



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Developments in diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea

Bosschieter, P.F.N.

**Publication date**  
2022

[Link to publication](#)

#### **Citation for published version (APA):**

Bosschieter, P. F. N. (2022). *Developments in diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea*.

#### **General rights**

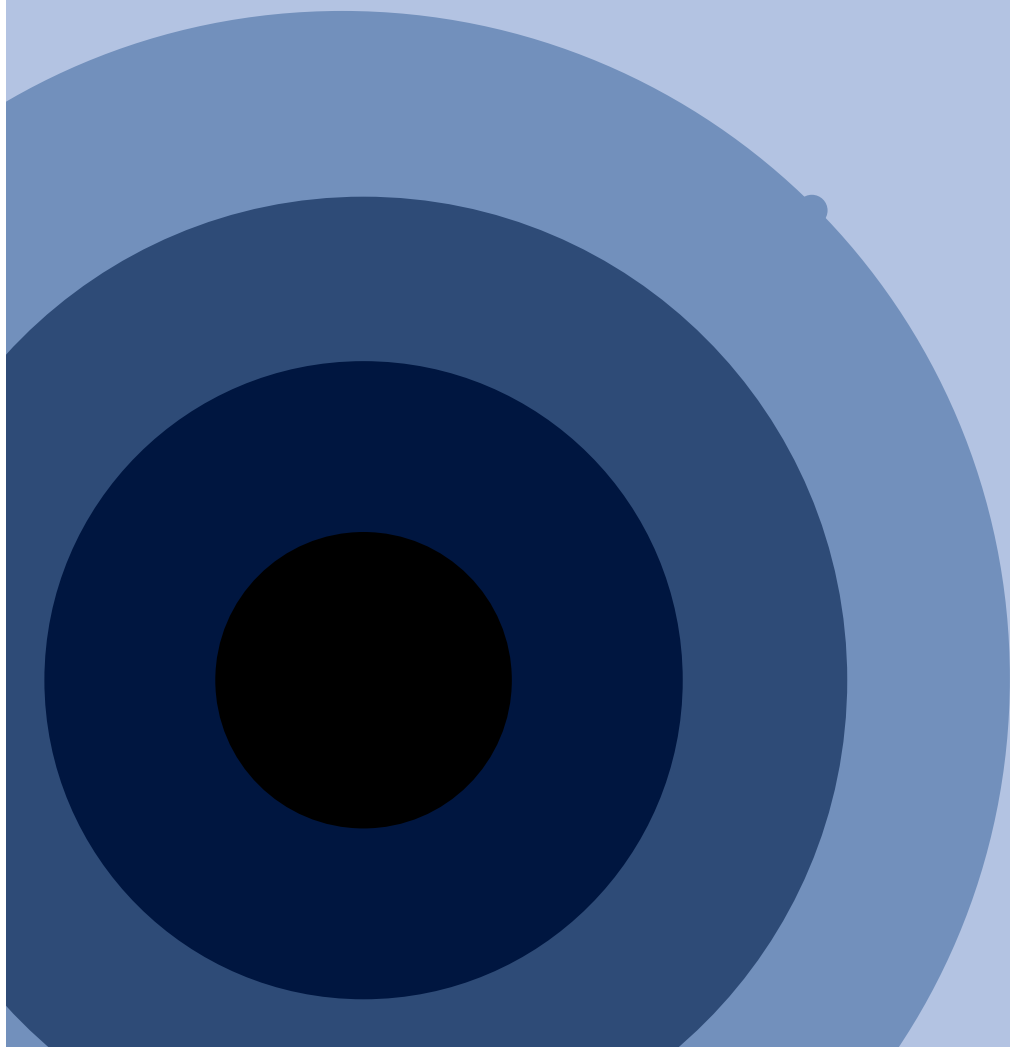
It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

#### **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.

# 11

## Summary/samenvatting



## SUMMARY

All research presented in this thesis aimed to assess the added value of developments regarding screening and diagnostic tools and treatment to improve Obstructive Sleep Apnea (OSA) patient care. The general introduction in **Chapter 1** describes the heterogeneity of the pathophysiology and clinical presentation of OSA, the available diagnostic tools, and the treatment options. This chapter underlines the necessity to determine predictors: risk factors for developing OSA and parameters influencing treatment outcome.

In **Chapter 2**, we study the potential of snoring sounds with regard to predicting upper airway collapse sites observed during drug-induced sleep endoscopy (DISE) in 119 patients with OSA undergoing DISE with simultaneous snoring sound recording. A longer duration of snoring events was associated with a higher probability of complete concentric collapse (Odds ratio = 2.99 [1.01 – 8.84 95%CI]). We concluded, based on the outcomes of the logistic regression model, that it is not feasible to predict the presence of an obstruction at each level of the upper airway as found during DISE using clinical data and snoring sound parameters.

In **Chapter 3**, we investigated the predictive value of dental parameters as phenotypes with regard to OSA severity and Mandibular Advancement Device (MAD) treatment success. The relation between dental parameters and OSA severity was analyzed in 143 patients, and subsequently, 85 patients were treated with a MAD. Fifty patients had a polysomnography (PSG) with MAD in situ after three months. Overbite and maximal retrusion differed significantly between mild, moderate, and severe OSA. Other dental parameters did not differ significantly between the groups, nor did they correlate with OSA severity or MAD treatment outcome. Therefore, we concluded that, within the limitations of this study design, it is not possible yet to screen for OSA and MAD treatment success by phenotyping OSA patients based on dental parameters.

In **Chapter 4**, we aimed to evaluate the impact of another phenotype, position dependent OSA (POSA), on MAD treatment success. In this single-center retrospective study, 96 patients were included, diagnosed through an overnight PSG, and followed by MAD treatment and another PSG with the MAD in situ. Complete MAD treatment success was significantly higher if a patient was sleeping in the non-supine position. Treatment success did not differ significantly between positional patients and non-positional patients. While sleeping with the MAD, patients did not spend significantly

more time in the supine position. We did not find any post-treatment shifts in position dependency either. Since we found that position dependency has no impact on MAD treatment success, this phenotype does not predict whether or not a patient is a suitable candidate for MAD treatment.

In **Chapter 5**, we investigated the predictive value of performing passive maneuvers during DISE. Patients (n=94) were retrospectively included if a DISE had been performed in supine and non-supine sleeping position and with and without a temporary MAD in situ. The VOTE scoring system was used to evaluate the effect of the maneuvers on obstruction at four levels of the upper airway. As a temporary MAD during DISE reduced obstruction by 54% and jaw-thrust by 57%, both mimicked the effect of MADs as reported in the literature, which reduces the AHI by 60%. Head-and-trunk rotation reduced obstruction by 55%, thus mimicking the effect of PT, which is known to reduce the AHI by 50%. To validate the added value of these findings, a prospective study should be performed.

Subsequently, we aimed to validate the outcomes of the study as described in **Chapter 5**. In a prospective study, we investigated the predictive value of using a temporary MAD during DISE with regard to MAD treatment outcome in **Chapter 6**. We compared DISE outcomes with this MAD in situ with PSG results after 3 months of using the same MAD in 41 patients, with a mean AHI of 16.0 [7.4, 23.4] events/hr. Respiratory outcomes as recorded through PSG, such as the total AHI, AHI in supine position, and oxygen desaturation index (ODI), all significantly improved after three months of MAD treatment. If the obstruction of the upper airway completely disappears with the MAD in situ during DISE in supine position, patients are 6.3 (0.9-42.7 95%CI) times more likely to be a responder to MAD treatment than if a complete obstruction maintains. This preliminary predictive value is a key finding, since the prediction of MAD treatment outcome is of great research and clinical interest.

Another prospective study concerning this temporary non-custom MAD was performed as reported in **Chapter 7**. In this randomized cross-over study, we investigated the potential of a new generation non-custom MAD, by comparing its effectiveness with a custom MAD. Patients started either with the non-custom or custom MAD. Both MADs were applied for 12 weeks, followed by a PSG with MAD in situ and questionnaires. Forty patients completed the study. The median AHI significantly reduced from 16.1 events/hr to 10.7 events/hr with the custom MAD

( $p=0.010$ ) and to 7.8 events/hr with the non-custom MAD ( $p<0.0001$ ). Self-reported outcomes significantly improved for both MADs. No significant differences were found between both MADs, which suggests that this non-custom MAD can be used as a selection tool for MAD treatment eligibility to improve MAD treatment outcome.

In **Chapter 8**, we investigated whether pre-treatment OSA severity influences treatment outcome of hypoglossal nerve stimulation (HNS), using data from the multicenter international ADHERE registry. A total of 1963 patients were included. All had undergone HNS implantation and had at least one follow-up visit recorded in the ADHERE database on June 8th, 2021. The patients were divided into five subgroups, based on OSA severity at baseline (AHI in events/hr): subgroup 1 (0-15), 2 (15-30), 3 ( $\geq 30-50$ ), 4 ( $>50-65$ ), and 5 ( $>65$ ). Twelve months after implantation, there was a significant ( $p<0.0001$ ) improvement in objective sleep parameters in all subgroups with an AHI of 15 events/hr and above. No significant difference was found between the subgroups in overall treatment success and improvement of self-reported outcomes. These results suggest that HNS is an effective treatment for patients with an AHI  $\geq 15$  events/hr, independent of pre-operative OSA severity. Consequently, the indication of HNS could be broadened for patients with an AHI above 65 events/hr which to date is not common practice.

**Chapter 9** also concerns HNS therapy. To optimize its effectiveness, titrations are performed during an in-laboratory overnight PSG. We prospectively investigate the feasibility of a daytime PSG to perform titration of NHS therapy as an alternative for a conventional overnight PSG in 19 patients. Data on sleep architecture, patient experience and respiratory outcomes were collected. An overnight follow-up PSG 12 months after implantation was used to compare sleep architecture and therapy response. Even though patients slept significantly shorter during the daytime PSG, there was enough time to complete the titration successfully with 30 minutes sleep in final therapeutic settings in 84.2% of the patients. The majority (94.1%) had a positive experience with the daytime titration. Respiratory outcomes significantly improved during titration and were maintained at the 12-months follow-up. We concluded that daytime titrations are a valuable alternative for conventional overnight titrations.

In **Chapter 10**, the results obtained in this thesis are discussed and recommendations for future research are given.

## SAMENVATTING

Dit proefschrift is gericht op het onderzoeken van de toegevoegde waarde van ontwikkelingen met betrekking tot screeningsmiddelen en behandelingen voor optimalisatie van de zorg voor patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA). De algemene introductie in **hoofdstuk 1** beschrijft de heterogeniteit van de pathofysiologie en de klinische presentatie van OSA, de bestaande diagnostische middelen en behandelopties. Het hoofdstuk benadrukt het belang van het bepalen van voorspellers; zowel van risicofactoren voor het ontwikkelen van OSA als van factoren die de het behandelsucces beïnvloeden.

In **hoofdstuk 2** onderzochten we de waarde van snurkgeluid als potentiële voorspeller voor de lokalisatie van de bovenste luchtwegobstructie zoals gevonden tijdens medicamenteus-geïndiceerde slaapendoscopie (drug-induced sleep endoscopy, DISE) bij 119 patiënten met OSA die een DISE ondergingen met simultaan opgenomen snurkgeluid. Een langere duur van snurkmomenten was geassocieerd met een hogere kans op een compleet concentrische collaps (Odds ratio = 2.99 [1.01 – 8.84] 95%CI). We concludeerden, gebaseerd op de uitkomsten van het logistische regressiemodel, dat het niet mogelijk is om de aanwezigheid van een obstructie op ieder niveau van bovenste luchtweg te voorspellen met behulp van klinische gegevens en snurkgeluid.

In **hoofdstuk 3** werd de voorspellende waarde van tandheelkundige parameters (fenotype) onderzocht met betrekking tot de ernst van OSA en behandelsucces van een mandibulair repositie-apparaat (MRA). De relatie tussen tandheelkundige parameters en de ernst van OSA werd geanalyseerd in 143 patiënten, waarvan er 85 werden behandeld met een MRA. Vijftig patiënten ondergingen een polysomnografie (PSG) met hun MRA in situ na drie maanden behandeling. Overbeet en maximale retrusie verschilden significant tussen licht, matig en ernstig OSA. Andere tandheelkundige parameters verschilden niet significant tussen de subgroepen; ook niet wanneer gekeken werd naar de behandeluitkomst van het MRA. Op basis van deze uitkomsten, met de beperking van het onderzoeksdesign in acht nemend, concludeerden we daarom dat het nog niet mogelijk is om op basis van tandheelkundige parameters te screenen op OSA of om patiënten te selecteren voor een MRA.

De studie in **hoofdstuk 4** richtte zich op een ander fenotype, namelijk positieafhankelijk OSA (POSA), en de invloed hiervan op het behandelsucces van een MRA. In deze retrospectieve mono-centrum studie werden 96 patiënten geïnccludeerd, gediagnosticeerd middels een PSG, behandeld met een MRA en geëvalueerd met nogmaals een PSG, ditmaal met MRA in. Compleet behandelsucces was significant hoger wanneer patiënten

niet op de rug slapen. Behandelsucces verschilde niet significant tussen patiënten met POSA en OSA. Patiënten slapen niet significant meer op de rug met de MRA in en er werden ook geen verschuivingen gevonden in positieafhankelijkheid als gevolg van de behandeling. Omdat er geen invloed van POSA op MRA-behandelsucces werd gevonden, is dit fenotype geen voorspeller voor behandelingsucces middels een MRA.

In **hoofdstuk 5** onderzochten we de voorspellende waarde van passieve manoeuvres, toegepast tijdens DISE. Patiënten (n=94) werden retrospectief geïnccludeerd als er een DISE was uitgevoerd in zowel rug- als zijligging en met en zonder tijdelijk MRA in. Het VOTE-scoringsstelsel werd gebruikt om het effect van de manoeuvres op de mogelijke obstructie op vier niveaus van de bovenste luchtweg (velum, oropharynx, tong en epiglottis) te beoordelen. Tijdens DISE verminderde het tijdelijke MRA de obstructie met 54% en het manueel naar voren bewegen van de onderkaak met 57%. Beiden simuleerden hiermee het behandelingseffect (60%) van een MRA zoals beschreven in de literatuur. Het draaien van het lichaam van rug- naar zijligging verminderde de obstructie met 55% en simuleerde daarmee het effect van SPT (50%). Om de toegevoegde waarde van deze bevindingen te valideren, zal een prospectieve studie moeten worden uitgevoerd.

Het doel van **hoofdstuk 6** was om de uitkomsten, zoals beschreven in hoofdstuk 5, te valideren. In een prospectieve studie onderzochten we de voorspellende waarde van het gebruik van een tijdelijk MRA tijdens DISE op behandelingsuitkomst ervan. Bij 41 patiënten met een gemiddelde AHI van 16.0 [7.4; 23.4], werden uitkomsten van DISE met een MRA in vergeleken met resultaten van een PSG met hetzelfde MRA in na een behandeling van drie maanden. Wanneer er, bij het gebruik van het MRA tijdens DISE in rugligging, sprake was van een volledige verbetering van de obstructie in de bovenste luchtweg, was de kans 6.3 (0.9-42.7 95%CI) keer groter dat de patiënt reageerde op behandeling middels een MRA dan wanneer er een volledige obstructie aanhield bij gebruik van het tijdelijke MRA tijdens DISE. Deze mogelijk voorspellende waarde is een belangrijke bevinding aangezien het voorspellen van MRA-behandelingsuitkomst voor veel wetenschappers en klinici van grote waarde is.

Een andere prospectieve studie met betrekking tot deze tijdelijke beugel wordt beschreven in **hoofdstuk 7**. In deze gerandomiseerde cross-over studie, werd de potentie van een nieuwe generatie niet op maat gemaakte MRA's onderzocht door de effectiviteit te vergelijken met die van een op maat gemaakt MRA. Patiënten startten met een van de twee MRA's en droegen deze drie maanden, gevolgd door een PSG met hun MRA in. Tevens werden op dat moment vragenlijsten ingevuld door de patiënt. Daarna werd er één week geen MRA gedragen, waarna hetzelfde traject met het tweede MRA werd doorlopen. De gemiddelde AHI, van de 41 patiënten die de gehele studie doorliepen, was

16.1 events/uur vóór behandeling en daalde significant naar 10.7 events/uur ( $p=0.010$ ) met de het maat gemaakte MRA en naar 7.8 events/uur met het niet op maat gemaakte MRA ( $p<0.0001$ ). Ook subjectieve uitkomsten verbeterden significant bij beide MRA's. Er werden geen significante verschillen tussen de twee MRA's gevonden, wat suggereert dat de niet op maat gemaakte beugel als selectiemiddel voor MRA-behandeling gebruikt kan worden, om zo de behandeluitkomst te verbeteren.

In **hoofdstuk 8** werd onderzocht of peroperatieve ernst van OSA de behandeluitkomst van nervus hypoglossus stimulatie (NHS) beïnvloedt. Data voor deze studie was afkomstig uit een internationaal multicenter register (ADHERE). In het totaal werden 1963 patiënten geïnccludeerd. Allen waren geïmplanteerd met NHS en hadden tenminste één herhaalbezoek gehad. Patiënten werden verdeeld over vijf subgroepen, gebaseerd op de ernst van de OSA vóór behandeling (AHI in events/uur): subgroep 1 (0-15), 2 (15-30), 3 ( $\geq 30-50$ ), 4 ( $>50-65$ ), en 5 ( $>65$ ). Twaalf maanden na implantatie werd een significante ( $p<0.0001$ ) verbetering gevonden in alle slaap-gerelateerde parameters van de PSG bij de subgroepen met een AHI van minimaal 15 events/uur. Er werden geen significante verschillen gevonden in behandelingsucces en subjectieve uitkomsten tussen de groepen. Deze resultaten bevestigen dat NHS een effectieve behandeling is voor patiënten met een AHI  $\geq 15$  events/uur, ongeacht de ernst van de OSA. Derhalve kan de indicatie voor NHS verbreed worden zodat ook patiënten met een AHI van 50 events/uur of hoger (in Nederland) en 65 events/uur of hoger (internationaal) in aanmerking komen voor deze therapie, wat op dit moment nog geen standaard zorg is.

Ook in **hoofdstuk 9** gaat het onderzoek over HNS. Om de effectiviteit van deze behandeling te vergroten, wordt na activatie een titratie verricht tijdens een nachtelijke PSG. We onderzochten bij 19 patiënten prospectief de toepasbaarheid van een titratie PSG overdag als alternatief voor de nachtelijke registraties. Data met betrekking tot slaaparchitectuur en parameters en ervaringen van de patiënt werden verzameld. Daarnaast werd een nachtelijke PSG na 12 maanden gebruikt ter vergelijking van de slaaparchitectuur en de behandeluitkomst. Ondanks dat patiënten significant korter sliepen tijdens een PSG overdag, was het genoeg tijd om de titratie succesvol te voltooien met de gewenste instellingen bij 84.2% van de patiënten. Het merendeel (94.1%) had een positieve ervaring met de PSG overdag. Slaap-gerelateerde PSG-uitkomsten waren significant verbeterd tijdens de titratie en deze verbetering hield ook na 12 maanden nog stand. Titraties middels een PSG overdag zijn daarom een waardevol alternatief voor nachtelijke PSG's.

In **hoofdstuk 10** worden de resultaten van dit proefschrift besproken en worden aanbevelingen voor toekomstig onderzoek gedaan.