet heel groot. Een PSG kost de patiënt iets meer tijd door het plaatsen van de elektrodes.

Kosten (middelenbeslag)

10 Toegankelijkheid en lage kostprijs, althans wanneer de technische inzet en beoordeling van het resultaat correct worden toegepast, zijn vooralsnog voordelen van type 3 slaaponderzoek. De technische ontwikkelingen van zowel apparatuur als van de software zijn dusdanig, dat de kostprijs van een ambulante PSG aanzienlijk lager zijn geworden in de afgelopen jaren. Rekening houdend met de inherente beperkingen en in het perspectief van de huidige technologische (r)evolutie is het mogelijk 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 ambulant gebruik, liggen voor de hand (Pevernagie, 2015). De kosten van een ambulant PSG (type 2) zijn lager dan voor een klinisch PSG (type 1) (geen opname, geen tijd kwijt aan video beoordeling). Type 3 en type 2 verschillen ook in prijs, maar het verschil in kostprijs wordt steeds kleiner.

15

20

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er dient altijd een uitgebreide anamnese gedaan te worden voorafgaand aan een slaaponderzoek. Voor een doelmatige inzet van zowel type 3 onderzoek als PSG is het van belang dat de, BIG-geregistreerde, behandelaar voldoende kennis en expertise heeft in het aandachtsgebied slaapgeneeskunde (bevoegd en bekwaam, dit kan in een verlengde armconstructie). Deze kwalificaties zijn vereist om zowel pre-testwaarschijnlijkheid te kunnen inschatten als post-test resultaten genuanceerd te kunnen interpreteren. Voor artsen is bij de keuze voor type 3 of PSG, naast de inhoudelijke opbrengst, de beschikbaarheid van het aanvullend onderzoek van belang. Dit verschilt per afdeling. Voor klinieken die alleen type 3 onderzoeken aanbieden, zou het betekenen dat bij patiënten die na de intake een indicatie voor PSG hebben, ze PSG moeten implementeren of een samenwerkingsverband met een andere partij moeten aangaan die wel PSG kan uitvoeren. Dit kan leiden tot het volgen van scholings- en aanschaftraject.

25

30

Een belangrijke aanpassing voor instellingen kan zijn dat het stappenplan/ zorgpad veranderd moet worden, zodat er eerst altijd een goede somnologische anamnese gedaan wordt, waaruit voortvloeit of, en welk slaaponderzoek het meest geschikt is.

35

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Als referentiemethode voor het diagnosticeren van OSA wordt wereldwijd (video-)PSG gehanteerd. Hiermee kunnen, door de mogelijkheid respiratoire gebeurtenissen vast te stellen in relatie met slaapstadia en andere factoren, ook andere slaapstoornissen worden gediagnosticeerd, die apart van of samen met OSA kunnen voorkomen. Op basis van de literatuuranalyse en bovengenoemde overwegingen, kunnen we wel concluderen dat een type 3 slaaponderzoek klinisch even nuttig lijkt als een PSG, een aanvaardbare diagnostische testaccuratesse heeft, over het algemeen iets minder belastend is voor de patiënt, goedkoper en toegankelijker dan een PSG. De klinisch nut onderzoeken zijn echter bij een vrij standaard, overwegend mannelijke, OSA-patiëntenpopulatie uitgevoerd, waardoor de resultaten moeilijk te extrapoleren zijn naar andere patiëntgroepen, vrouwen en ouderen. Bij de beoordeling van de resultaten moet daarnaast rekening gehouden worden met de mogelijkheid op fout-positieve uitslagen om onnodige behandeling te voorkomen. Bij twijfel zou laagdrempelig de diagnose moeten worden heroverwogen en eventueel opgevolgd moeten worden met een PSG. Om dubbel-diagnostiek te vermijden, wordt bij twijfel over de pre-testwaarschijnlijkheid op OSA een PSG geadviseerd.

40

45

50

Er dient altijd een somnologische anamnese uitgevoerd door een BIG-geregistreerd zorgverlener met voldoende kennis van slaapgeneeskunde (bevoegd en bekwaam) te worden om te bepalen *of en welk* slaaponderzoek nodig is. De diagnostiek wordt in principe handmatig uitgelezen en geïnterpreteerd. Een beschrijving van de technisch correcte uitvoering en interpretatie van PG en PSG valt buiten het bestek van deze module. Hiervoor wordt verwezen naar de AASM manual for the scoring of sleep and associated events (AASM, 2020).

De ontwikkeling van PAT technologie (zoals de watchPAT en NightOwl) in de diagnostiek van OSA is veelbelovend; gezien de goede overeenkomst in scoring van slaapduur en AHI lijkt het vergelijkbaar met een PG (Yalamanchali, 2013; Zhang, 2020). Er ontbreken echter nog klinische nutstudies om te kunnen aantonen wat het effect is op klinisch relevante uitkomstmaten. Diagnostische accuratesse studies zijn wel beschikbaar en in AASM-richtlijn (2017) is de PAT dan ook goedgekeurd. In de klinische praktijk is ook al ervaring opgedaan met deze vorm van diagnostiek. Op basis van deze ervaring ziet de werkgroep PAT als een bruikbaar diagnosticum, mits er wordt voldaan aan de volgende criteria volgens de AASM: meting met ten minste oximetrie en actigrafie. De toevoeging van een betrouwbaarder geschatte slaaptijd met behulp van actigrafie is een pluspunt ten opzichte van de PG. De ademhalingspatronen worden daarentegen minder betrouwbaar gemeten.

Onbewaakte ambulante toepassing van type 3 PM wordt op basis van bovenstaande adequaat geacht voor de diagnose van OSA (ten opzichte van PSG als referentiemethode) onder de volgende voorwaarden:

- uitgebreide anamnese door een zorgverlener met expertise op het gebied van slaapgeneeskunde;
- enkel in geval van hoge pre-test waarschijnlijkheid voor OSA (indien bij klinische beoordeling tenminste 2 van de 3 kenmerken aanwezig (snurken, geobserveerde ademstops, verhoogde slaperigheid (bijvoorbeeld $ESS \geq 10$)), zonder aanwijzingen voor relevante andere slaapstoornissen en/of onderstaande subgroepen.
- Mits er rekening wordt gehouden met patiëntkenmerken die mogelijk minder geschikt zijn voor onderzoek met PAT-technologie:
 - Atriumfibrilleren (AF): het is de mening van de werkgroep dat bij bekend AF de voorkeur uitgaat naar een ander type onderzoek. Door de al bestaande variabiliteit in de hartslag zijn de arousals minder goed herkenbaar en dus is manuele correctie lastiger. Sommige aanbieders van PAT technologie hebben wel registratie voor het onderzoek bij ritmestoornissen.;
 - Bij gebruik van alfablokkers: perifere sympaticusactiviteit wordt onderdrukt, daarmee zijn deze mensen ongeschikt voor PAT;
 - Verdenking op centrale slaapapneu: minder geschikt omdat de ademhalingsactiviteit minder goed in beeld komt.

Een PSG is geïndiceerd bij de volgende subgroepen:

- Patiënten die geanalyseerd worden voor een operatieve (irreversibele) OSA-behandeling, zij zouden, gezien de irreversibele ingreep, altijd PSG voorafgaand aan de ingreep moeten krijgen, ter voorkoming van een fout-positieve diagnose. Voor tongzenuwstimulatie is een PSG een voorwaarde voor de commissie die beoordeelt of de ingreep geïndiceerd is.
- Patiënten die voor een second opinion komen, vooral na falen therapie. Er is een hogere pre-test waarschijnlijkheid dat de patiënt geen OSA heeft (andere oorzaak voor de klachten of een bijkomende aandoening dan wel slaapstoornis).
- Onduidelijke testuitslag type 3 onderzoek, discrepantie tussen klachten en uitslag type 3 onderzoek.
- Patiënten bij wie naast OSA aan méér/andere slaapstoornis gedacht wordt (bijvoorbeeld insomnie, primaire hypersomnie, nachtelijke epilepsie, (non)REM-parasomnie,

PLMD). (Bij circadiaan ritmeprobleem en verdenking OSA kan type 3 meting wel, alleen timing aanpassen)

De werkgroep is van mening dat er subgroepen zijn waar PSG laagdrempelig ingezet kan worden, zoals:

- Bij verdenking OSA met lage pre-test waarschijnlijkheid. Dit komt onder andere vaak voor bij ouderen en (premenopauzale) vrouwen. Oudere patiënten en vrouwen zijn ondervetegenwoordigd in de wetenschappelijke studies. Daarnaast hebben met name premenopauzale vrouwen een andere klachtenpresentatie. Zo zijn er aanwijzingen dat ze relatief veel klachten hebben bij een lagere AHI en komt ook REM-slaap gerelateerd OSA vaker voor dan bij mannen (Bonsignore, 2019). Oudere mensen hebben ook vaak een atypische presentatie van OSA (Netzer, 2016). Ook verandert slaap met het ouder worden en komen slaapademhalingsstoornissen vaker voor. Bovendien hebben ouderen over het algemeen meer bijkomende ziektes en functionele klachten gerelateerd aan het ouder worden (zie ook de richtlijnmodule Behandeling van OSA bij ouderen).
- Verdenking centraal apneusyndroom (CSA) of bijkomende hypoventilatie. Deze groepen zijn geëxcludeerd bij de vergelijkende studies tussen type 1 en type 3 monitor en zijn beter te diagnosticeren met een PSG.
- Ernstig COPD, hartfalen en chronisch atriumfibrilleren, neuromusculaire aandoening, ernstige restrictieve longaandoening. Er is te weinig onderzoek gedaan naar het gebruik van PG in deze populaties omdat patiënten met deze aandoeningen vaak geëxcludeerd waren voor de studies. Daarnaast is bekend dat in deze patiëntengroepen (o.a. hartfalen of atriumfibrilleren) andere (bijkomende) slaapstoornissen meer voorkomen, waaronder CSA en hypoventilatiesyndromen. Ernstig COPD en of ernstig overgewicht geeft vaker een bijkomende hypoventilatie (McNicholas, 2019, Mokhlesi, 2019).
- Patiëntgebonden omstandigheden, zoals woonomstandigheden van de patiënt, afstand tot de kliniek, voorkeur van de patiënt (bijvoorbeeld angstig om thuis een onderzoek te ondergaan), verstandelijke of fysieke beperking, hetgeen een onderzoek thuis lastig of onmogelijk maakt.

Aanbevelingen

Doe voorafgaand aan een slaaponderzoek altijd een somnologische anamnese (voor de invulling hiervan, zie bijlage Slaapanamnese ten behoeve van de richtlijnmodule PG/PSG bij OSA).

Verricht initieel een type 3 slaaponderzoek bij patiënten met een hoge verdenking op OSA(S) (indien bij klinische beoordeling tenminste 2 van de 3 kenmerken aanwezig (snurken, geobserveerde ademstops, verhoogde slaperigheid (bijvoorbeeld $ESS \geq 10$)), zonder verdenking op een andere slaapstoornis (op basis van de anamnese) en/of onderstaande subgroepen.

Verricht een type 1 (video-geobserveerd) of type 2 meting bij:

- tongzenuwstimulatiezorg of irreversibele OSA-chirurgie;
- second opinion;
- bij discrepantie tussen klachten en uitslag van de test;
- patiënten bij wie naast OSA aan méér/andere slaapstoornis gedacht wordt (bijvoorbeeld insomnie, parasomnie, centrale hypersomnie/narcolepsie, nachtelijke epilepsie, RBD, PLMD).

Overweeg laagdrempelig een PSG uit te voeren bij:

- verdenking centraal slaapapneu of bijkomende hypoventilatie;
- ernstig COPD, hartfalen en chronisch atriumfibrilleren, neuromusculaire aandoening, ernstige restrictieve longaandoening.

- bij verdenking OSA met lage pre-test waarschijnlijkheid , zoals premenopauzale vrouwen en ouderen
- andere patiëntgebonden omstandigheden, zoals woonomstandigheden, voorkeur van de patiënt (bijvoorbeeld bij angst), verstandelijke of fysieke beperking.

Bijlage Slaapanamnese ten behoeve van de richtlijnmodule PG/PSG bij OSA

Algemeen: Nacht en Dag

- Reden van verwijzing
- 5 • Grootste probleem patiënt:
 - Belangrijkste klachten OSA, bijvoorbeeld snurken, insomnia, slaperigheid, concentratieprobleem
 - Sinds hoe lang klachten
 - Klachten overdag; concentratie, slaperigheid en ongewenst in slaap vallen, stemming
 - 10 ○ Met betrekking tot werk: ervaren problemen in concentratie en aandacht, ervaren functioneringsproblemen of veiligheidsproblemen/veiligheidsrisico's in risicovol werk
 - Problemen met slaaphygiëne (cafeïne/alcohol/drugs/beeldscherm/bewegen)
 - Werk/wisseldiensten/hobby/taken thuis/stress/verkeer/verstoring door huisgenoten of andere factoren die patiënt als oorzaak kan aangeven
 - 15 ○ Slaapritme (regelmatig of onregelmatig, bedtijden en opstaan tijden, hoe vaak wakker 's nachts, reden van wakker worden, gedrag in de nacht, aantal uren slaap, hinderlijke of overmatige droomsensaties, in- en doorslaapproblemen)
- Wat heeft patiënt zelf al gedaan aan de slaapproblemen?
- Verwachting patiënt ten aanzien van behandeling, wat is de hulpvraag
- 20 • Andere klachten: cardiale klachten (onder andere nachtelijke palpitations), pulmonale klachten, gewichtstoename laatste tijd, reflux (met name 's nachts), stemmingsklachten
- Medische voorgeschiedenis
- Allergieën
- Intoxicaties
- 25 • Medicatie

OSA

Snurken/Ademstops/Stikken/Droge mond in de ochtend/ Ochtendhoofdpijn/ neuspassageklachten/ nycturie

30 RLS/PLMS (restless legs/periodic limb movements during sleep)

Relevante verstoring van de slaap door restless legs klachten of beenbewegingen tijdens de slaap

Circadiane ritmestoornis zoals DSPS (delayed sleep phase syndrome)

Relevante problemen met verschuiving van slaapritme, verschil week/weekeinde

Parasomnie

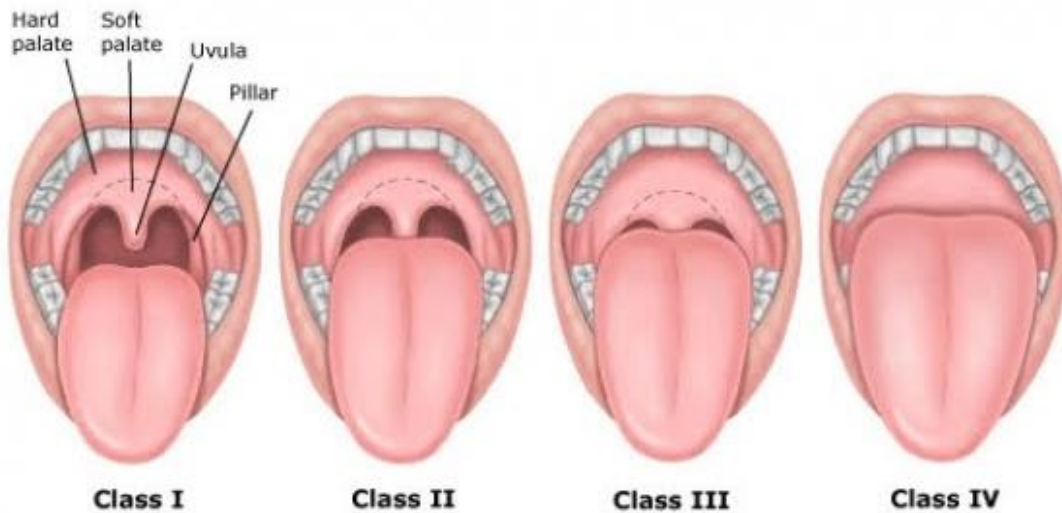
35 Relevant afwijkend gedrag tijdens de slaap

Centrale hypersomnolentie

Indien ongewenst in slaap vallen overdag, vraag naar aanwezigheid van hypnagoge en hypnopompe hallucinaties, kataplexie, slaapparalyse.

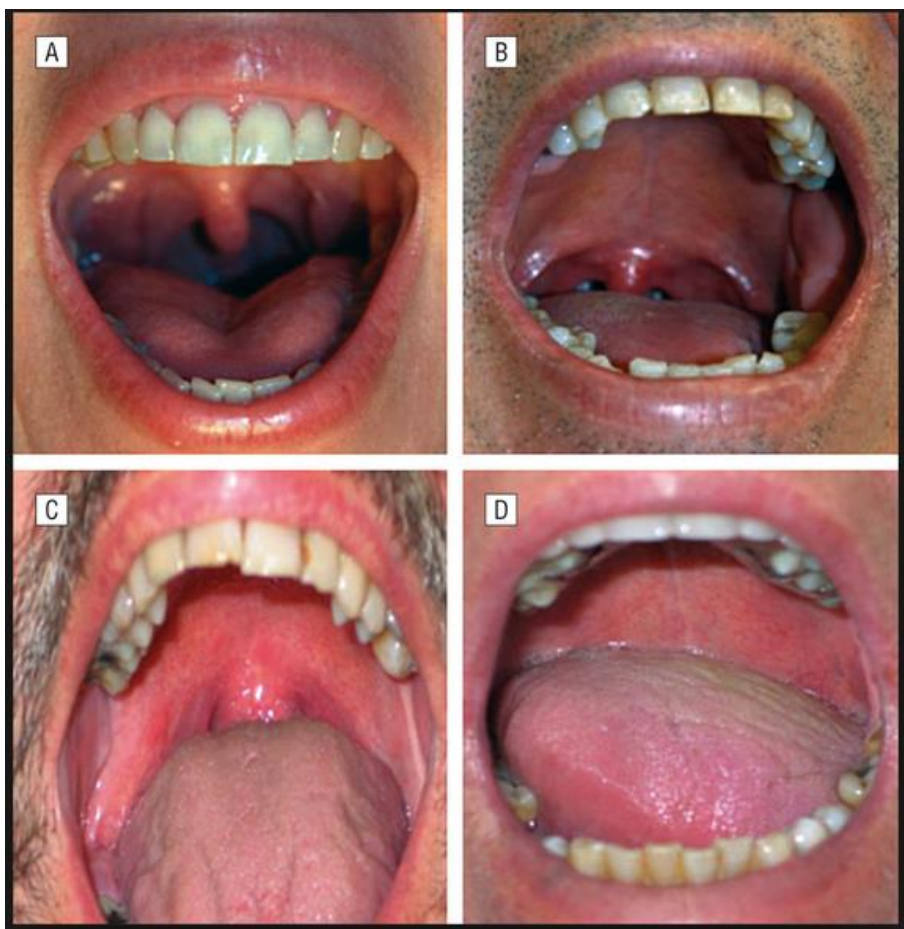
40 Lichamelijk Onderzoek

- bloeddruk/ pols/ saturatie/ auscultatie hart longen/BMI (body mass index)
- halsontrek/ beschrijving palatum ("gotisch", afstand ten opzichte van pharynxachterwand, "webbing", huid)/ Mallampati score/ Tonsillen graad/ toestand gebit (indien MRA optie)/ positie kaak /neusdoorgankelijkheid/
- 45 • Extremiteten: perifeer oedeem



- Class 1- soft palate, fauces, uvula, anterior and posterior pillars visible
- Class 2- soft palate, fauces uvula visible
- Class 3- soft palate, base of uvula visible
- Class 4- soft palate not visible

Figuur 1 - Mallampati score (UpToDate, Graphic 75229 Version 10.0)



Literatuur

- American Academy of Sleep Medicine (AASM). Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. 2019
- 5 American Academy of Sleep Medicine (AASM). The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events (2020). <https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual/>
- Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.3. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2016.
- 10 Bonsignore MR, Saaresranta T, Riha RL. Sex differences in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev*. 2019 Nov 6;28(154):190030. doi: 10.1183/16000617.0030-2019. PMID: 31694839.
- Chai-Coetzer CL, Antic NA, Hamilton GS, et al. Physician Decision Making and Clinical Outcomes With Laboratory Polysomnography or Limited-Channel Sleep Studies for Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017 Mar 7;166(5):332-340. doi: 10.7326/M16-1301. Epub 15 2017 Jan 10. PMID: 28114683.
- 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.
- Corral J, Sánchez-Quiroga MÁ, Carmona-Bernal C, et al; for the Spanish Sleep Network. Conventional Polysomnography Is Not Necessary for the Management of Most Patients with Suspected
- 20 Obstructive Sleep Apnea. Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Nov 1;196(9):1181-1190. doi: 10.1164/rccm.201612-2497OC. PMID: 28636405.
- Heus P, Van Doorn S, Damen A, et al. (Cochrane Netherlands). Diagnostiek bij patienten met slaperigheidsklachten en verdenking op slaapapneu (OSA) Deel 2. Systematische reviews. 2018
- Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: Evidence
- 25 Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017 Jan 24;317(4):415-433. doi: 10.1001/jama.2016.19635. Erratum in: *JAMA*. 2017 Mar 28;317(12):1278. PMID: 28118460.
- 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.
- 30 *J Clin Sleep Med*. 2017 Mar 15;13(3):479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506. PMID: 28162150; PMCID: PMC5337595.
- McNicholas WT, Hansson D, Schiza S, Grote L. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. *Eur Respir Rev*. 2019 Sep 25;28(153):190064. doi: 10.1183/16000617.0064-2019. PMID: 31554703.
- 35 Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, et al. Evaluation and Management of Obesity Hypoventilation Syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Aug 1;200(3):e6-e24. doi: 10.1164/rccm.201905-1071ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Nov 15;200(10):1326.
- Netzer NC, Ancoli-Israel S, Bliwise DL, Fulda S, et al. Principles of practice parameters for the
- 40 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 Oct;48(4):992-1018. doi: 10.1183/13993003.01975-2015. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27471200.
- Pevernagie DA, Verbraecken JA. East, West: is home best? *Sleep Med*. 2015;16(11):1432-3.
- Yalamanchali S, Farajian V, Hamilton C, Pott TR, Samuelson CG, Friedman M. Diagnosis of obstructive
- 45 sleep apnea by peripheral arterial tonometry: meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Dec;139(12):1343-50. doi: 10.1001/jamaoto.2013.5338. PMID: 24158564.
- Zhang Z, Sowho M, Otvos T, Sperandio LS, East J, Sgambati F, Schwartz A, Schneider H. A comparison of automated and manual sleep staging and respiratory event recognition in a portable sleep diagnostic device with in-lab sleep study. *J Clin Sleep Med*. 2020 Apr 15;16(4):563-573. doi: 50 10.5664/jcsm.8278. PMID: 32022670; PMCID: PMC7161441.

Module 2 Effect van behandeling van OSA op comorbiditeiten

Uitgangsvraag

5 Dient een patiënt met (asymptomatisch of symptomatisch) obstructief slaapapneu (OSA) en comorbiditeit behandeld te worden om uitkomsten gerelateerd aan de comorbiditeiten te verbeteren?

Inleiding

10 Waar het bij patiënten met OSA-gerelateerde klachten makkelijk is om een behandeldoel vast te stellen, is het onduidelijk wanneer een patiënt met een verhoogde AHI zonder klachten (asymptomatisch OSA), wel of niet behandeld moet worden. Obstructief slaapapneu (OSA) is geassocieerd met een verhoogd risico op andere aandoeningen. Wanneer behandeling van OSA ook een effect op deze andere aandoeningen bewerkstelligt, zou dat een reden kunnen zijn om OSA-behandeling te starten.

15 In deze module onderzoeken we wat er bekend is over behandeling van (asymptomatische en symptomatische) OSA bij patiënten met bestaande comorbiditeit. Met andere woorden; is het zinvol om OSA te behandelen met het oog op comorbiditeit(en) (McNicholas, 2018)? En dienen patiënten met andere aandoeningen (onder andere diabetes mellitus, hypertensie, atriumfibrilleren) gescreend te worden op het bestaan van OSA?

20

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is de volgende zoekvraag met bijbehorende PICO opgesteld:

25 Wat is het effect van behandeling met CPAP of een MRA bij asymptomatische patiënten met OSA én verschillende typen comorbiditeit (diabetes mellitus type 2, atriumfibrilleren, hypertensie of een coronaire hartziekte) op uitkomsten gerelateerd aan de comorbiditeit?

30	P: (welke patiëntcategorie)	Volwassen patiënten met OSA (AHI>5) en met diabetes mellitus type 2, atriumfibrilleren, hypertensie of een coronaire hartziekte;
	I: (welke interventie)	CPAP of MRA;
	C: (welke comparison)	controlebehandeling, standaardzorg
	O: (welke uitkomstmaten)	Diabetes mellitus: HbA1c Hypertensie: verlaging 24-uurs bloeddruk, nachtelijke bloeddruk Atriumfibrilleren: recidief atriumfibrilleren Coronaire hartziekten: cardiovasculaire en totale mortaliteit
35	Studiedesign:	RCT's
	Timing:	niet a priori gedefinieerd

Klinisch relevante verschillen van uitkomstmaten

- 40
- Diabetes mellitus: de werkgroep definieerde een gemiddeld verschil $\geq 0,3\%$ in verbetering van HbA1c als een klinisch relevant verschil (Ismail-Beigi 2012; Look AHEAD 2010).
 - Hypertensie: de werkgroep gebruikte de klinisch relevante verschillen zoals gesteld in de AASM richtlijn (2019): een gemiddeld verschil in daling van ≥ 2 mmHg systolische bloeddruk, en een verschil in daling van ≥ 1 mmHg op de diastolische bloeddruk als een klinisch relevant
 - 45
 - Atriumfibrilleren: de werkgroep definieerde een RR van 0,8 op recidief atriumfibrilleren als een klinisch relevant verschil, en 20% vermindering van tijd in atriumfibrilleren.
 - Coronaire hartziekten: de werkgroep definieerde een RR van 0,8 op cardiovasculaire en totale mortaliteit als klinisch relevant.
- 50

Zoeken en selecteren (Methode)

Voor de beantwoording van de zoekvraag is gebruik gemaakt van een reeds bestaande Cochrane review (Bergman, 2019). Deze is in opdracht van het Zorginstituut Nederland uitgevoerd en beantwoordt bovengenoemde PICO.

Samenvatting literatuur

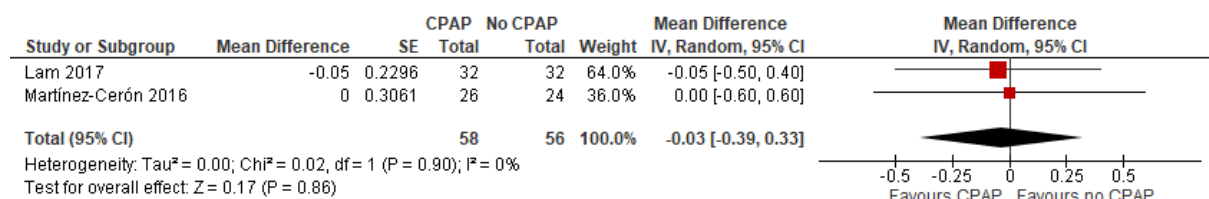
Beschrijving studies – Diabetes mellitus

De zoekactie van Cochrane Nederland op 14 december 2018 leverde 516 hits op. Uiteindelijk werden zeven RCT's geïncludeerd die het effect van CPAP-behandeling onderzochten bij patiënten met een verhoogde AHI en diabetes mellitus type 2. Vier studies vergeleken CPAP met gebruikelijke zorg. De andere drie studies gebruikten sham-CPAP als controle (1 studie nam HbA1c mee als uitkomstmaat). De follow-up varieerde van 1 week tot 1 jaar. Geen van de studies includeerde alleen asymptomatische patiënten (ESS<10), maar bij vier studies was de gemiddelde baseline ESS wel onder de 10. Alle studies hadden een hoog risico op bias vanwege performance bias en detection bias.

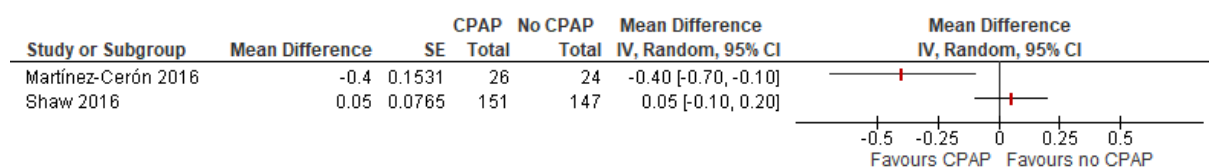
Resultaten - diabetes mellitus

HbA1c

De vier studies die CPAP met geen CPAP vergeleken, rapporteerden alle de uitkomstmaat HbA1c. Na drie maanden follow-up bedroeg het gemiddelde verschil in verbetering van het percentage HbA1c t.o.v. baseline -0,03% (95% BI -0,39 tot 0,33) (zie Figuur 2.1). Na zes maanden waren de resultaten tegenstrijdig waardoor de data niet gepooled zijn (figuur 2.2): Martínez-Ceron (2016) liet een gemiddeld verschil in afname zien van 0,40 tegenover Shaw (2016) die geen significant verschil vond. Eén onderzoek kon niet meegenomen worden in de meta-analyse, omdat geen kwantitatieve resultaten werden vermeld. De auteurs rapporteerden op geen enkel meetmoment een verschil op HbA1c (West, 2018a). Ook één studie die CPAP met shamCPAP vergeleek, vond geen verschil tussen de groepen op HbA1c (MD= -0,07% (95% BI -0,81 tot 0,67) na drie maanden follow-up (West, 2007).



Figuur 2.1 Forest plot van het verschil in verbetering van HbA1c (%) t.o.v. baseline na drie maanden follow-up tussen CPAP en geen CPAP onder patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2 (figuur overgenomen uit Bergman, 2019)



Figuur 2.2 Forest plot van het verschil in verbetering van HbA1c (%) t.o.v. baseline na zes maanden follow-up tussen CPAP en geen CPAP onder patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2 (figuur overgenomen uit Bergman, 2019)

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat HbA1c na 3 maanden is met 1 niveau verlaagd vanwege het geringe aantal patiënten (imprecisie). Er zijn beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias gezien gebrek aan blindering), maar daar is niet voor afgewaardeerd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat HbA1c na 6 maanden is met 3 niveaus verlaagd vanwege het geringe aantal patiënten (imprecisie), inconsistentie en beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias vanwege een onvolledige intention-to-treat analyses).

5 Conclusies

Redelijk GRADE	Behandeling met CPAP resulteert na 3 maanden waarschijnlijk niet of nauwelijks in een verbetering van het percentage HbA1c vergeleken met geen of sham-CPAP bij patiënten met OSA en diabetes type 2. <i>Bronnen: Bergman, 2019</i>
-----------------------	--

Zeer laag GRADE	Het bewijs is zeer onzeker over het effect van CPAP op HbA1c na zes maanden vergeleken met geen CPAP bij patiënten met OSA en diabetes type 2. <i>Bronnen: Bergman, 2019</i>
------------------------	---

Beschrijving studies - Atriumfibrilleren

De zoekactie van Cochrane op 14 december 2018 naar behandeling van patiënten met OSA en atriumfibrilleren leverde 141 hits op, waarvan geen van de onderzoeken ging over de behandeling van patiënten met OSA en atriumfibrilleren. Eén onderzoek echter betrof patiënten met OSA en atriumfibrilleren die cardioversie vanwege atriumfibrilleren hadden ondergaan en bij wie het effect van CPAP-behandeling (versus geen CPAP) op het optreden van een recidief van het atriumfibrilleren werd onderzocht (Caples, 2018). Deze studie is geïncludeerd. Er werden 25 patiënten geïncludeerd, die een AHI ≥ 5 en een ESS ≤ 10 hadden. De follow-up bedroeg 1 jaar. De evidence tabel, risk-of bias tabel en summary-of-findings tabel is te vinden in de Cochrane review, bijlage 2.4, 2.5 en 2.6 (Bergman, 2019).

De update van de literatuursearch op 5 juli 2021 leverde 21 hits op. Hiervan voldeed 1 studie aan de PICO. De studie van Traaen (2021) onderzocht CPAP versus geen CPAP bij 109 patiënten met OSA en atriumfibrilleren. Deze patiënten werden verwezen voor een catheterablatie vanwege paroxismaal atriumfibrilleren. Patiënten werden geïncludeerd als ze een AHI ≥ 15 en een ESS ≤ 15 hadden. De follow-up was 6 maanden en er was geen verschil in uitval tussen de groepen. Bij baseline waren de patiënten in de CPAP-groep 5,6% van de tijd in atriumfibrilleren en 5,0% in de controlegroep.

Resultaten atriumfibrilleren

Recidief atriumfibrilleren

In de studie van Caples (2018) trad bij 3/12 patiënten in de CPAP-groep versus 3/13 patiënten in de controlegroep een recidief atriumfibrilleren op (RR=1,08, 95%BI 0,27 tot 4,37).

Atriumfibrilleren-ziektelast

Van baseline naar de laatste 3 maanden daalde het percentage tijd in atriumfibrilleren licht in beide groepen, waarbij er een minimaal verschil was ten gunste van de CPAP groep van -0,6% (95%BI (95% BI: -2,6 tot 1,3) (Traaen, 2021).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat recidief atriumfibrilleren is met drie niveaus verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias gezien performance bias, detection bias, attrition bias en other bias) en imprecisie (het geringe aantal patiënten, onvoldoende power).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat AF-ziektelast is met drie niveaus verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en imprecisie (het geringe aantal patiënten, onvoldoende power).

5 *Conclusies*

zeer laag GRADE	Het bewijs is zeer onzeker over het effect van CPAP-behandeling op recidief van atriumfibrilleren na 1 jaar vergeleken met geen CPAP bij patiënten met OSA en status na cardioversie vanwege atriumfibrilleren. <i>Bronnen (Bergman, 2019 (Caples, 2018))</i>
------------------------	--

zeer laag GRADE	Het bewijs is zeer onzeker over het effect van CPAP-behandeling AF-ziektelast na 6 maanden vergeleken met geen CPAP bij patiënten met OSA en atriumfibrilleren. <i>Bronnen (Traaen, 2020)</i>
------------------------	--

Beschrijving studies - Hypertensie

10 De zoekactie van Cochrane op 14 december 2018 naar behandeling van patiënten met OSA en hypertensie leverde 1117 hits op, waarvan veertien RCT's uiteindelijk werden geïnccludeerd. Zeven studies vergeleken CPAP met geen CPAP, zes studies vergeleken CPAP en sham-CPAP. De follow-up varieerde van 1 maand tot 36 maanden, en het aantal patiënten tussen de 35 en 374. Twee onderzoeken includeerden specifiek patiënten zonder slaperigheidsklachten (ESS<11 of <10) (Barbe, 2010; Robinson, 2016). Barbe (2010) nam alleen in de spreekkamer gemeten bloeddruk mee en komt daarom niet terug in onze resultaten. Bij zes studies was de gemiddelde of mediane ESS-score op baseline ≤10. Zes studies includeerden patiënten met moeilijk behandelbaar/therapieresistente hypertensie.

20 Een studie vergeleek MRA met een niet-werkende MRA (72 patiënten), inclusiecriteria waren $AHI \geq 10$ en met een follow-up van 3 maanden.
De evidence tabellen, risk-of bias tabellen en summary-of-findings tabellen zijn te vinden in de Cochrane review, bijlage 3.4, 3.5 en 3.6 (Bergman, 2019).

25 De update van de literatuursearch op 5 juli 2021 leverde 149 studies op. Hiervan voldeden 2 studies aan de PICO. Omdat een studie slechts 16 patiënten includeerde met OSA, diabetes mellitus en chronische nierschade, wordt deze niet meegenomen in de literatuursamenvatting.
Liu (2021) vergeleek CPAP met geen CPAP bij 92 patiënten met OSA en therapieresistente hypertensie. Ze hadden een $AHI \geq 15$, de ESS was geen inclusie criterium, op baseline was deze gemiddeld onder de 10. De follow-up bedroeg 8 weken. De resultaten zijn toegevoegd aan de meta-analyse van Cochrane.

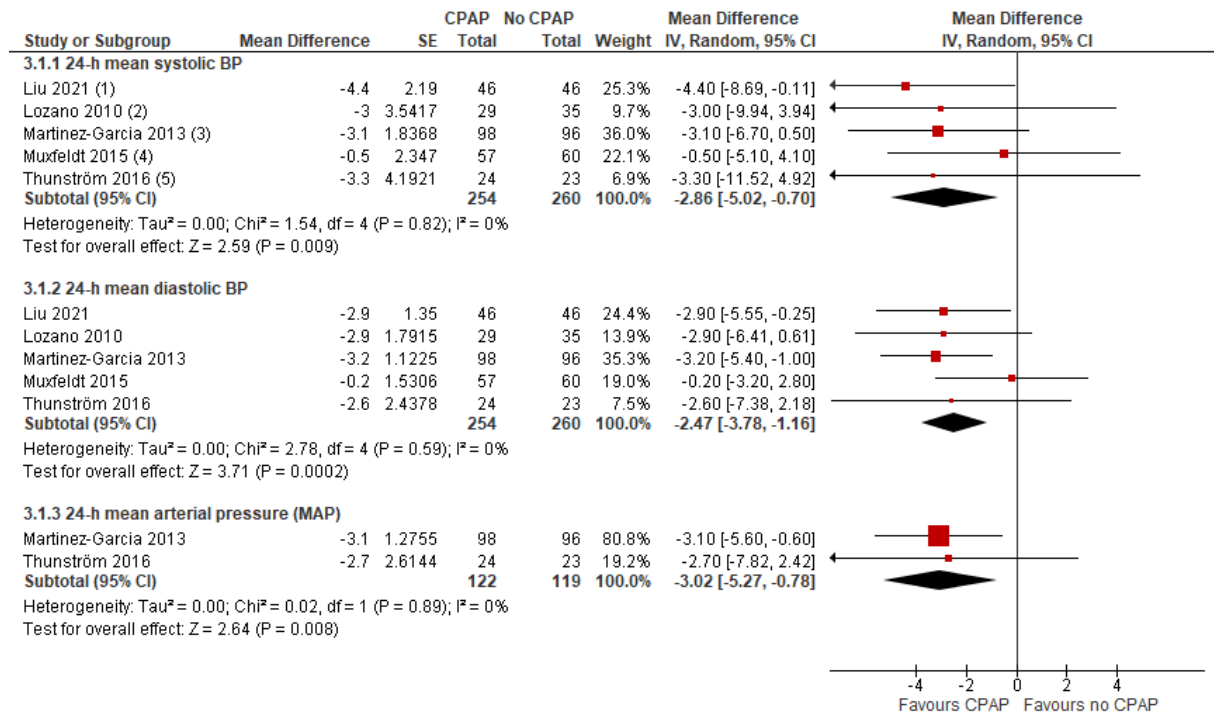
Resultaten - Hypertensie

Bloeddrukdaling (24-uursmeting)

35 CPAP versus geen CPAP: Voor de vergelijking CPAP versus geen CPAP konden de resultaten van vijf studies worden meegenomen, weliswaar met een variërende follow-up van 6 weken tot 6 maanden (vier studies uit de Cochrane review en Liu, 2021). Het verschil in verlaging van de 24-uurs diastolische bloeddruk was met -2,86 (95%BI -5,02 tot -0,70) in het voordeel van CPAP. Het verschil bij de 24-uurs systolische bloeddruk was -2,47 (95%BI -3,78 tot -1,16), in het voordeel van CPAP (zie Figuur 3). De verlaging van 24-uurs arteriële bloeddruk (MAP) was ook in het voordeel van CPAP, met een verschil van -3,01 (95%BI -5,27 tot -0,78) (Figuur 3).

Meer patiënten bereikten een bloeddrukstreefwaarde van <130/80 mm Hg (24-uurs bloeddruk) in de CPAP-groep dan in de groep die niet met CPAP behandeld werd: RR= 1,43 (95% BI 0,83 tot 2,48). Dit gold ook voor het bereiken van een streefwaarde <140/90 mm Hg (spreekkamer bloeddruk): RR= 1,43 (95% BI 1,02 tot 2,00). Het overall RR bedroeg 1,43 (95% BI 1,07 tot 1,90) in het voordeel van CPAP.

5



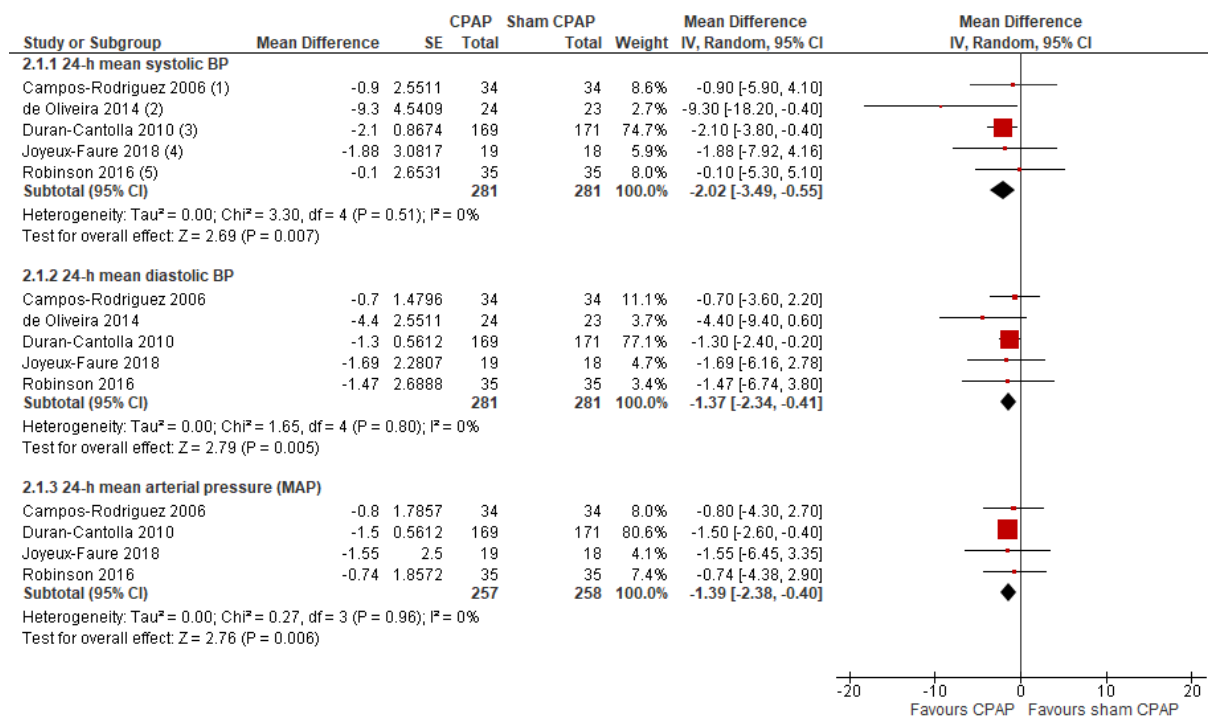
Footnotes

- (1) Follow-up: 8 weeks
- (2) Follow-up: 3 months
- (3) Follow-up: 3 months
- (4) Follow-up: 6 months
- (5) Follow-up: 6 weeks

10 **Figuur 2.3 Forest plot van het verschil in 24-uurs bloeddruk tussen CPAP en geen CPAP onder personen met OSA en hypertensie (op basis van Cochrane review + Liu, 2021)**

15 **CPAP versus sham-CPAP:** Voor de vergelijking CPAP versus sham-CPAP konden de resultaten van 5 studies worden meegenomen (n=575), weliswaar met een variërende follow-up van 3 weken tot 3 maanden. Het verschil in verlaging van de 24-uurs diastolische bloeddruk was met -1,37 (95%BI -2,34 tot -0,41) in het voordeel van CPAP. Het verschil bij de 24-uurs systolische bloeddruk was -2,02 (95%BI -3,49 tot -0,55), ook in het voordeel van CPAP. De verlaging van 24-uurs gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) was ook in het voordeel van CPAP, met een verschil van -1,39 (95%BI -2,38 tot -0,40) (Figuur 4).

20



Footnotes

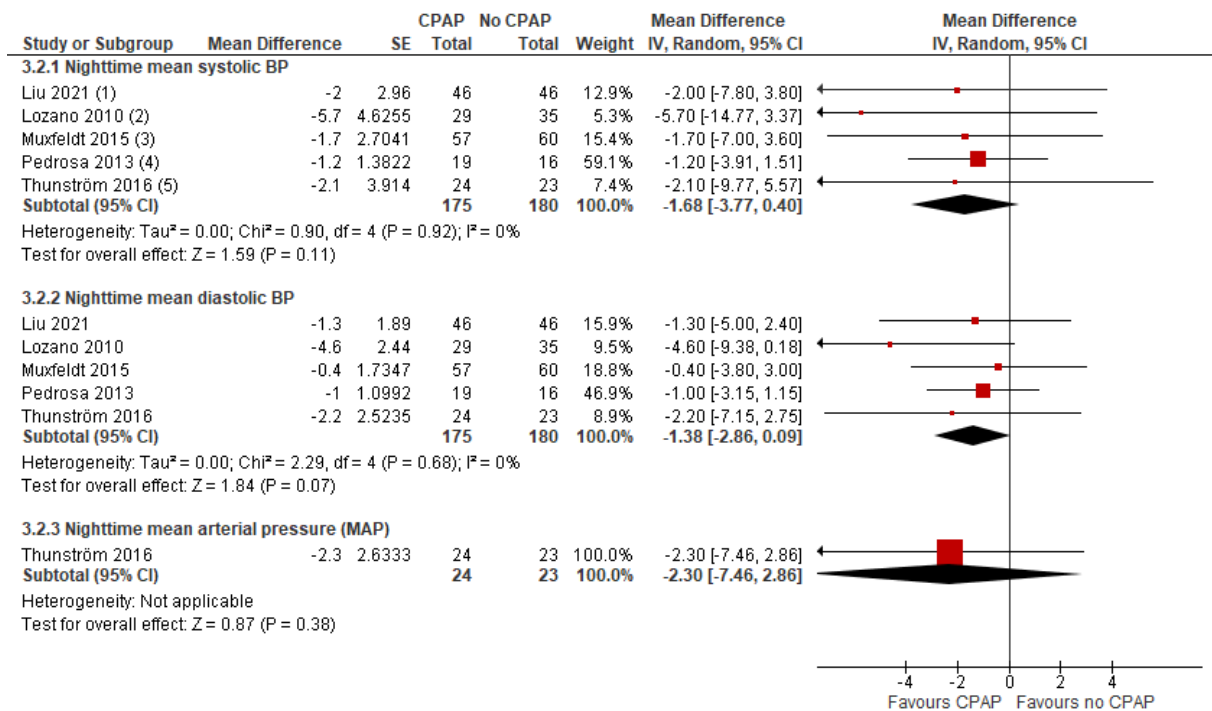
- (1) Follow-up: 1 month
- (2) Follow-up: 2 months
- (3) Follow-up: 3 months
- (4) Follow-up: 3 months
- (5) Follow-up: 1 month (cross-over study; median values were taken as means)

Figuur 2.4 Forest plot van het verschil in 24-uurs bloeddruk tussen CPAP en sham CPAP onder personen met OSA en hypertensie

- 5 *MRA versus sham-MRA*: één studie vergeleek MRA met sham-MRA (Andren, 2013) en vond een gemiddelde daling in 24-uurs systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk en MAP van respectievelijk -1,8 (95%BI -5,7 tot 2,1), -1,0 (-3,9 tot 1,9) en -0,7 (95%BI -4,1 tot 2,6).

Nachtelijke bloeddruk

- 10 *CPAP versus geen CPAP*: Tussen CPAP en geen CPAP verschilden de nachtelijke bloeddrukmetingen als volgt: de systolische bloeddruk met -1,68 mmHg (95% BI -3,77 tot 0,40), de diastolische bloeddruk met -1,38 mmHg (95% BI -2,86 tot 0,09) en de MAP met -2,30 mmHg (95% BI -7,46 tot 2,86)) (in het voordeel van CPAP) (Figuur 5).
- 15 *CPAP versus sham-CPAP*: Tussen CPAP en sham-CPAP verschilden de nachtelijke bloeddrukmetingen als volgt: de systolische bloeddruk -4,40 mmHg (95% BI -7,45 tot -1,35), de diastolische -1,72 mmHg (95% BI -3,03 tot -0,41) en de MAP -2,07 mmHg (95% BI -3,41 tot -0,73) (in het voordeel van CPAP) (Figuur 6).
- 20 *MRA versus sham-MRA*: het verschil in nachtelijke bloeddruk tussen MRA en sham-MRA was voor de systolische -1,4 (95%BI -5,3 tot 2,5, voor de diastolische -1,3 (95%BI -4,1 tot 1,5) en voor de MAP -0,8 (-4,0 tot 2,5) mmHg).

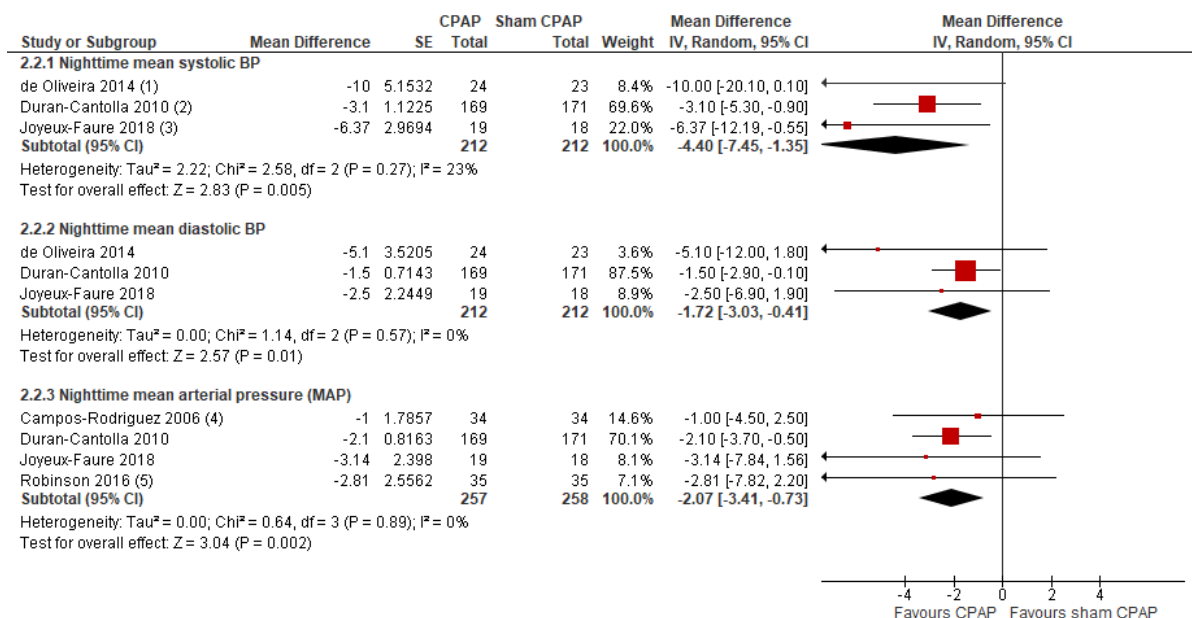


Footnotes

- (1) Follow-up: 8 weeks
- (2) Follow-up: 3 months
- (3) Follow-up: 6 months
- (4) Follow-up: 6 months
- (5) Follow-up: 6 weeks

Figuur 2.5 Forest plot van het verschil in gemiddelde nachtelijke bloeddruk tussen CPAP en geen CPAP onder personen met OSA en hypertensie (op basis van Cochrane review + Liu, 2021)

5



Footnotes

- (1) Follow-up: 2 months
- (2) Follow-up: 3 months
- (3) Follow-up: 3 months
- (4) Follow-up: 1 month
- (5) Follow-up: 1 month (cross-over study; median values were taken as means)

Figuur 2.6 Forest plot van het verschil in gemiddelde nachtelijke bloeddruk tussen CPAP en sham-CPAP onder personen met OSA en hypertensie

Bewijskracht van de literatuur

CPAP versus geen CPAP

5 De bewijskracht voor de uitkomstmaat 24-uurs diastolische en systolische bloeddruk is met 2 niveaus verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en imprecisie (betrouwbaarheidsinterval omvat een niet-klinisch relevante reductie).

10 De bewijskracht voor de uitkomstmaat 24-uurs gemiddelde arteriële druk is met drie niveaus verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en imprecisie (*confidence interval includes irrelevant reduction en onvoldoende power*).

15 De bewijskracht voor de uitkomstmaat behalen van streefbloeddrukwaarde is met twee niveaus verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en imprecisie (betrouwbaarheidsinterval omvat een niet-klinisch relevante reductie, en onvoldoende power).

CPAP versus sham CPAP

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 24-uurs diastolische en systolische bloeddruk is met 2 niveaus verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en imprecisie (betrouwbaarheidsinterval omvat een niet-klinisch relevante reductie).

20 De bewijskracht voor de uitkomstmaat 24-uurs gemiddelde arteriële druk (MAP) is met twee niveaus verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en imprecisie (betrouwbaarheidsinterval omvat een niet-klinisch relevante reductie, en onvoldoende power).

25 De bewijskracht voor de uitkomstmaat nachtelijke bloeddruk (systolische, diastolische en MAP) is met drie niveaus verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en imprecisie (betrouwbaarheidsinterval omvat een niet-klinisch relevante reductie).

MRA versus sham MRA

30 De bewijskracht voor de uitkomstmaat nachtelijke bloeddruk (systolische, diastolische en MAP) is met twee niveaus verlaagd vanwege imprecisie (zeer kleine studie, betrouwbaarheidsinterval overlapt met de klinisch relevante grenzen).

Laag zeer laag GRADE	Behandeling met CPAP resulteert mogelijk in een kleine verbetering van de 24-uurs diastolische en systolische bloeddruk bij patiënten met OSA en hypertensie. Het bewijs is zeer onzeker over het effect van CPAP-behandeling op de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) bij patiënten met OSA en hypertensie (2 onderzoeken). <i>Bronnen: Bergman, 2019</i>
laag GRADE	Behandeling met CPAP resulteert mogelijk in een kleine verbetering van de nachtelijke diastolische en systolische bloeddruk, en de MAP bij patiënten met OSA en hypertensie. <i>Bronnen: Bergman, 2019</i>
laag GRADE	Behandeling met CPAP resulteert mogelijk in een toename van het aantal patiënten dat een bloeddrukstreefwaarde behaalt.

Bronnen: Bergman, 2019

Laag GRADE
 Behandeling met een MRA resulteert mogelijk niet in een verbetering van de 24-uurs diastolische en systolische bloeddruk bij patiënten met OSA en hypertensie.
 Bronnen: Bergman, 2019

Coronaire hartziekten

De zoekactie van Cochrane leverde 1672 artikelen op. Drie RCT's werden geïncludeerd die CPAP vergeleken met geen CPAP in patiënten met OSA en coronaire hartziekten:

- 5 - Liu (2014): Follow-up duur van 3 maanden, 80 patiënten (73% man), inclusie AHI >15 en ODI 4% ≥12.
- Huang (2016): Follow-up van 12 maanden, 78 patiënten (83% man), inclusie AHI ≥15 en ESS <15. In deze studie werd de uitkomstmaat Overlijden niet meegenomen.
- 10 - Peker (2016): Follow-up van 36 maanden, 244 patiënten (84% man), inclusie AHI ≥15 en ESS <10.

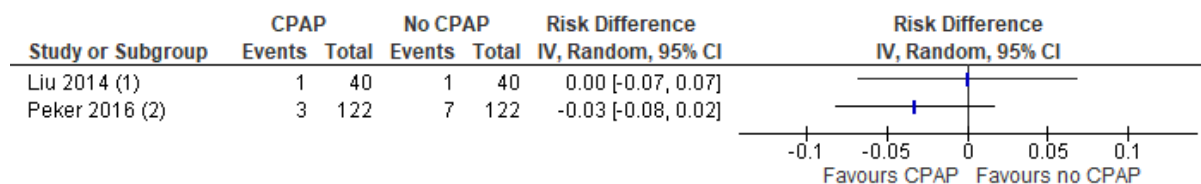
Er werden geen studies gevonden die het effect van MRA onderzochten.

De evidence tabellen, risk-of bias tabellen en summary-of-findings tabellen zijn te vinden in de Cochrane review (Bergman, 2019), bijlage 4.4, 4.5 en 4.6.

Resultaten coronaire hartziekten

Cardiovasculair overlijden

Twee onderzoeken bestudeerden het effect op cardiovasculair overlijden na wel of geen CPAP behandeling. Na 3 en 36 maanden werd geen verschil gezien tussen de groepen (zie figuur 2.7).



Footnotes

- (1) Follow-up 3 months
- (2) Follow-up 36 months

Figuur 2.7 Forest plot van het verschil in cardiovasculair overlijden tussen CPAP en geen CPAP onder patiënten met OSA en coronaire hartziekte

25 *Overlijden ongeacht de oorzaak*

Eén onderzoek onderzocht het effect van CPAP op overlijden (n=244) en zag geen statistisch significant verschil tussen CPAP-gebruikers en de groep die geen CPAP gebruikte (RR=0,78, 95%BI 0,30 tot 2,02).

30 *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht voor de uitkomstmaat overlijden is met 3 niveaus verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias vanwege hoge uitval); en imprecisie (niet voldoende power, betrouwbaarheidsintervallen overlappen klinisch relevante grenzen).

35 De bewijskracht voor de uitkomstmaat overlijden is met 2 niveaus verlaagd imprecisie (niet voldoende power, brede betrouwbaarheidsintervallen).

Conclusies

Zeer laag GRADE	Het bewijs is zeer onzeker over het effect van CPAP-behandeling op cardiovasculair overlijden bij patiënten met OSA en coronaire hartziekte (follow-up na 3 en 36 maanden). <i>Bronnen (Liu, 2014; Peker, 2016)</i>
------------------------	--

Laag GRADE	CPAP-behandeling resulteert waarschijnlijk niet in een verschil in overlijden bij patiënten met OSA en coronaire hartziekte (follow-up 36 maanden). <i>Bronnen (Peker, 2016)</i>
-------------------	---

Overwegingen

5 Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In bovenstaande literatuuranalyse is uitgezocht wat de effecten zijn van behandeling van OSA in combinatie met een comorbiditeit. Aanvankelijk zouden alleen RCT's meegenomen worden bij asymptomatische OSA-patiënten, dus zonder slaperigheidsklachten ($ESS \leq 10$). Er werden echter maar weinig studies gevonden die dit criterium hadden gebruikt voor inclusie van patiënten. Er werd daarom besloten dit te laten vallen. Subgroepanalyses waren helaas niet mogelijk vanwege de kleine aantallen. In het algemeen is het niveau van de onderzoeken laag. Er zijn weinig RCT's en het gebruik van CPAP was regelmatig minder dan de geadviseerde minimale therapieduur (5 dagen per week, gemiddeld minimaal 4 uur per nacht). Ook was de onderzoeksduur in een deel van de studies te kort om een effect te kunnen bewerkstelligen op de uitkomstmaten. Er blijft dus sprake van een kennislacune. Met het huidige bewijs kunnen we per comorbiditeit de onderstaande conclusies trekken. Maar vooral is er behoefte aan meer en kwalitatief beter onderzoek.

Er is weinig bewijs voor een verbetering op de HbA1c wanneer patiënten met OSA en diabetes mellitus type 2 behandeld worden met CPAP, vergeleken met sham-CPAP. Ook op andere diabetes-gerelateerde uitkomstmaten zoals beschreven in de Cochrane review (Bergman, 2019), kon het niet worden aangetoond dan wel uitgesloten of behandeling met CPAP meerwaarde heeft.

Voor het effect van CPAP-behandeling op atriumfibrilleren werden slechts twee studies geïncludeerd. Met een zeer lage bewijskracht konden er geen conclusies worden getrokken over de effectiviteit.

Er lijkt enig bewijs voor een afname van systolische bloeddruk en diastolische bloeddruk wanneer patiënten met OSA en hypertensie behandeld worden met CPAP. De resultaten in onze literatuuranalyse beperken zich tot de 24-uurs meting en nachtelijke bloeddruk. Ook in de spreekkamer gemeten bloeddruk zou mogelijk iets dalen (Bergman, 2019). De puntschatter van het effect haalt de klinisch relevante grens volgens de AASM-criteria (daling systolische bloeddruk van ≥ 2 mmHg; daling van ≥ 1 mmHg diastolisch), echter de betrouwbaarheidsintervallen overschrijden deze grens. Het is daarnaast onduidelijk wat de klinische relevantie is van deze bloeddrukdaling voor de individuele patiënt. Een dergelijke daling zal zelden leiden tot aanpassing van zijn medicatie. Op groepsniveau geeft het mogelijk een verlaagd risico op andere cardiovasculaire eindpunten, maar dit lijkt niet klinisch relevant. In de Nederlandse richtlijn Hypertensie in de tweede lijn worden daarom hogere grenzen voor klinisch relevante uitkomsten gehanteerd (daling 24-uurs systolische bloeddruk van ≥ 5 mm Hg). De resultaten van de twee studies (Barbe, 2010; Robinson, 2016) die asymptomatische patiënten includeerden ($AHI \geq 5$ en $ESS < 11$) waren in lijn met de andere studies. Verder lijken meer patiënten de streefwaarde voor de bloeddruk te halen na behandeling met CPAP. Een mogelijke verklaring is dat patiënten een uitgangsbloeddruk hadden, die dicht bij de streefwaarde ligt. Maar het is ook mogelijk dat de gemiddeld lage daling van de systolische

bloeddruk en de diastolische bloeddruk in de CPAP-groep veroorzaakt wordt doordat grotere, klinisch relevante bloeddrukdalingen bij sommige patiënten ('responders') worden uitgemiddeld door geen of zeer kleine bloeddrukdalingen bij anderen. Er zijn echter geen subgroepenanalyses (bijvoorbeeld voor therapieresistente hypertensie) verricht.

5

Op basis van twee RCT's kon de effectiviteit van CPAP-behandeling bij patiënten met OSA en coronaire hartziekten niet worden aangetoond dan wel worden uitgesloten bij lage/zeer lage kwaliteit bewijs.

10 Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

CPAP-therapie kan de kwaliteit van slaap beïnvloeden, en met name een ogenschijnlijk asymptomatische patiënt zal waarschijnlijk sneller de nadelen (zoals invloed op de kwaliteit van slaap) dan de voordelen ondervinden. Het is onduidelijk of hier op lange termijn nadelige effecten aan zitten. De mogelijke implicaties op de gezondheid van de patiënt moeten dus in ogenschouw worden genomen.

15

Het komt ook voor dat patiënten geen klachten ervaren, maar uiteindelijk toch voordeel van behandeling hebben. Vaak gaat het dan om patiënten die zich niet bewust zijn van hun klachten en op aanraden van hun partner in beeld komen.

20

Kosten (middelenbeslag)

De rol van screenen is niet onderzocht, maar uit de literatuur is bekend dat de incidentie van een verhoogde AHI vele malen hoger is dan die van klinisch relevant OSA (Heinzer, 2015). Het actief screenen op OSA bij grote patiëntgroepen (mensen met diabetes, hypertensie, cardiovasculaire ziekten) die geen voor OSA-verdachte klachten hebben, zou daarmee tot onnodig veel (dure) behandelingen kunnen leiden.

25

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In de huidige situatie worden patiënten met een verhoogde AHI en zonder OSA-klachten, niet standaard behandeld. Het is de ervaring van de werkgroep dat bij therapieresistente hypertensie het nuttig kan zijn om extra aandacht te geven aan OSA-gerelateerde klachten. Indien hier sprake van is, is een slaaponderzoek geïndiceerd. Als slaapapneu wordt vastgesteld, kan met een proefbehandeling worden begonnen. De aanbevelingen wijken daar niet van af.

30

De werkgroep kent geen landelijke screening op OSA in risicogroepen en gezien het huidige bewijs is daar ook geen aanleiding voor. Er zijn dus geen veranderingen nodig in de huidige organisatie van zorg.

35

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het bewijs voor effecten van OSA-behandeling op comorbiditeit-gerelateerde uitkomstmaten is beperkt, maar dit kan te maken hebben met de kwaliteit van de studies en de vaak relatief korte behandelduur om een dergelijk effect te zien. CPAP-behandeling lijkt een kleine daling van de systolische bloeddruk en diastolische bloeddruk te veroorzaken, maar deze is mogelijk niet klinisch relevant. Op basis van literatuuranalyse (meer patiënten de streefwaarde voor de bloeddruk te halen na behandeling met CPAP) en expert opinion zijn er aanwijzingen dat er subgroepen zijn met grotere effecten op de bloeddruk van de OSA-behandeling. In de praktijk zien behandelaren bij patiënten met therapieresistente hypertensie wel effecten en daarom lijkt het aannemelijk dat voor deze subgroep CPAP-behandeling wel klinisch relevante effecten zou kunnen hebben. Dat geldt ook voor therapieresistent atriumfibrilleren.

45

50

Bij de keuze of OSA zonder klachten (asymptomatisch OSA) bij een individuele patiënt wel of niet behandeld dient te worden, dient er rekening gehouden te worden met de mogelijk beperkte

positieve effecten op comorbiditeit-gerelateerde uitkomstmaten, en de mogelijke implicaties voor de patiënt (zoals invloed op de kwaliteit van slaap). In individuele gevallen, zoals therapieresistente hypertensie of therapieresistente atriumfibrilleren, kan na een zorgvuldige slaapanamnese en aanvullend onderzoek naar OSA zo nodig een OSA-proefbehandeling worden overwogen, mits er duidelijke behandeldoelen worden vastgesteld. De behandeling wordt alleen gecontinueerd bij een klinisch relevant effect (afhankelijk van de behandeldoelen) na 3 maanden goed gebruik van het CPAP-apparaat. Bij een combinatie van OSA en comorbiditeit wordt daarnaast aanbevolen om aandacht te besteden aan leefstijl ten behoeve van gewichtsreductie, bewegen en stoppen met roken te geven conform de richtlijn Cardiovasculair risicomanagement.

5

10

Wanneer patiënten in aanmerking komen voor een proefbehandeling (comorbiditeit en (niet anders verklaarde) vermoeidheid of slaperigheidsklachten) moet goed worden uitgelegd dat wanneer na 3 maanden goed gebruik van CPAP er geen verbetering optreedt, er geen indicatie is voor continueren van de behandeling. Bij de evaluatie dient ook aandacht te zijn voor non-compliance (zie ook de module over Therapietrouw).

15

20

Wetende dat een goede anamnese zeer belangrijk is voor de keuze van het juiste slaaponderzoek, en dat het behandelen van OSA zonder klachten hooguit een minimale gezondheidswinst oplevert voor de individuele patiënt, is de mening van de werkgroep dat er geen winst te verwachten is door het *screenen* van groepen patiënten (zoals die met hypertensie of atriumfibrilleren) op OSA. Natuurlijk moet er in deze groep wel aandacht zijn voor de aanwezigheid van OSA gerelateerde klachten. Indien de anamnese past bij een mogelijke slaapstoornis is er wel een indicatie voor aanvullende diagnostiek. Als er zonder selectie vooraf op grote schaal slaaponderzoeken worden verricht, zullen er ook veel vals positieve testen zijn (een afwijkende AHI zonder klachten en hieruit voortvloeiende mogelijke negatieve gevolgen voor de gezondheid van een onterechte diagnose). We kennen geen onderzoek naar de negatieve gevolgen hiervan, maar vanuit de dagelijkse praktijk herkennen we dat patiënten zich ziek voelen nadat een verhoogde AHI leidt tot het opgespeld krijgen van de diagnose OSA, zonder dat hiervoor gegronde reden is. Dit samennemend zijn wij van mening dat screenen leidt tot onnodige onzekerheid bij een grote groep personen over een verhoogde AHI en daarnaast veel onnodige en dus onzinnige behandelingen.

25

30

Aanbevelingen

Voer niet standaard een slaaponderzoek uit bij patiëntengroepen op basis van (cardiovasculaire) comorbiditeit. Vraag naar klachten middels een slaapanamnese en zet zo nodig vervolgonderzoek in (zie ook module Klinische testen voor OSA en de Bijlage Slaapanamnese).

Behandel in principe geen patiënten zonder klachten behorende bij OSA, ook niet bij bestaande cardiovasculaire comorbiditeit.

Overweeg een OSA-proefbehandeling bij patiënten met therapieresistente hypertensie of therapieresistent atriumfibrilleren, alleen indien er in de anamnese aanwijzingen zijn voor OSA en een slaaptestsuitslag hier aanleiding toe geeft.

Continueer de therapie alleen indien er een verbetering optreedt in de comorbiditeit of bij verbetering van klachten. Evalueer dit na 3 maanden goed gebruik van CPAP (ten minste 4 uur per nacht gedurende ten minste 5 nachten per week, zie ook de module Bevordering van therapietrouw CPAP).

35

Literatuur

- AASM. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. 2019
- 5 Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010a Apr 1;181(7):718-26.
- Bergman H, Petkovic J, Cogo E, et al. Onderzoek naar het effect van behandeling met CPAP of MRA bij asymptomatische OSA patiënten met comorbiditeit op uitkomsten gerelateerd aan de comorbiditeit - Deel 2.a. Systematische reviews betreffende diabetes mellitus, atriumfibrilleren, hypertensie en coronaire hartziekte. 2019
- 10 Caples SM, Mansukhani MP, Friedman PA, Somers VK. The impact of continuous positive airway pressure treatment on the recurrence of atrial fibrillation post cardioversion: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2019 Mar 1;278:133-136.
- Huang Z, Liu Z, Zhao Z, Zhao Q, Luo Q, Tang Y. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Lipidaemia and High-sensitivity C-reactive Protein Levels in Non-obese Patients with Coronary Artery Disease and Obstructive Sleep Apnoea. *Heart Lung Circ*. 2016 Jun;25(6):576-83.
- 15 Ismail-Beigi 2012; Ismail-Beigi F. Clinical practice. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1319–1327.
- Look AHEAD 2010 Look AHEAD, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med*. 2010;170(17):1566–1575.
- 20 Liu (2014) Liu X, Feng L, Cao G, Huang H, Xu Q, Yu J, et al. Cardiac structure and function improvements in coronary artery disease combined with severe obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome patients via noninvasive positive pressure ventilation therapy. *Coron Artery Dis*. 2014 Sep;25(6):516-20.
- 25 Lui MM, Tse HF, Lam DC, Lau KK, Chan CW, Ip MS. Continuous positive airway pressure improves blood pressure and serum cardiovascular biomarkers in obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J*. 2021 Nov 4;58(5):2003687. doi: 10.1183/13993003.03687-2020. PMID: 33795324.
- 30 McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919–931
- Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunström E. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Sep 1;194(5):613-20.
- 35 Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J*. 2006 Jun;27(6):1229-35.
- Traaen GM, et al, Effect of Continuous positive airway pressure on arrhythmia in atrial fibrillation and sleep apnea; a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021 Sep 1;204(5):573-582
- 40 Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J*. 2006 Jun;27(6):1229-35.
- 45 West, 2007. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*. 2007;62(11):969–974.
- West SD, Prudon B, Hughes J, Gupta R, Mohammed SB, Gerry S, et al. Continuous positive airway pressure effect on visual acuity in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea: a multicenter randomised controlled trial. *The European respiratory journal*. 2018;52(4).
- 50

Bijlage bij module Behandeling Comorbiditeit - Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])¹

Zie Bergman, 2019 (rapport Cochrane Nederland)

Research question: effect of OSA treatment on blood pressure

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Lui, 2021	<p><u>Type of study:</u> parallel group, randomized controlled trial</p> <p><u>Setting and country:</u> Ho Ting Sik Sleep Disorder Centre at Queen Mary Hospital in Hong Kong, July 2010 to March 2019</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> supported by the Ho Ting Sik Donation Fund for Sleep Research</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - age 18-65 years - hypertension on at least three anti-hypertensive medications - had moderate-severe OSA defined as AHI \geq 15/hour</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - moderate renal impairment - presence of other causes of secondary hypertension - previously diagnosed OSA - unstable medical conditions - regular use of other drugs that affected BP - non-compliance with antihypertensive medications - change in anti-hypertensive regimen within two months - occupations or routines that warranted early CPAP treatment - inability to sign an informed consent</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: n=46 Control: n=46</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <u>Age \pm SD:</u> I: 52.5 \pm 9.0 C: 53.9 \pm 8.4</p> <p><u>Sex:</u> I: 78.3% M C: 76.1% M</p> <p><u>BMI \pm SD:</u></p>	Describe intervention: Continuous positive airway pressure (CPAP) treatment, by an auto-titrating positive airway pressure device (S8 AutoSet, ResMed) with built-in compliance monitor	Describe control: Usual care	<p><u>Length of follow-up:</u> 8 weeks</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N (%): 5 (0.11%) Reasons (describe): not mentioned</p> <p>Control: N (%): 4 (0.09%) Reasons (describe): not mentioned</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N (%): 1 (0.02%) Reasons (describe): refused ambulatory BP reassessment</p> <p>Control: N (%): 1 (0.02%) Reasons (describe): refused ambulatory BP reassessment</p>	<p><u>Outcome measures and effect size:</u> Intervention vs control (intergroup difference): <u>24-hour systolic BP</u> -4.4 mmHg (95%CI -8.7 to -0.1, p=0.046) <u>24-hour diastolic BP</u> -2.9mmHg (95%CI -5.5 to -0.2, p=0.032) <u>daytime systolic BP</u> -5.4mmHg (95%CI -9.7 to -1.0, p=0.016) <u>daytime diastolic BP</u> -3.4mmHg (95% CI -6.1 to -0.8, p=0.012).</p> <p>CPAP treatment was associated with significant BP lowering only in non-dippers, but not in dippers.</p> <p>There was no significant difference in nocturnal SBP or DBP.</p> <p>Serum troponin I (mean difference -1.74 pg/ml, 95% CI -2.97 to -0.5, p=0.006) and brain natriuretic peptide (-9.1 pg/ml, 95% CI -17.6 to -0.6, p=0.036) were significantly reduced in CPAP compared to control group</p>	In a cohort with OSA and multiple cardiovascular risk factors including difficult-to-control hypertension, short-term CPAP treatment improved ambulatory BP and alleviated subclinical myocardial injury and strain.

		I: 30.9 ± 5.1 C: 31.0 ± 5.2					
		<u>Groups comparable at baseline?</u> Yes					

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Research question: effect of OSA treatment on atrium fibrillation

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Traaen, 2020	<p><u>Type of study:</u> parallel group, randomized controlled trial</p> <p><u>Setting and country:</u> Two cardiology centres in Norway, January 21, 2016, to February 28, 2019</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> none.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - age 18-75 years - Patients with paroxysmal atrial fibrillation scheduled for first or second catheter ablation <p>- Moderate-to-severe sleep apnea (AHI ≥15 /h; obstructive sleep apnea and/or central sleep apnea)</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Unstable patients - Left ventricular ejection fraction < 45% - Unstable coronary artery disease, myocardial infarction or percutaneous coronary intervention <3 mo prior to study - Bypass surgery <6 mo prior to study - TIA or stroke within the previous 3 months - BMI > 40 kg/m² - Drowsy drivers and/or sleepy patients with an ESS >15 - Patients with interstitial lung diseases, thoracic myopathies or severe obstructive lung defects with FEV1 <50% of predicted 	<p><u>Describe intervention:</u> Continuous positive airway pressure (CPAP)</p>	<p><u>Describe control:</u> Usual care</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 5 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u></p> <p>Intervention: N (%): 2 (0.04%) Reasons (describe): because nonadherent to CPAP</p> <p>Control: N (%): 2 (0.04%) Reasons (describe): 1 hemorrhagic stroke, 1 insisted on CPAP</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u></p> <p>Intervention: N (%): 1 (0.02%) Reasons (describe): refused further participation</p> <p>Control: N (%): 0 Reasons (describe): n/a</p>	<p><u>Outcome measures and effect size</u> (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>During the last 3 months of the intervention period, the median CPAP pressure was 6.8 cm H₂O (IQR 6.0-9.0) and the mean use of CPAP was 4.4 (SD 1.9) hours/night (61% of nights >4 h). The residual AHI during CPAP use was 2.3 (SD 1.9) events/hour, which indicates good control of SA. The mean duration of adherence to CPAP therapy in this group was 5.3 hours/night.</p> <p>The proportion of patients with at least 25% reduction in AF burden was 22/54 (41%) in the CPAP group versus 17/54 (31%) in the control group, but the difference between groups was not significant -9.3 (95%CI -2.6 to 8.7, p=0.33).</p> <p>We did not find that the use of CPAP for ≥ 4 hours/night</p>	<p>This study suggests that in patients with OSA and paroxysmal AF, CPAP therapy compared with usual care alone, did not result in a statistically significant reduction in the time in AF. Moreover, treatment with CPAP did not improve daytime sleepiness or quality of life beyond the benefits achieved with usual care.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Oxygen saturation <90% at rest during the day - Poor compliance - Patients previously implanted with a single chamber pacemaker or ICD - Current use of PAP therapy - Use of amiodarone at baseline <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: n=55 Control: n=54</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> <i>age ± SD:</i> I: 63.0 ± 7.4 C: 62.1 ± 7.8</p> <p><i>Sex:</i> I: 39% M C: 43% M</p> <p><i>BMI ± SD:</i> I: 29.5 ± 4.5 C: 29.4 ± 4.0</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>				<p>improved the effect of treatment on the primary endpoint (p=0.63). CPAP therapy did not reduce how frequently AF occurred or the duration of episodes.</p> <p>Seven serious adverse events (13%) occurred in the CPAP group, and two (4%) occurred in the control group.</p>	
--	--	--	--	--	---	--

Bijlage - Kennislacune

Het is onduidelijk wat de effectiviteit van behandeling van OSA is bij (a)symptomatische patiënten (AHI>5) en comorbiditeit op comorbiditeit gerelateerde uitkomstmaten.

Het is onduidelijk welke diagnostische test het meest geschikt is voor ouderen en (premenopauzale) vrouwen.