



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Oral appliances in sleep apnea management

Outcomes and treatment prediction

Uniken Venema, J.A.M.

Publication date

2022

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Uniken Venema, J. A. M. (2022). *Oral appliances in sleep apnea management: Outcomes and treatment prediction*.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

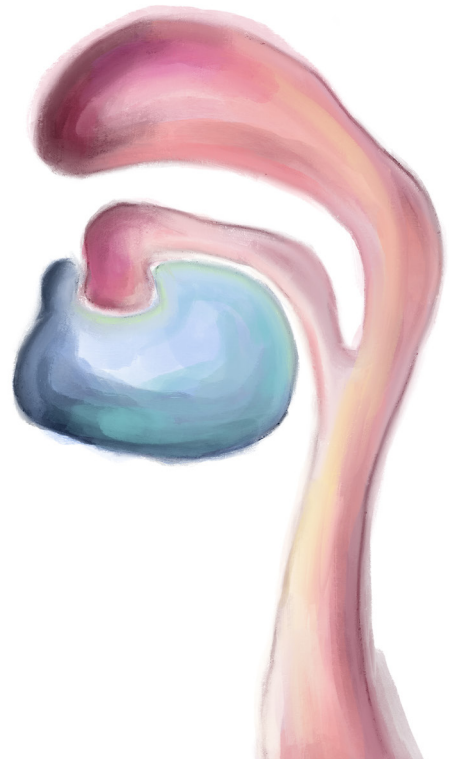
Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

CHAPTER 9

ENGLISH SUMMARY

NEDERLANDSE SAMENVATTING



ENGLISH SUMMARY

Obstructive sleep apnea (OSA) is a sleep-related breathing disorder, characterized by repetitive obstructions of the upper airway during sleep. OSA can be treated with a mandibular advancement device (MAD) in selected patients. MADs put the lower jaw in a forward position and therefore prevents airway collapse. MADs exist in many different designs. The first part of this thesis gives an overview of the efficacy of different MAD designs in OSA treatment and focuses on the possibilities to predict OSA severity and MAD treatment success in OSA patients.

PART 1: TREATMENT PREDICION

In **chapter 2**, the differences between different MAD designs are evaluated in a systematic review and meta-analysis. We analyzed MADs with different design features in terms of OSA alleviation to facilitate clinical decision-making. We divided the MAD design features into monoblock, bilateral thrust, or midline traction devices. Furthermore, we divided the MADs into custom-made and non-custom-made appliances. In total, we analyzed 20 original randomized clinical trials (RCT's) and six cohort studies. Custom appliances performed more favorable compared to thermoplastic appliances in terms of apnea hypopnea index (AHI) reduction (effect size:0.86; CI: -0.62 to 2.35). Furthermore, custom-made monoblock appliances performed more favorable compared to custom-made bilateral thrust appliances in terms of AHI reduction (effect size: -0.37; CI: -1.81 to 0.07). In general, midline traction appliances performed more favorable compared to other designs. However, the clinical relevance of this statement is limited. No clinically relevant differences were observed in Epworth sleepiness scale (ESS) reduction, compliance, preference, side effects, and cost effectiveness between different MAD designs. Therefore, based on the included literature, there is not one superior custom MAD design in OSA treatment. However, custom MAD designs perform superior to thermoplastic MAD designs.

In **chapter 3**, we performed a single-center crossover RCT to investigate whether a non-custom MAD could be used to predict MAD treatment success. Therefore, the differences in self-reported and objective outcomes of a non-custom MAD were compared to a custom-made MAD.

We analyzed polysomnography (PSG) and outcomes of self-reported questionnaires, adherence, and satisfaction. Forty patients were included in a crossover trial with a 12-week follow-up. Outcomes were comparable in terms of AHI reduction. Within the custom-made MAD group, AHI outcomes were reduced from 16.1 to 10.7 events/hr, and in the non-custom MAD group, AHI outcomes were reduced from 16.1 to 7.8 events/hr ($p < 0.0001$). Subjective sleepiness significantly improved at 12-week follow-up without differences between the appliances. Furthermore, adherence and satisfaction were comparable between the appliances. In conclusion, the effectiveness of the custom-made and non-custom-made MAD are comparable in terms of objective and subjective treatment effect. Therefore, this specific non-custom MAD can be used as an interim appliance and as a selection tool to determine MAD eligibility and effectiveness.

In **chapter 4**, we performed a secondary analysis on dental variables to predict OSA severity and MAD treatment success. Certain factors, such as BMI and neck circumference, are already known to correlate with MAD therapy success. However, the role of dental parameters, such as facial profile, molar-classification, overjet, overbite, maximal retrusion, and maximal protrusion, is not clear yet. These different dental parameters were evaluated in relation to OSA severity and MAD treatment outcome. 143 OSA patients were included at baseline, and 51 completed 3-month follow-up with MAD therapy. Baseline dental and PSG variables were collected and analyzed. Follow-up PSG variables were collected with MAD in situ. Differences in the dental variables ‘overbite’ and ‘maximal retrusion’ were analyzed between OSA severity groups. No correlations between the dental variables, OSA severity or PSG outcomes were found. Therefore, these parameters cannot predict OSA severity and MAD outcome. Therefore, dental parameters are not helpful in phenotyping OSA patients.

PART 2: LONG-TERM OUTCOMES

The second part of this thesis gives an overview of long-term treatment success, but also consequences of OSA treatment. OSA is a chronic disease that requires lifelong treatment with long-term follow-up. MAD therapy is considered as primary treatment option for mild to moderate

OSA patients, while continuous positive airway pressure (CPAP) therapy is considered a primary treatment option for moderate to severe OSA. Both therapies are considered effective as long-term options. However, side effects could also be present with both therapies. The second part of this thesis also gives an overview on the differences between MAD and CPAP therapy in changes of polysomnographic parameters, cardiovascular risk parameters, and in terms of dental side effects after a 10-year follow-up.

In **chapter 5**, long-term treatment success was assessed between MAD and CPAP therapy. This was a follow-up of a RCT of 103 OSA patients. At 10-year follow-up, 14 patients using MAD therapy and 17 patients using CPAP therapy were included in the analysis. Both appliances performed successful and yielded a stable treatment effect at 10-year follow-up. This treatment effect was not only demonstrated by the AHI decline from 31.7 ± 20.6 to 9.9 ± 10.3 in the MAD group and from 49.2 ± 26.1 to 3.4 ± 5.4 in the CPAP group; also self-reported sleepiness and quality of life was still improved at 10-year follow-up in both groups. Therefore, we can conclude that both MAD and CPAP therapy show good and stable treatment effects after 10-year follow-up.

In **chapter 6**, differences in cardiovascular parameters were assessed between patients with moderate OSA, treated with either MAD or CPAP therapy. It has been suggested that OSA increases the risk of developing hypertension, arrhythmias, and cardiovascular disease. So far, knowledge is limited about the differences in reduction of these cardiovascular risk factors in OSA patients treated by MAD and CPAP therapy. This study was performed in 54 patients diagnosed with moderate OSA. Patients were treated with MAD or CPAP therapy for 12 months. 24-hour ambulant blood pressure measurements (ABPM) and laboratory measurements were performed. ABPM consisted of 24-hour, daytime and night-time systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), and heart rate (HR) measurements were performed at baseline and follow-up to analyse cardiovascular parameters. Both appliances performed successfully in terms of AHI reduction. However, major effects on cardiovascular parameters could not be found. Only significant higher sRAGE and HbA1c from baseline to 12-month follow-up were seen in the MAD group. No significant differences in cardiovascular outcomes were observed between the MAD and CPAP. Therefore, more research

is needed in patients with more severe OSA or patients with more severe cardiac stress outcomes.

In **chapter 7**, long-term dental side effects were assessed in MAD- and CPAP-treated patients. This was a follow-up of a RCT of 103 OSA patients. At 10-year follow-up, 14 patients using MAD therapy and 17 patients using CPAP therapy were included in this analysis. Both appliances performed successfully and stable in terms of AHI reduction at 10-year follow-up. Changes in dental parameters were analyzed from cast models with a digital sliding caliper. Overjet and overbite decreased significantly with $3.5\pm 1.5\text{mm}$ and $2.9\pm 1.5\text{mm}$ in the MAD group, and with $0.7\pm 1.5\text{mm}$ and $0.8\pm 1.4\text{mm}$ in the CPAP group. It was concluded, the dental changes are seen in both MAD and CPAP therapy. Furthermore, they appear more pronounced and progressive over time, especially in the MAD group. Therefore, patient selection is important before treatment initiation.

In conclusion, the efficacy of MAD therapy is proven and can be optimized by patient selection with non-custom MADs or based on patient specific characteristics such as OSA severity, BMI and neck circumference. Besides, MAD therapy should be considered an effective long-term treatment option in OSA patients when considering improvements of polysomnographic and cardiovascular parameters. Finally, attention must be paid to reduce the risk of long-term dental side effects.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Obstructief slaapapneu (OSA) is een slaap gerelateerde ademhalingsstoornis die wordt gekenmerkt door herhaaldelijke obstructies van de bovenste luchtweg tijdens de slaap. OSA kan bij bepaalde patiënten worden behandeld door middel van een mandibulair repositie apparaat (MRA). MRA's plaatsen de onderkaak in een voorwaartse positie en kunnen daardoor obstructies van de bovenste luchtweg voorkomen. MRA's bestaan er in verschillende uitvoeringen. Het eerste deel van dit proefschrift geeft een overzicht van de effectiviteit van verschillende MRA-modellen bij OSA-behandeling en bestudeert verschillende methoden om de ernst van de OSA en het succes van een MRA-behandeling te voorspellen.

DEEL 1: VOORSPELLERS VAN BEHANDELING

In **hoofdstuk 2** worden de verschillen tussen diverse MRA-modellen onderzocht aan de hand van een systematische review met meta-analyse van de literatuur. Verschillende MRA-modellen zijn geanalyseerd en beoordeeld op hun eigenschap OSA te verminderen. Het doel hierbij was, om de keuze van MRA-model in de praktijk gemakkelijker te maken. Voor de systematische review hebben we de MRA-modellen onderverdeeld in MRA's uit één stuk - ofwel 'monoblock', MRA's die uit twee delen bestaan, met verankering in de zijdelingse delen - ofwel 'bilateral thrust', en MRA's die uit twee delen bestaan, met verankering in het front - ofwel 'midline traction'. Daarnaast zijn de MRA-modellen onderverdeeld in op maat gemaakte (custom) en niet op maat gemaakte (confectie of 'boil and bite') MRA's. In totaal hebben we 20 gerandomiseerde klinische onderzoeken (RCT's) en zes cohortstudies geanalyseerd. Hieruit kwam naar voren dat custom MRA's beter presteerden dan confectioneel MRA's, op basis van verbeteringen van de apneu hypoapneu index (AHI) (effect size: 0.86; CI: -0.62 tot 2.35). Daarnaast presteerden monoblock MRA's beter dan 'bilateral thrust' MRA's op basis van verbeteringen van de AHI (effect size: -0.37; CI: -1.81 tot 0.07). Over het algemeen presteerden de 'midline traction' MRA's beter dan andere modellen. Echter, de klinische relevantie van deze uitkomsten is beperkt. Er werden daarnaast geen klinisch relevante verschillen gevonden in verbeteringen in de Epworth Sleepiness Scale (ESS), compliance, voorkeur, neveneffecten en

kosteneffectiviteit tussen de verschillende modellen. Op basis van de geïnccludeerde literatuur lijken op maat gemaakte MRA's superieur aan confectie MRA's bij het behandelen van OSA. Echter wij concluderen dat er niet één superieur op maat gemaakt MRA-model bestaat voor het behandelen van OSA.

In **hoofdstuk 3** hebben wij een gerandomiseerde klinische studie (RCT) uitgevoerd om te onderzoeken of een confectie MRA even effectief is als een custom MRA en of deze kan worden gebruikt voor het voorspellen van de behandeluitkomst. Daartoe zijn de verschillen in subjectieve en objectieve uitkomsten, zoals polysomnografische (PSG) uitkomsten, verandering van symptomen en patienttevredenheid, vergeleken in een 'crossover' studie. Veertig patiënten zijn geïnccludeerd in deze studie, met een follow-up van 12 weken. Reductie in de AHI was significant en vergelijkbaar voor beide MRA's. Deze reduceerde van 16.1 naar 10.7 events per uur ($p=0.010$) met de custom MRA en van 16.1 naar 7.8 per uur ($p<0.0001$) met de confectie MRA. Subjectief gemeten slaperigheid toonde een trend van verbetering na 12 weken bij beide MRA's. Daarnaast was het gebruik en de patiënt tevredenheid met betrekking tot beide MRA's vergelijkbaar.

Concluderend is het objectieve en subjectieve effect van de custom en de confectie MRA in deze studie vergelijkbaar. Daarom kan deze specifieke confectie MRA worden gebruikt als een tijdelijke behandeling, hetgeen een uitkomst kan bieden voor de kliniek waarbij een behandeling direct kan worden gestart.

In **hoofdstuk 4**, hebben we een analyse uitgevoerd naar de voorspellende waarde van tandheelkundige variabelen met betrekking tot de ernst van de OSA en het MRA-behandelsucces. We weten al dat verschillende factoren zoals BMI en nekomtrek correleren met een succesvolle MRA-behandeling. Echter, de rol van tandheelkundige variabelen zoals profiel, molaar classificatie, overjet, overbite, maximale retrusie en maximale protrusie is nog niet bekend. Deze tandheelkundige variabelen zijn bepaald om de mate van OSA en de keuze van MRA-behandeling te kunnen analyseren. In totaal zijn 143 OSA patiënten geïnccludeerd bij aanvang van de studie, 51 patiënten hebben de drie maanden follow-up met MRA-behandeling voltooid. Bij aanvang van de studie werden specifieke tandheelkundige en PSG-variabelen verzameld en geanalyseerd. Bij follow-up werden PSG-variabelen met MRA in situ

verzameld en geanalyseerd. Er werden geen correlaties gevonden tussen de tandheelkundige variabelen, de mate van OSA en PSG-uitkomsten. Daarom kunnen tandheelkundige variabelen de mate van OSA of het MRA-succes niet voorspellen en lijken ze dan ook niet van meerwaarde bij het fenotyperen van patiënten met OSA.

DEEL 2: LANGE-TERMIJN UITKOMSTEN

Het tweede deel van dit proefschrift geeft een overzicht van het lange termijn effect en van de consequenties van OSA-behandeling. OSA is een chronische ziekte welke dan ook een levenslange behandeling behoeft met een continue follow-up. OSA kan worden behandeld door middel van MRA's, maar ook door middel van continue positieve luchtdruk therapie (CPAP). MRA-behandeling is de eerste keus bij licht tot matig OSA en CPAP is de eerste keus bij matig tot ernstig OSA. Beide therapieën worden gezien als succesvol op de lange termijn. Echter, beide therapieën kennen ook neveneffecten.

Het tweede deel van dit proefschrift geeft een overzicht van de verschillen tussen MRA- en CPAP-therapie op het gebied van effectiviteit, reductie van cardiovasculaire risico's en tandheelkundige neveneffecten.

In **hoofdstuk 5** wordt het lange-termijn succes van MRA en CPAP-therapie geanalyseerd. Het betreft een follow-up van een RCT van 103 patiënten met OSA. Bij 10-jaar follow-up zijn nog 14 MRA en 17 CPAP patiënten geïnccludeerd in de analyse. Beide therapieën waren nog succesvol bij 10-jaar follow-up. Het behandel-effect was aantoonbaar op het niveau van de AHI-reductie van 31.7 ± 20.6 tot 9.9 ± 10.3 in de MRA-groep en 49.2 ± 26.1 tot 3.4 ± 5.4 in de CPAP-groep. Echter, ook zelf gerapporteerde effecten betreffende slaperigheid en kwaliteit van leven verbeterden in beide groepen tussen baseline en 10-jaar follow-up. Wij concluderen dan ook dat MRA en CPAP-therapie beiden goede en stabiele behandel-effecten laten zien na 10-jaar follow-up.

In **hoofdstuk 6** wordt het verschil in cardiovasculaire effecten onderzocht tussen patiënten met matig OSA behandeld door middel van MRA of CPAP-therapie. Gesteld wordt dat OSA het risico op het ontwikkelen van hypertensie, hartritmestoornissen en cardiovasculaire ziekte zou vergroten. Echter, tot op heden is er weinig bekend over het verschil in de reductie van deze risico's tussen OSA-patiënten die worden

behandeld met MRA- of CPAP-therapie. Deze studie werd uitgevoerd bij 54 patiënten, gediagnostiseerd met matig OSA. Patiënten werden behandeld met MRA- of CPAP-therapie gedurende een periode van 12 maanden. 24-uurs ambulante bloeddrukmeting en lab-analyses werden uitgevoerd. Er werden dag en nacht systolische en diastolische bloeddruk en hartslagmetingen uitgevoerd bij aanvang van de studie en follow-up. Beide therapieën werkten succesvol in het verlagen van de AHI. Echter, uitgesproken en significante cardiovasculaire effecten werden niet gezien. Alleen significant hogere concentraties sRAGE en HbA1c tussen de aanvang van de studie en na 12 maanden follow-up werden gezien in de MRA-groep. MRA en CPAP verschilden verder niet significant. We concluderen dan ook dat er meer onderzoek nodig is bij patiënten met ernstiger OSA of patiënten met ernstiger cardiale stressfactoren naar het effect van MRA- en CPAP-therapie op deze factoren.

In **hoofdstuk 7** worden de lange termijn tandheelkundige neveneffecten beoordeeld bij MRA- en CPAP-therapie. Het is een follow-up van een RCT bij 103 OSA patiënten. Na 10-jaar follow-up worden bij 14 MRA- en 17 CPAP-patiënten de tandheelkundige neveneffecten geanalyseerd. Beide behandelingen zijn succesvol en stabiel voor wat betreft de AHI-reductie. Tandheelkundige neveneffecten zijn beoordeeld na twee en 10-jaar follow-up bij MRA- en CPAP-therapie. Verschillen in tandheelkundige variabelen zijn geanalyseerd op basis van gipsmodellen met behulp van een digitale schuifmaat. De overjet en overbite reduceerde met 3.5 ± 1.5 mm en 2.9 ± 1.5 mm in de MRA-groep en met 0.7 ± 1.5 mm en met 0.8 ± 1.4 mm in de CPAP-groep. Concluderend moeten tandheelkundige veranderingen bij zowel MRA- als CPAP-therapie worden geanticiperd. Daarnaast worden de veranderingen groter naarmate de tijd verstrijkt, vooral in de MRA-groep. Daarom is het van belang om de juiste patiënten te selecteren voordat met de behandeling wordt gestart.

Concluderend is de effectiviteit van MRA-therapie bewezen op korte en lange termijn, en kan deze worden vergroot door patiënt selectie met behulp van confectie MRA's of door patiënt specifieke eigenschappen zoals de ernst van de OSA, BMI en nekomtrek. MRA-therapie kan gezien worden als een effectieve levenslange behandelmogelijkheid voor OSA-patiënten om polysomnografische en cardiovasculaire parameters te verbeteren. Tot slot is het goed om aandacht te besteden aan het reduceren van het risico op dentale neveneffecten op de lange termijn.