



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister voor  
Medische Zorg en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

**Zorginstituut Nederland**

Afdeling Zorg

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. L.A.H. Hermesen  
T +31 (0)20 797 81 38

**Onze referentie**

2017056466

**Bijlage**

Standpunt Slaappositietrainer  
(NightBalance) bij positie-  
afhankelijke slaapapneu  
syndroom

2017056466

Datum 19 december 2017  
Betreft Standpunt slaappositietrainer (NightBalance) bij positieafhankelijke  
slaapapneu syndroom

Geachte heer Bruins,

Bij deze brief treft u ons standpunt aan over slaappositietrainer (SPT) bij  
positieafhankelijke slaapapneu syndroom (pOSAS).

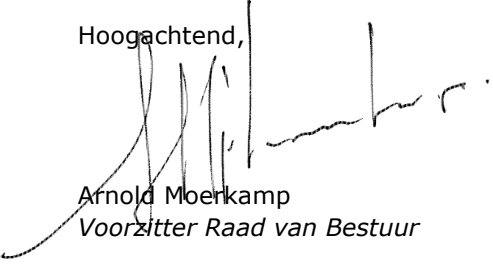
Wij concluderen op basis van de beschikbare literatuur dat SPT voldoet aan 'de  
stand van de wetenschap en praktijk' bij patiënten met lichte pOSAS en matige  
pOSAS, zoals gedefinieerd in de multidisciplinaire richtlijn slaapapneu uit 2009. Bij  
lichte pOSAS gaat het om patiënten met een AHI  $\geq 5$  tot  $< 15$  én aanwezigheid van  
klachten en bij matige pOSAS om patiënten met een AHI  $\geq 15$  tot  $< 30$  én  
aanwezigheid van klachten. Klachten zijn gedefinieerd als overmatige slaperigheid  
overdag, niet anders verklaard of minstens twee van de vijf volgende klachten die  
zijn geuit tijdens de anamnese: stokkende ademhaling, herhaald wakker  
schrikken, niet verfrissende slaap, vermoeidheid overdag of concentratieverlies.  
Tevens moet bij deze patiënten sprake zijn van een AHI die twee keer zo hoog is  
in rugligging in vergelijking met zijligging en die tussen de 10% en 90% van de  
tijd in rughouding liggen. SPT is niet geïndiceerd voor patiënten bij wie alleen  
sprake is van snurken.

SPT behoort bij de beschreven indicaties tot de te verzekeren prestaties van de  
Zorgverzekeringswet. De ingangsdatum van dit standpunt is 15 september 2017.  
Per die datum komt dit standpunt in de plaats van het negatieve standpunt van  
het Zorginstituut uit 2013 en de herbevestiging daarvan in 2016.

In het standpunt vragen wij ook aandacht voor de herziening van de  
multidisciplinaire richtlijn voor diagnostiek en behandeling van slaapapneu. In  
deze richtlijn worden ook aanbevelingen ten aanzien van de inzet van de SPT  
opgenomen. Naast de omschrijving van de indicaties zullen ook andere aspecten  
moeten worden belicht in de richtlijn, zoals proefbehandeling en stepped care bij  
de behandeling van pOSAS. De betreffende punten hebben wij in dit standpunt  
weergegeven. Verder kondigt het Zorginstituut aan de toepassing van SPT bij  
patiënten met pOSAS te gaan monitoren.

Voor een verdere toelichting bij dit het standpunt verwijzen wij u naar de bijlage bij deze brief.

Hoogachtend,

  
Arnold Moenkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

**Datum**  
**19 december 2017**

**Onze referentie**  
2017056466



Zorginstituut Nederland

## Standpunt Zorgverzekeringswet

Slaappositietrainer (NightBalance) bij positieafhankelijke  
slaapapneu syndroom

Datum 19 december 2017  
Status Definitief



## Colofon

|                |                                                    |
|----------------|----------------------------------------------------|
| Zaaknummer     | 2015083741                                         |
| Volgnummer     | 2017051609                                         |
| Contactpersoon | mw. L. Hermsen, mw. I.B. de Groot, mw. J. Heymans. |



## Inhoud

### Colofon—1

### Samenvatting—5

|          |                                                                                              |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b> | <b>Inleiding—7</b>                                                                           |
| 1.1      | Aanleiding—7                                                                                 |
| 1.2      | Centrale vraag—7                                                                             |
| <b>2</b> | <b>Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9</b>                                                 |
| 2.1      | De procedure in vogelvlucht—9                                                                |
| 2.1.1    | Functiegerichte omschrijving hulpmiddelenzorg—9                                              |
| 2.1.2    | 'De stand van de wetenschap en praktijk'—9                                                   |
| 2.1.3    | Beoordelingsstappen—9                                                                        |
| 2.1.4    | Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—10                                  |
| <b>3</b> | <b>De te beoordelen interventie en indicatie—11</b>                                          |
| 3.1      | Achtergronden—11                                                                             |
| 3.1.1    | Aandoening en indicatiegebied—11                                                             |
| 3.1.2    | Prevalentie en incidentie—11                                                                 |
| 3.1.3    | (Patho)fysiologie—11                                                                         |
| 3.1.4    | Spontaan beloop—11                                                                           |
| 3.1.5    | Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling—11                                         |
| 3.2      | De te beoordelen (nieuwe) interventie—12                                                     |
| 3.2.1    | Korte beschrijving—12                                                                        |
| 3.2.2    | Werkingsmechanisme—13                                                                        |
| 3.2.3    | Claim—13                                                                                     |
| 3.2.4    | Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling—13 |
| 3.3      | Beschrijving in (Nederlandse) richtlijnen—14                                                 |
| <b>4</b> | <b>Methode systematisch literatuuronderzoek—17</b>                                           |
| 4.1      | Opstellen PICO en onderzoeksprofiel—17                                                       |
| 4.1.1    | PICO—17                                                                                      |
| 4.1.2    | Klinische relevantiegrenzen—18                                                               |
| 4.1.3    | Passend onderzoeksprofiel—20                                                                 |
| 4.1.4    | Beoordeling effectiviteit—20                                                                 |
| 4.2      | Zoeken en selecteren van de evidence—20                                                      |
| 4.3      | Beoordelen van de kwaliteit van de evidence—20                                               |
| <b>5</b> | <b>Resultaten systematisch literatuuronderzoek—21</b>                                        |
| 5.1      | Resultaten zoekactie—21                                                                      |
| 5.2      | Kenmerken geïncludeerde studies—22                                                           |
| 5.3      | Effecten interventie—22                                                                      |
| <b>6</b> | <b>Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—27</b>                         |
| 6.1      | Bespreking relevante aspecten—27                                                             |
| 6.1.1    | Claim, positionering, effecten—27                                                            |
| 6.1.2    | Passend onderzoek—28                                                                         |
| 6.1.3    | Onderbouwing werkingsmechanisme—28                                                           |
| 6.1.4    | Afweging relevante aspecten—28                                                               |
| 6.2      | Conclusie—28                                                                                 |

|          |                                              |
|----------|----------------------------------------------|
| <b>7</b> | <b>Beoordelingsproces en standpunt—29</b>    |
| 7.1      | Raadpleging partijen—29                      |
| 7.1.1    | Voortraject—29                               |
| 7.1.2    | Consultatie conceptstandpunt—29              |
| 7.2      | Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—35 |
| 7.3      | Standpunt Zorginstituut Nederland—36         |

|          |                                          |
|----------|------------------------------------------|
| <b>8</b> | <b>Consequenties voor de praktijk—37</b> |
| 8.1      | Zorgverzekeraars—37                      |
| 8.2      | Zorgverzekeraars—37                      |
| 8.3      | Financiële paragraaf—38                  |
| 8.4      | Evaluatie en monitoring—38               |
| 8.5      | Ingangsdatum standpunt—38                |

**Bijlage 1 - Zoekstrategie—41**

**Bijlage 2 - Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies—43**

**Bijlage 3 - Uitgesloten studies—45**

**Bijlage 4 - Beoordeling risico op bias—47**

**Bijlage 5 - Analyses—49**

**Bijlage 6 -GRADE tabel—55**

**Bijlage 7 - Reacties van partijen op conceptstandpunt—57**



## Samenvatting

### *Inleiding*

In 2013 en 2016 heeft het Zorginstituut de behandeling met slaap positie therapie (SPT) bij positie afhankelijke slaapapneu (hierna genoemd pOSAS) beoordeeld en geconcludeerd dat deze behandeling niet voldeed aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. De reden van dit negatieve standpunt was dat er vergelijkende studies ontbraken met een voldoende lange follow-up duur en met de juiste vergelijking. In verband met het beschikbaar komen van nieuwe resultaten van een randomised clinical trial (RCT) beoordeelt het Zorginstituut deze behandeling opnieuw.

### *(p)OSAS*

Obstructief slaap apneu syndroom (OSAS) wordt gekenmerkt door een herhaald optreden van collaberen van de hogere luchtwegen (apneus), meestal geassocieerd met een zuurstofsaturatiedaling van het bloed. De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch beeld, zoals overmatige slaperigheid overdag en door polysomnografie vastgestelde respiratoire events (zoals apneus en hypopneus). De ernst van OSAS wordt gedefinieerd op basis van de verhouding tussen apneus en hypopneus, de AHI-index en mate van klachten. pOSAS onderscheidt zich van OSAS doordat de AHI-index in rugligging twee maal hoger is dan in andere slaaphoudingen. Er zijn verschillende behandelmogelijkheden afhankelijk van de ernst van de OSAS, zoals conservatieve maatregelen, het gebruik van een mandibulair repositie-apparaat (MRA), continuus positive airway pressure (CPAP) of chirurgische interventies. MRA is een soort gebitsbeugel die de onderkaak naar voren plaatst waardoor de luchtwegen minder gemakkelijk dichtvallen. Met behulp van CPAP wordt een overdruk gegenereerd om de luchtwegen open te houden. Deze interventies zijn niet altijd gebruikersvriendelijk en de compliance is dan ook vaak onvoldoende.

### *Resultaten RCT*

De RCT laat zien dat op drie van de vijf cruciale uitkomstmaten (AHI, Oxygen Desaturatie Index (ODI), en compliance) een klinische relevante verbetering optreedt, maar op twee van de vijf cruciale uitkomstmaten (Epworth Sleepiness Scales (ESS) en Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)) zien we geen effect. We weten op basis van deze studie dus niet of de gezondheidsklachten van de patiënt ook daadwerkelijk afnemen. In verband hiermee zijn we aanvullend nagegaan of in andere (niet-vergelijkende) studies een afname van objectieve uitkomstmaten (AHI, ODI) gepaard gaat met afname van klachten. Er zijn studies die een relatie laten zien tussen AHI daling en verbetering op de ESS en FOSQ, maar er zijn ook studies die dit niet laten zien. We kunnen dus geen eenduidige conclusie over deze cruciale effectschatters trekken.

Aangezien wij niet op alle gedefinieerde cruciale uitkomstmaten een beslissing kunnen nemen, omdat de EES en de FOSQ niet eenduidig zijn, moeten we ook de belangrijke uitkomstmaten (percentage rugligging en complicaties) meenemen in de beoordeling. De RCT laat zien dat het percentage rugligging aanzienlijk afneemt, hetgeen gelet op het veronderstelde werkingsmechanisme gunstig is. Verder laat deze RCT zien dat de SPT met minder bijwerkingen gepaard gaat dan de MRA.

### *Afweging relevante aspecten*

Patiënten met lichte tot matige pOSAS moeten behandeld worden om verergering van pOSAS en klachten te voorkomen. Het doel van de SPT is de slaappositie te wijzigen (dat wil zeggen rugligging verminderen) om de AHI's te verlagen, en

daarmee ook de klachten die men overdag ervaart zoals slaperigheid, concentratieproblemen en vermoeidheid (kwaliteit van leven) te verminderen. De beoordeelde studie laat zien dat SPT in gelijke mate effectief is voor wat de afname van AHI, ODI als de MRA. De compliance van SPT is gelijk aan tot beter dan de MRA. SPT scoort ook beter dan MRA als het gaat om patiëntvriendelijkheid en complicaties. SPT leidt tot een klinisch relevante afname van het percentage rugligging. Verder is van belang dat SPT vanwege het niet-invasieve karakter goed past in een stepped care aanpak en bij nagenoeg iedereen met lichte tot matige pOSAS kan worden toegepast in tegenstelling tot de meer belastende MRA.

#### *Conclusie*

Wij concluderen op basis hiervan dat Slaap Positie Trainer (SPT) voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' bij patiënten met lichte pOSAS en matige pOSAS, zoals op dit moment gedefinieerd in de multidisciplinaire richtlijn slaapapneu uit 2009. Bij lichte pOSAS gaat het om patiënten met een AHI  $\geq 5$  tot  $< 15$  én aanwezigheid van klachten en bij matige pOSAS om patiënten met een AHI  $\geq 15$  tot  $< 30$  én aanwezigheid van klachten. Klachten zijn gedefinieerd als overmatige slaperigheid overdag, niet anders verklaard of minstens twee van de vijf volgende klachten die zijn geuit tijdens de anamnese: stokkende ademhaling, herhaald wakker schrikken, niet verfrissende slaap, vermoeidheid overdag of concentratieverlies. Tevens moet bij deze patiënten sprake zijn van een AHI die twee keer zo hoog is in rugligging in vergelijking met zijligging en die tussen de 10% en 90% van de tijd in rughouding liggen. SPT is niet geïndiceerd voor patiënten bij wie alleen sprake is van snurken.

SPT behoort bij de beschreven indicaties tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

#### *Ingangsdatum standpunt*

De ingangsdatum van dit standpunt is de datum van publicatie van de follow-up resultaten van de RCT, te weten 15 september 2017. Per die datum komt dit standpunt in de plaats van het negatieve standpunt van het Zorginstituut uit 2013 en de herbevestiging daarvan in 2016.

#### *Aandachtspunten bij herziening richtlijn*

De multidisciplinaire richtlijn voor diagnostiek en behandeling van slaapapneu wordt op dit moment herzien. Hierin worden ook aanbevelingen ten aanzien van de inzet van de SPT opgenomen. Naast de omschrijving van de indicaties zullen ook andere aspecten moeten worden belicht in de richtlijn, zoals proefbehandeling en stepped care bij de behandeling van pOSAS. De betreffende punten hebben wij in dit standpunt weergegeven.

#### *Evaluatie en monitoring*

Het Zorginstituut zal de toepassing van SPT bij patiënten met pOSAS gaan monitoren. We zullen het aantal verstrekkingen volgen en of deze bij de juiste indicaties worden ingezet. Daarom is noodzakelijk dat de inzet van het hulpmiddel SPT wordt gevolgd door in het declaratieverkeer gebruik te maken van een GPH-code waarmee het hulpmiddel uniek identificeerbaar is. Wij dringen er bij de zorgverzekeraars op aan om dit op korte termijn in samenspraak met de fabrikant te regelen. Verder zullen we de herziening van de multidisciplinaire richtlijn voor diagnostiek en behandeling van slaapapneu, waarin ook aanbevelingen van de SPT worden opgenomen, volgen.

## 1 Inleiding

### 1.1 **Aanleiding**

In 2013 heeft het Zorginstituut de behandeling met slaap positie therapie (SPT) bij positie afhankelijke slaapapneu (hierna genoemd pOSAS) beoordeeld en geconcludeerd dat deze behandeling niet voldeed aan de stand van de wetenschap en praktijk.

In overleg met ZN werd in 2016 besloten om deze behandeling opnieuw te beoordelen. Aanleiding was dat enkele verzekeraars op basis van een nieuwe publicatie de intentie hadden uitgesproken om de behandeling te gaan vergoeden uit de basisverzekering. De nieuwe publicatie betrof een niet-vergelijkende voor-na studie. Het Zorginstituut concludeerde opnieuw dat slaap positie training bij pOSAS niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat deze behandeling bij de betreffende indicatie niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zvw. Er werden op dat moment twee RCT's uitgevoerd die voldeden aan de gewenste PICOT. Wij hebben toegezegd aan partijen om ons standpunt uit 2016 opnieuw in heroverweging te nemen indien er nieuwe relevante onderzoeksresultaten bekend zijn.

Op 27 maart 2017 heeft HEAP Research BV namens NightBalance een dossier ingediend bij het Zorginstituut met het verzoek om een herbeoordeling van het standpunt uit 2016.

### 1.2 **Centrale vraag**

De centrale vraag van dit standpunt is of Slaap Positie Trainer (SPT) bij de indicatie positieafhankelijke slaapapneu syndroom (pOSAS) voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Is dit het geval, dan valt de interventie bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.



## 2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiding van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de interventie te scharen is onder de functiegerichte omschrijving van hulpmiddelenzorg. Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

### 2.1 De procedure in vogelvlucht

#### 2.1.1 *Functiegerichte omschrijving hulpmiddelenzorg*

In artikel 2.9, eerste lid, van het Besluit zorgverzekering (Bzv) is geregeld dat hulpmiddelenzorg de bij ministeriële regeling aangewezen, functionerende hulpmiddelen en verbandmiddelen omvat. Deze aanwijzing heeft plaatsgevonden in de Regeling zorgverzekering (Rzv). In artikel 2.6, onderdeel b, en artikel 2.9 Rzv zijn de uitwendige hulpmiddelen voor het ademhalingsstelsel functiegericht omschreven. In artikel 2.9, eerste lid, Rzv is bepaald dat het – voor zover relevant – gaat om uitwendige hulpmiddelen voor het geheel of gedeeltelijk opheffen van de gevolgen van stoornissen in de functie van het ademhalingsstelsel. De slaap positie trainer (SPT) valt onder deze functiegerichte omschrijving.

#### 2.1.2 *'De stand van de wetenschap en praktijk'*

Het draait in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Om dit te bepalen gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto-toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015).<sup>1</sup>

#### 2.1.3 *Beoordelingsstappen*

De beoordeling is gebaseerd op de principes van Evidence Based Medicine (EBM) en kent de volgende stappen:

- Formuleren van de relevante vergelijking door het opstellen van een PICO;
- Zoeken en selecteren van de evidence;
- Samenvatten van de beschikbare gegevens uit literatuuronderzoek (de evidence) en beoordelen van de kwaliteit van de evidence;

<sup>1</sup> Zorginstituut Nederland. *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015). Diemen, 15 januari 2015. Dit rapport is te vinden op onze website: [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

- Vaststellen eindbeoordeling.

#### 2.1.4

##### *Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?*

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.<sup>2</sup>

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessment vraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de beoordeling spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

---

<sup>2</sup> Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

## 3 De te beoordelen interventie en indicatie

### 3.1 Achtergronden

#### 3.1.1 *Aandoening en indicatiegebied*

Obstructief slaapapneusyndroom (OSAS) wordt gekenmerkt door een herhaald optreden van episoden van hogere luchtwegobstructie tijdens de slaap, meestal geassocieerd met zuurstofsaturatiedaling in het bloed. Slaapapneu gaat doorgaans gepaard met heftig snurken en forse bewegingsonrust. De gevolgen van OSAS zijn met name hypersomnolentie (extreme slaperigheid) overdag en afname van mentale vermogens, leidend tot problemen met betrekking tot beroepsuitoefening en sociale participatie, verminderde kwaliteit van leven, vergrote kans op ongevallen en hinder voor de partner en omgeving. Daarnaast is OSAS een bekende risicofactor voor hypertensie en voor cardiovasculaire morbiditeit en sterfte. Verschillende risicofactoren voor het optreden van OSAS zijn beschreven in de literatuur, zoals (morbide) obesitas, craniofaciale afwijkingen, afwijkingen aan het zachte weefsel van de bovenste luchtwegen, oudere leeftijd, nekomtrek, erfelijkheid, roken, alcoholgebruik, verstopte neus, diabetes en etniciteit.<sup>i,ii,iii</sup>

#### 3.1.2 *Prevalentie en incidentie*

Er wordt geschat dat 2-4% van de algemene westerse populatie aan een vorm van slaapapneu lijdt.<sup>iv</sup> De prevalentie van slaapapneu neemt toe van 18 tot 45 jaar, met een plateau bij 55 tot 65 jaar. Slaapapneu komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen.<sup>v</sup> De prevalentie van OSAS in Nederland wordt dan ook geschat op ca 315.000 tot 500.000. In totaal worden 80.000 mensen behandeld voor slaapapneu, en zouden er dus 235.000 patiënten niet worden behandeld.<sup>vi</sup> Positieafhankelijke OSAS (pOSAS), als subgroep van OSAS, is niet goed systematisch onderzocht en wordt geschat in de literatuur op 30 tot 50% van de totale groep.<sup>vii</sup>

#### 3.1.3 *(Patho)fysiologie*

Tijdens de slaap collabeert de absoluut of relatief te nauwe en/of te slappe farynx, waardoor onderbreking van de luchtstroom (apneu) optreedt. Hervatting van de ademhaling is pas weer mogelijk na een ontwaakreactie (arousal) en daarbij optredend herstel van de luchtwegdoorgankelijkheid.<sup>3</sup>

#### 3.1.4 *Spontaan beloop*

Licht tot matige (p)OSAS verslechtert in de loop van de tijd als er niet behandeld wordt.<sup>4</sup>

#### 3.1.5 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Behandeling van OSAS is onder andere afhankelijk van de ernst van OSAS.<sup>3</sup>

Conservatieve maatregelen (veranderingen in levensstijl; gewichtsvermindering, stoppen met roken, andere slaaphouding, vermijden van alcohol en slaapmiddelen) zijn belangrijk bij alle patiënten met OSAS. Juist bij lichte OSAS kunnen deze effectief zijn, en dus bij pOSAS. Bij matige en ernstige OSAS is de effectiviteit van conservatieve maatregelen beperkt en dienen tevens andere behandelingen te worden ingezet.

<sup>3</sup> Richtlijn Diagnostiek en behandeling van het obstructieve slaapapneu syndroom bij volwassenen (2009). <https://www.nvmka.nl/sites/www.nvmka.nl/files/Richtlijn-Diagnostiek-en-behandeling-van-OSAS-bij-volwassenen.pdf>

<sup>4</sup> Volgens NightBalance, KNO, NVALT n.a.v. reactie op conceptstandpunt.

Mogelijke behandeling bij lichte OSAS is het gebruik van een mandibulair repositie-apparaat (MRA). Dit is een soort gebitsbeugel die de onderkaak naar voren plaatst. Hierdoor verandert de positie van de bovenste luchtwegen waardoor deze minder gemakkelijk dichtvallen. Een MRA kan bij ongeveer een derde van de patiënten niet worden vervaardigd vanwege beperkingen in de gebitssituatie van de patiënt. Daarnaast kan een MRA op langere termijn ongunstige neveneffecten hebben, zoals kaakgewrichtsklachten en verplaatsing van gewrichtselementen. Tenslotte lijkt de behandeling met continuous positive airway pressure (CPAP) (zie hierna) effectiever dan MRA.

Bij patiënten met matig of ernstig OSAS is het ook mogelijk om via een speciaal mond- en neusmasker een overdruk te genereren en hierdoor de luchtwegen open te houden, het zogenaamde CPAP. Dit voorkomt apneus. De compliance van CPAP is lang niet altijd goed: grofweg een derde van de patiënten weigert de behandeling of kan deze niet verdragen.

Een andere behandeloptie is om door middel van chirurgische interventie de bovenste luchtwegen aan te passen waardoor dichtvallen minder gemakkelijk gebeurt. Chirurgische behandelmogelijkheden zijn onder andere uvulopalatofaryngoplastiek (UPPP), radiofrequente thermotherapie van de tongbasis (RFTB), hyoïdthioïdpezie en genioglossal advancement, waarbij de laatste drie behandelmogelijkheden gelijktijdig of na UPPP kunnen worden verricht. De keuze van behandeling is afhankelijk van de ernst van de OSAS en van het niveau van obstructie. De kans op succes bij deze ingrepen lijkt kleiner te worden naarmate de AHI hoger is. Ook lijkt de kans op succesvolle chirurgie af te nemen naarmate de BMI hoger is. Per patiënt dient te worden bezien wat de beste behandeling is. Sommige patiënten willen absoluut geen operatie, anderen willen niet levenslang afhankelijk zijn van een iedere nacht te gebruiken hulpmiddel (zie voor meer informatie voornoemde richtlijn). Bij een geselecteerde groep patiënten met milde tot matige OSAS bij wie CPAP niet effectief is of niet verdragen wordt is nervus hypoglossus stimulatie een behandelmogelijkheid.<sup>5</sup> Bij nervus hypoglossus stimulatie wordt de 12<sup>de</sup> hersenzenuw gestimuleerd via een electrode die verbonden is met een stimulator die onder het sleutelbeen wordt geïmplant.

Bij lichte OSAS is het van belang de effecten van conservatieve behandeling (indien van toepassing) af te wachten alvorens te besluiten tot behandeling met MRA of chirurgie.<sup>viii</sup> Bij matig OSAS is naast CPAP, MRA behandeling en op indicatie chirurgische therapie aangewezen. Bij ernstig OSAS kan CPAP geïndiceerd zijn.

## **3.2 De te beoordelen (nieuwe) interventie**

### *3.2.1 Korte beschrijving*

Er zijn verschillende positie therapieën ontwikkeld om pOSAS te behandelen. Er valt onderscheid te maken tussen verhindertechnieken, zoals de tennisbaltechniek (TBT), die er voor zorgen dat patiënten niet op hun rug kunnen liggen, en slaap positie trainers (SPT), die patiënten conditioneren om niet op hun rug te liggen.

De resultaten van de verschillende variaties van de TBT, zoals vesten en speciale kussens, laten over het algemeen goede resultaten zien op het verminderen van AHI.<sup>ix</sup> De compliance van de TBT techniek is echter zeer laag (6%).<sup>x</sup> Vanwege deze lage compliance werd in het standpunt in 2016 in overleg met de betrokken partijen

<sup>5</sup> Standpunt nervus hypoglossus stimulatie bij een geselecteerde groep patiënten met OSAS.  
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2017/04/25/standpunt-nervus-hypoglossus-stimulatie-bij-geselecteerde-patiënten-met-obstructief-slaapapneu-syndroom>



al besloten de TBT techniek - inclusief variaties hierop - niet mee te nemen in de beoordeling van positie therapie behandeling en ook niet als behandeling waarmee de SPT vergeleken zou moeten worden (zie hoofdstuk 4).<sup>6</sup> In de huidige beoordeling zullen we dit opnieuw niet doen.

### 3.2.2 *Werkingsmechanisme*

De SPT, zoals van NightBalance, bestaat uit een kleine positie sensor die voelbare feedback geeft door middel van zachte trillingen wanneer een patiënt met pOSAS in rugpositie ligt en zo de patiënt stimuleert om de slaappositie naar de zij te wijzigen volgens een opbouwend trainingsschema. De sensor vermindert de tijd dat de patiënt op de rug ligt zonder dat de slaappatronen worden verstoord. Er wordt gestreefd om de trillingen te geven in de lichte slaapfasen. Op deze wijze wordt de gebruiker gestimuleerd om in een gezonde slaappositie te slapen tijdens natuurlijke momenten van lichtere slaap, dus zonder dat de slaap wordt onderbroken. De gebruiker krijgt vooraf de instructie om op de trillingen te reageren met een wijziging van de lichaamspositie naar een zijligging. Wanneer dit tijdens het slapen wordt opgevolgd, wordt de prikkeling beëindigd. Bij patiënten met lichte tot matige pOSAS kan de SPT naar verwachting in veel gevallen voldoende zijn om de AHI te verminderen en kan het de enige interventie zijn voor het wegnemen van de OSAS (AHI<5).

De SPT heeft een aantal algoritmes. Er is een inslaapperiode, waardoor de patiënt in iedere houding in slaap kan vallen. De trilsterkte wordt aangepast naar het niveau dat nodig is voor de individuele slaper. Het trilpatroon wordt aangepast aan de reactiesnelheid van de individuele patiënt. De correctietrilling wordt afgegeven binnen de bestaande staat van lichte slaap, waardoor er geen wekmoment optreedt. Als laatste werkt het apparaat met een trainingsprogramma waarin patiënten geleidelijk worden getraind om niet meer op de rug te slapen.<sup>7</sup>

De SPT traint een patiënt met pOSAS om niet meer op de rug te slapen. Indien dit is aangeleerd zou het apparaat in theorie weer ingeleverd kunnen worden. Twee partijen geven aan dat het SPT apparaat teruggegeven kan worden aan de fabrikant indien SPT behandeling niet meer nodig is of het SPT apparaat niet meer gebruikt wordt (zie bijgevoegde reacties KNO, NightBalance).

### 3.2.3 *Claim*

SPT zou patiënten trainen, in tegenstelling tot verhinderen, om niet langer op hun rug te liggen. Men verwacht dat het gebruiksgemak van de SPT groter is dan de MRA en CPAP wat zou kunnen leiden tot een hogere compliance van de SPT dan van de MRA/CPAP.

### 3.2.4 *Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling*

Patiënten met licht tot matige pOSAS moeten behandeld worden om verergering van pOSAS te voorkomen. Voor deze groep patiënten is de meer belastende behandeling met MRA, CPAP of chirurgie een alternatief. De behandeling met SPT past daarom goed als eerste stap bij de behandeling van licht tot matige pOSAS. Dit gebeurt naast andere gebruikelijke conservatieve therapieën die sowieso bij alle patiënten met OSAS overwogen moeten worden, zoals gewichtsreductie, alcoholabstinentie, stoppen met roken en vermijding van sederende medicatie.

<sup>6</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2016/03/07/slaappositietraining-bij-de-behandeling-van-positie-afhankelijke-obstructief-slaapapneu-syndroom>

<sup>7</sup> Dossier NightBalance 27 maart 2017: Pakketaanvraag voor de slaap positie trainer voor de behandeling van pOSAS.

### 3.3 Beschrijving in (Nederlandse) richtlijnen

OSAS is gedefinieerd<sup>8</sup> als een aandoening met klachten van overmatige slaperigheid overdag en door middel van polysomnografie vastgestelde respiratoire events (apneus en hypopneus) van het obstructieve<sup>9</sup> of gemengde<sup>10</sup> type die de klachten van de patiënt verklaren. Het betreft nadrukkelijk een combinatie van afwijkende polysomnografie en klachten; de individuele patiënt met aanwijzingen voor OSAS moet dan ook voldoen aan het onderstaande criterium A of B, met C.

- A. Overmatige slaperigheid overdag, niet anders verklaard.
- B. Minimaal twee van de volgende klachten, die niet worden verklaard door iets anders: stokkende ademhaling, herhaald wakker schrikken, niet verfrissende slaap, vermoeidheid overdag of concentratieverlies.
- C. Minimaal vijf respiratoire obstructieve events/uur nachtelijke slaap.

De ernst van OSAS is gedefinieerd op basis van slaperigheid en de apneu-hypopneu index (AHI). Door middel van een polysomnografie worden het aantal apneus (een afname van ten minste 90% van de neusdruk excursies ten opzichte van baseline voor minimaal 10 seconden gemeten door middel van neusdruk (diagnostische studie), PAP device flow (titratie studie) of een alternatieve hypopneu sensor)<sup>xi</sup> en hypopneus geregistreerd en uitgezet ten opzichte van aantal uur slaap. De verhouding tussen apneu-hypopneu per uur slaap is een reeds langer bestaande methode om OSAS te classificeren.

Het gebruik van verschillende definities van hypopneus tussen verschillende laboratoria en onderzoekers heeft er toe geleid dat in 1999 de American Association of Sleep Medicine (AASM) criteria heeft opgesteld waaraan hypopneus zouden moeten voldoen. Deze zogenoemde "Chicago Criteria" hadden als doel om de classificatie te standaardiseren. In de loop van de tijd zijn de criteria hiervoor meerdere malen bijgesteld.

In 2007 is er een handleiding geschreven door de AASM voor de scoring van de AHI. In 2012 is deze handleiding herzien en hebben er belangrijke wijzigingen plaatsgevonden.<sup>11</sup> De gevoeligheid van de AHI is toegenomen bij de nieuwe manier van scoring, maar de afkappunten zijn hetzelfde gebleven. Dit maakt dat oudere studies waarschijnlijk andere klassen van patiënten hebben geïncludeerd dan recentere studies.

Op dit moment is hypopneus gedefinieerd als:

- A. Een afname van minimaal 30% van de neusdruk excursies ten opzichte van een uitgangsregistratie gemeten door middel van neusdruk, PAP device flow (titratie studie) of een alternatieve hypopneus sensor.
- B. Een daling van minimaal 30% gedurende minimaal 10 seconden.
- C. Er is sprake van een minimale verandering van de zuurstofsaturatie van 3%, ten opzichte van de uitgangsregistratie, of het event is geassocieerd met arousal (ontwaakreactie).

<sup>8</sup> Richtlijn: Diagnostiek en behandeling van het obstructieve slaapapneu syndroom bij volwassenen. [http://www.nvalt.nl/uploads/3U/qj/3UqjeYlvvM9yxw63AaH\\_ng/OSAS.pdf](http://www.nvalt.nl/uploads/3U/qj/3UqjeYlvvM9yxw63AaH_ng/OSAS.pdf)

<sup>9</sup> Bij een obstructief slaapapneu syndroom stopt de ademhaling doordat de luchttoevoer ter hoogte van de keel geblokkeerd raakt.

<sup>10</sup> Een combinatie van obstructieve en centrale slaapapneu syndroom. Bij centraal slaapapneu syndroom geven de hersenen te weinig ademhalingsprikkels af.

<sup>11</sup> Berry et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med 2012..

Door apneus en hypopneus is het mogelijk dat de zuurstofsaturatie van het bloed daalt. Dit kan worden gemeten met de oxygen desaturation index (ODI). Dit is het aantal keer per uur slaap dat de saturatie in het bloed daalt met vier of meer percentage punten ten opzichte van de baseline met als gevolg o.a. hypoxemie.<sup>xii</sup> In tegenstelling tot de scoring van AHI's is de manier van meten van het aantal ODI's in de afgelopen jaren stabiel gebleven.

De lichte vorm van OSAS kenmerkt zich door slaperigheid in situaties waarbij weinig aandacht (zoals tv kijken) is vereist en een AHI van 5-15. Bij de matige vorm van OSAS is er sprake van slaperigheid bij situaties waarbij er een matige noodzaak is voor aandacht (zoals vergaderen) en een AHI van 15-30. Bij de ernstige vorm van OSAS is er sprake van slaperigheid wanneer er veel aandacht (zoals autorijden) vereist wordt en is de AHI boven de 30.

De klachten van slaperigheid mogen niet worden verklaard door andere stoornissen zoals, onder andere; slaapttekort, slapeloosheid, periodic limb movement syndrome, depressieve stemmingsstoornis, narcolepsie, idiopathische hypersomnie, hypoventilatie, medicatie, hyperventilatie, paniekstoornis, andere geestelijke of lichamelijke aandoeningen.

Men spreekt van positieafhankelijke OSAS (pOSAS) als de AHI meer dan twee maal hoger is in rugligging, dan in andere slaaphoudingen.<sup>xiii</sup> Mador<sup>xiv</sup> onderzocht of de slaappositie invloed heeft op de AHI bij ongeveer 600 OSAS-patiënten. Uit zijn onderzoek blijkt 49% van de patiënten met een licht OSAS, 19,4% van de patiënten met matig OSAS en 6,5% van de patiënten met ernstig OSAS, positieafhankelijke OSAS te hebben. Andere studies tonen dat ongeveer 56% van de patiënten met OSAS een verschil van 50% of meer hebben in de AHI tussen rugligging en een andere slaaphouding. Nog eens 30% van de patiënten heeft een hogere AHI index in rugligging dan in een andere houding, maar niet twee keer zo hoog. Patiënten met pOSAS zijn over het algemeen jonger dan niet-positieafhankelijke OSAS patiënten en hebben een lagere BMI.<sup>xv,xvi</sup>

In de richtlijn "Diagnostiek en behandeling van het obstructieve slaap apneu syndroom bij volwassenen (2009)"<sup>12</sup> wordt aanbevolen om bij alle patiënten met OSAS in eerste instantie conservatieve therapie te overwegen. Bij pOSAS kan voor positietherapie worden gekozen, waarbij opgemerkt wordt dat meer onderzoek nodig is naar verbetering van compliance van positiemiddelen.

Deze richtlijn is momenteel in herziening, waarbij de behandeling van SPT als uitgangsvraag is opgenomen.

<sup>12</sup> Richtlijn: Diagnostiek en behandeling van het obstructieve slaapapneu syndroom bij volwassenen.  
[http://www.nvalt.nl/uploads/3U/qj/3UqjeYLvvM9yxw63AaH\\_ng/OSAS.pdf](http://www.nvalt.nl/uploads/3U/qj/3UqjeYLvvM9yxw63AaH_ng/OSAS.pdf)



## 4 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 4.1 Opstellen PICO en onderzoeksprofiel

De centrale vraag formuleren wij als PICO:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = bestaande interventie (controle-interventie);
- Outcome = de cruciale uitkomsten.

Daarnaast bepalen wij:

- De minimale behandel en/of follow-up periode per uitkomst;
- De klinische relevantie grens per uitkomst (het minimale verschil tussen de interventie en controlegroep om van een klinisch relevant verschil te kunnen spreken);
- Het passend onderzoeksprofiel.

#### 4.1.1 PICO

Voor het standpunt in 2016 hebben we de PICOT uitgebreid geconsulteerd en afgestemd met alle relevante partijen. Dezelfde PICOT hanteren we nu opnieuw. Hierin zijn op basis van voortschrijdend inzicht een aantal wijzigingen aangebracht. Zo hebben we op verzoek van partijen de klinisch relevantiegrens van de AHI verlaagd naar 32% en aanvullend ODI als cruciale uitkomstmaat meegenomen.

Tabel 1 Patiënt, setting, interventie, controle-interventie

| Patiënt en setting                                                                                                                                                                                                                                     | Interventie                             | Controle-interventie                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Patiënten met licht ( $AHI \geq 5$ tot $< 15$ ) tot matige ( $AHI \geq 15$ tot $< 30$ ) positie afhankelijke OSAS gedefinieerd als een AHI 2x zo hoog in rugligging dan in een andere ligging. Het percentage rugligging moet liggen tussen de 10-90%. | Slaap positie trainer van NightBalance. | Gebruikelijke behandeling bij lichte en matige OSAS; MRA, CPAP of chirurgie. |

Tabel 2 Cruciale uitkomsten, behandelduur/follow-up en klinische relevantiegrens

| Cruciale uitkomsten                                                                                                                                                                                        | Behandelduur en/of follow-up                                                                                                                                                      | Klinische relevantiegrens                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Het aantal ademstops (AHI)<br>Het aantal zuurstofsaturatiedalingen <sup>13</sup> <4% (ODI)<br>Ziekte-specifieke kwaliteit van leven (FOSQ)<br>Mate van slaperigheidsklachten overdag (ESS).<br>Compliance. | Voor het beoordelen van de effectiviteit is een behandelduur van minimaal 3 maanden vereist.<br><br>Voor het beoordelen van de compliance is de minimale behandelduur 12 maanden. | AHI: reductie van $\geq 32\%$<br>ODI: reductie van $\geq 25\%$<br>FOSQ: toename van $\geq 10\%$ (2 punten)<br>ESS: $\leq 10$ |

Belangrijke uitkomsten zijn: percentage rugligging en complicaties

#### 4.1.2

##### *Klinische relevantiegrenzen*

De Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) is een gevalideerde vragenlijst waarbij verschillende domeinen die betrekking hebben op de patiënt worden gescoord.<sup>14</sup> Er wordt gevraagd hoe moeizaam het beginnen en uitvoeren van bepaalde taken ging die een relatie hebben met waakzaamheid (7 vragen), activiteitsniveau (9 vragen), intimiteit en seksualiteit (4 vragen), algemene productiviteit (8 vragen) en sociaal vlak (2 vragen). Er is een kortere variant van de vragenlijst, FOSQ-10, welke een range heeft van 5-20. Deze gaat in op waakzaamheid (3 vragen), activiteitsniveau (3 vragen), intimiteit en seksualiteit (1 vraag), algemene productiviteit (2 vragen) en sociaal vlak (1 vraag). De uitgebreide vragenlijst, FOSQ-30, heeft een range van 0-120. Een klinisch relevant verschil is hier een stijging van 12 punten.<sup>15</sup> Een stijging van minimaal 2 punten (10% verbetering) op de FOSQ-10 ten opzichte van baseline wordt beschouwd als een klinisch relevante verbetering.

De Epworth Sleepiness Scale (ESS) is een gevalideerde vragenlijst waarin situaties worden beschreven waarin gescoord wordt hoe waarschijnlijk het is dat de patiënt in slaap zal vallen gedurende de dag. Hoe hoger de score, hoe sterker de slaperigheid.<sup>16</sup> De ESS heeft een range van 0-24, waarbij klachten boven de 10 aangeven dat er sprake is van een overmatige slaperigheid overdag. Een score lager dan 10 op de ESS wordt beschouwd als klinisch relevant, omdat er dan geen klachten van slaperigheid worden ervaren.<sup>17</sup> Tijdens de consultatie van het conceptstandpunt in 2017 gaven partijen aan dat de ESS geen accuraat meetinstrument is. De reden dat de onderzoekers de ESS hebben gebruikt als een van de secundaire uitkomstmaten is dat het nu eenmaal gebruikelijk is en dat er helaas geen gevalideerde subjectieve uitkomstmaat bestaat die het gehele OSAS-symptomencomplex meet. Overmatige slaperigheid is slechts een van de

<sup>13</sup> Het aantal keer per uur slaap dat de zuurstofwaarde in het bloed daalt met  $\geq 4\%$  ten opzichte van de baseline, gemeten met een polysomnografie (PSG) of polygrafie (PG).

<sup>14</sup> Chasens ER, Ratcliffe SJ, Weaver TE. Development of the FOSQ-10: a short version of the functional outcomes of sleep questionnaire. *Sleep* 2009; 32(7): 919-919.

<sup>15</sup> Strollo PJJ, Soose RJ, Maurer JT, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 139-49.

<sup>16</sup> Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 50-55.

<sup>17</sup> Richtlijn: Diagnostiek en behandeling van het obstructieve slaapapneu syndroom bij volwassenen.

[http://www.nvalt.nl/uploads/3U/qj/3UqjeYlvvM9yxw63AaH\\_ng/OSAS.pdf](http://www.nvalt.nl/uploads/3U/qj/3UqjeYlvvM9yxw63AaH_ng/OSAS.pdf)

symptomen van OSAS, maar het hoeft geen pathologische slaperigheid te zijn. Er zijn vele patiënten met getalsmatige ernstige OSA met klachten van niet goed uitgerust zijn, concentratieverlies, ochtendhoofdpijn, snel geïrriteerd zijn en alle andere klachten die kunnen optreden door nooit zo goed uitgerust zijn als men eigenlijk zou moeten en kunnen zijn, bij wie de klacht slaperigheid niet als het meest storend wordt ervaren en de diagnose OSAS wel wordt gesteld omdat bij hen ook andere componenten van het symptomencomplex op de voorgrond staan. Partijen geven aan dat de relatie tussen ESS met werkelijke slaperigheid laag is en dat de ESS slecht correleert met OSAS.

Verandering van Apneu-hypopneu index (AHI). Een afname van de AHI van tenminste 50% en/of een vermindering van AHI tot minder dan 20 ten opzichte van baseline of een AHI lager dan vijf na behandeling wordt als klinisch relevant beschouwd.<sup>18</sup> In dat laatste geval is er volgens de definitie niet langer sprake meer van OSAS.<sup>19</sup> Tijdens de consultatie van het conceptstandpunt in 2017 gaven alle partijen aan een afname van 50% te streng te vinden. Gezien het minimaal invasieve karakter van behandeling met SPT beschouwen zij een afname van  $\geq 32\%$  tot 48% als klinisch relevant, omdat de gevonden verschillen bij de MRA en CPAP ook lager dan 50% zijn. Het Zorginstituut heeft in het verleden deze behandelvormen positief beoordeeld. Ook blijkt dat voor chirurgische behandelingen klinisch relevante grenzen van 50% worden aangehouden. Het zorginstituut hanteert bij deze beoordeling een afkappunt van  $\geq 32\%$ .

Compliance wordt gedefinieerd als het gebruik van het hulpmiddel gedurende een bepaalde tijd volgens de voorgeschreven instructies. Een gebruikelijke definitie voor therapietrouw bij de CPAP behandeling is 'gemiddeld nachtelijk gebruik van tenminste 4 uur over alle geobserveerde nachten'. 'Regelmatig gebruik' wordt gedefinieerd als het gebruik van de CPAP voor minimaal 4 uur per nacht over 70% (5 nachten per week) van de geobserveerde nachten. Het is niet bekend of deze definitie ook toepasbaar is voor de SPT.

De Oxygen Desaturation Index (ODI) is het aantal keer per uur slaap dat de zuurstofwaarde in het bloed daalt met vier of meer percentage punten ten opzichte van de baseline. Een afname van de ODI van ten minste 25% wordt als klinisch relevant beschouwd.<sup>20</sup>

Percentage rugligging: Een daling van het percentage rugligging naar minder dan 10% gedurende de nacht wordt als klinisch relevant beschouwd.

Bovengenoemde klinische relevantiegrenzen worden gehanteerd bij pre-post studies en waren afgestemd met partijen bij de standpuntbepaling in 2016. In de huidige beoordeling hebben we te maken met een RCT en moeten we voor het bepalen van de relatieve effectiviteit kijken naar klinisch relevante verschillen tussen groepen. Aangezien we dit destijds niet gescoped hebben bij partijen hanteren we in deze beoordeling de default waarden van GRADE om het verschil in uitkomst tussen groepen te bepalen. We hanteren een SMD default waarde van 0.5 voor continue uitkomstmaten; een matig tot redelijk effect.

<sup>18</sup> Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA 2004;291:2013-6.

<sup>19</sup> Bahammam AS, et al. A comparison between the AASM 2012 and 2007 definitions for detecting hypopnea. Sleep Breath 2014; 18:767-773.

<sup>20</sup> Strollo PJJ, Soose RJ, Maurer JT, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. N Engl J Med 2014; 370: 139-49.

#### 4.1.3 *Passend onderzoeksprofiel*

Om de effectiviteit van SPT ten opzichte van de gebruikelijke behandeling(en) aan te tonen is een RCT nodig.

#### 4.1.4 *Beoordeling effectiviteit*

Aangezien SPT minder invasief is ten opzichte van de gebruikelijke behandeling, namelijk MRA, CPAP of chirurgie, gaan we uit van tenminste een gelijke waarde met de gebruikelijke behandeling.

### 4.2 **Zoeken en selecteren van de evidence**

De zoekstrategie heeft tot doel gepubliceerde studies te vinden die voldoen aan de volgende inclusiecriteria: de in de PICO gedefinieerde onderdelen, meting van tenminste één van de in de PICO gedefinieerde uitkomsten en onderzoeksopzet uit het passend onderzoeksprofiel.

De zoekstrategie is uitgevoerd in april 2017. Er is zowel naar systematische reviews als naar primaire studies gezocht. De zoektermen en doorzochte databases zijn weergegeven in bijlage 1.

Daarnaast is gezocht naar richtlijnen en standpunten van andere organisaties en naar lopende klinische studies. Deze zijn weergegeven in bijlage 2.

### 4.3 **Beoordelen van de kwaliteit van de evidence**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklists gebruikt: Cochrane risk of bias tool.<sup>21</sup>

De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Per uitkomst is een gradering van de kwaliteit van de evidence toegekend: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn. Hoe hoger de kwaliteit van de evidence, hoe meer zekerheid er is dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect. Startpunt voor de gradering is de onderzoeksopzet. Voor effectiviteitsvragen start evidence afkomstig van RCTs als hoge kwaliteit, evidence van observationele studies (cohortstudies, patiënt controle onderzoeken, patiëntenseries) starten als lage kwaliteit door gebrek aan randomisatie. Vervolgens kunnen risico op bias, inconsistente of niet precieze resultaten, indirectheid van het bewijs en publicatie bias leiden tot een lager oordeel over de kwaliteit van de evidence. Voor observationele studies zonder beperkingen in opzet en uitvoering van de studie kunnen een sterk effect, een dosis-respons relatie en overwegingen over de richting van vertekening van de resultaten leiden tot opwaardering. Voor een uitgebreide beschrijving van deze methode verwijzen wij naar het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015).<sup>1</sup>

<sup>21</sup> Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

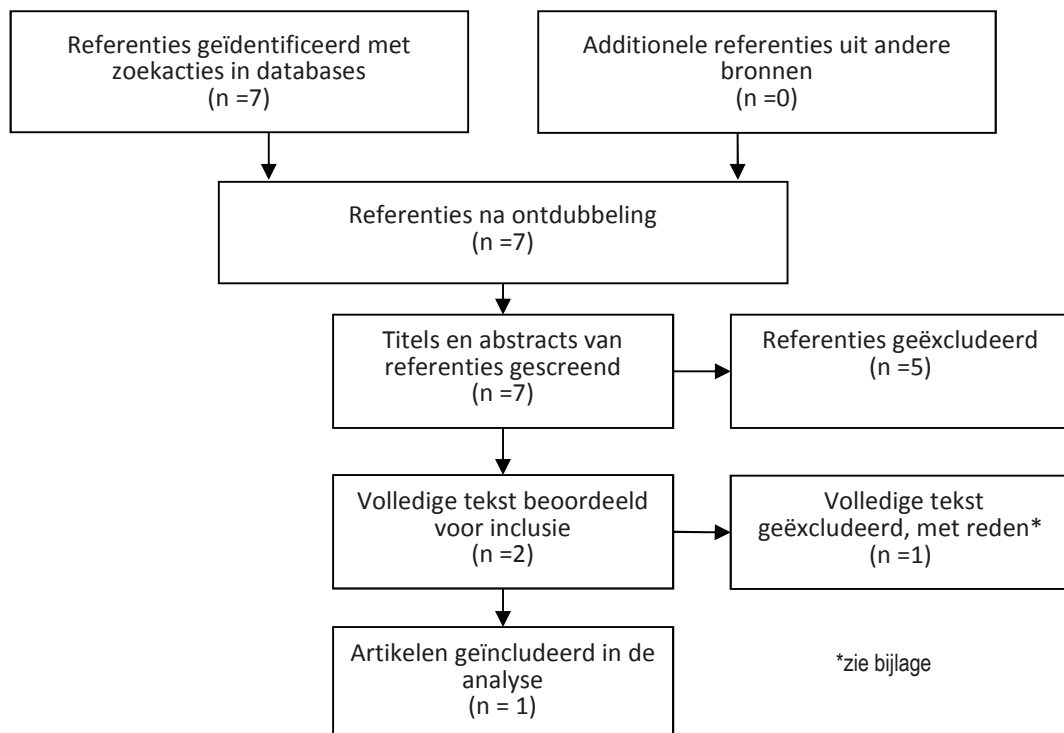


## 5 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

### 5.1 Resultaten zoekactie

Op 27 maart 2017 heeft HEAP Research BV namens NightBalance een dossier bij het Zorginstituut ingediend met literatuur die deze firma van belang acht bij het beoordelen van de effectiviteit van de SPT bij pOSAS. Na grondige bestudering van dit dossier concludeert het Zorginstituut dat er één recente RCT is bijgevoegd die voldoet aan de eerder vastgestelde PICOT. Deze Nederlandse RCT van Benoist 2017 beschrijft de korte termijn resultaten van SPT ten opzichte van MRA behandeling bij patiënten met lichte tot matige pOSAS.<sup>22</sup> Na consultatie van het conceptstandpunt zijn de lange termijn resultaten (12 maanden) van deze RCT gepubliceerd (de Ruiter, 2017). Ook deze studie is opgenomen in de beoordeling.

Het Zorginstituut heeft aanvullend zelf een zoekstrategie uitgevoerd op basis van de geformuleerde PICOT. De zoekstrategie resulteerde in zeven referenties, waarvan één gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. Dit was opnieuw de studie van Benoist. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer. De studies die zijn uitgesloten na het lezen van de volledige tekst staan in bijlage 3.



<sup>22</sup> Benoist LBL, de Ruiter M, de Lange J, et al. A randomized, controlled trial of positional therapy versus oral appliance therapy for positiono-dependent sleep apnea. *Sleep Medicine*; March 2017.

## 5.2 Kenmerken geïncludeerde studies

De Nederlandse studie (Benoist 2017) is een multicenter niet blindeerde gerandomiseerde gecontroleerde trial met als doel het bepalen van de effectiviteit, compliance en kwaliteit van leven van behandeling met de SPT ten opzichte van MRA bij patiënten met milde tot matige pOSAS<sup>23</sup>. Patiënten werden in deze studie gerandomiseerd voor SPT (n = 48) of MRA (n = 51).

Primaire uitkomst was de ernst van de OSAS na 3 maanden. Dit werd gebaseerd op de AHI. Secundaire uitkomstmaten waren oa. ODI, compliance (> 4 uur per nacht voor tenminste 5 dagen per week), mate van slaperigheidsklachten overdag gemeten met de Epworth Sleepiness Scale (ESS) en kwaliteit van leven gemeten met de Functional Outcome of Sleep Questionnaire (FOSQ). De gemiddelde AHI is bij aanvang van de studie 13.9 (SD 5.6) in de SPT groep en 13.2 (6.0) in de MRA groep. De FOSQ scores zijn op baseline al hoog: 15.2 (3.8) in de SPT groep en 15.5 (SD 3.5) in de MRA groep. Dit betekent dat de geïncludeerde patiënten volgens dit meetinstrument al een goede kwaliteit van leven rapporteren. Dit brengt een risico op een plafondeffect met zich mee; dat patiënten niet hoger kunnen scoren dan ze al scoren. De ESS scores zijn op baseline al laag; 8.5 (SD) in de SPT groep en 8.1 (SD 5.4) in de MRA groep. Dat betekent volgens dit meetinstrument dat patiënten nagenoeg geen slaperigheidsklachten overdag hebben. Dit brengt een risico op een vloereffect met zich mee; dat patiënten niet lager kunnen scoren dan ze al scoren.

Aanvankelijk uitten wij in de geconsulteerde versie van dit standpunt onze twijfels of daarmee wel de juiste populatie was geïncludeerd in deze studie. NightBalance heeft daarom dossier onderzoek uitgevoerd en aangetoond dat de juiste populatie is geïncludeerd. Het betreft een groep patiënten die zowel een AHI > 5 had **en** (minstens twee) klachten hebben geuit tijdens de anamnese, zoals stokkende ademhaling, herhaald wakker schrikken, niet verfrissende slaap, vermoeidheid overdag en concentratieverlies. De groep (89%) voldoet daarmee aan de definitie van OSAS die gesteld wordt in de huidige Nederlandse richtlijn.

## 5.3 Effecten interventie

De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence zijn samengevat in onderstaande Summary of Findings tabel. De beoordeling van het risico op bias en de meta-analyses staan in bijlage 4, respectievelijk bijlage 5. De GRADE tabel met gedetailleerde toelichting op de beoordeling van de kwaliteit van de evidence is opgenomen in bijlage 6.

We zien op drie van de vijf cruciale uitkomstmaten (AHI, ODI, en compliance) een klinische relevante verbetering, maar op twee van de vijf cruciale uitkomstmaten (ESS en FOSQ) zien we geen effect. We weten op basis van deze studie dus niet of de gezondheidsklachten van de patiënt ook daadwerkelijk afnemen. In verband hiermee zijn we op advies van de WAR aanvullend nagegaan of in andere (niet-vergelijkende) studies een afname van objectieve uitkomstmaten (AHI, ODI) gepaard gaat met afname van klachten. Indien er een duidelijke relatie bestaat tussen afname in ademstops en vermoeidheid en tussen afname in ademstops en verbetering van kwaliteit van leven bij patiënten met pOSAS dan kan het Zorginstituut besluiten alleen de objectieve (in casu AHI en ODI) uitkomstmaten als cruciaal te beschouwen. Immers een vermindering van het aantal ademstops per uur is dan duidelijk gecorreleerd met een verbetering in kwaliteit van leven en verbetering van klachten (vermoeidheid / slaperigheid problematiek).

<sup>23</sup> mild-to-moderate positional OSA, defined as an AHI in supine position at least twice as high as compared with the AHI in non-supine position, with 10 -90% of total sleep time (TST) in the supine position, and aged  $\geq$  18 years.

## Samenvatting resultaten:

**SPT versus MRA voor light to moderate pOSAS**

Patiënten of populatie: light to moderate pOSAS

Interventie: SPT

Controle: MRA

| Uitkomsten                                                                                                                                                       | Absolute effecten* (95% CI) |                                                                                                   | Relatief effect (95% CI) | Aantal deelnemers (studies) | Certainty of the evidence (GRADE)  | Opmerkingen                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                  | Risico met MRA              | Risico met SPT                                                                                    |                          |                             |                                    |                                                                                                                                                     |
| Apnea-Hypopnea Index (AHI) vastgesteld met: Polysomnography Scale from: 0 tot 100<br>follow up: gemiddeld 3 maanden                                              |                             | The mean apnea-Hypopnea Index in the intervention group was 0,2 lager (2,81 lager tot 2,41 hoger) | -                        | 99 (1 RCT)                  | ⊕⊕⊕○<br>REDELIJK <sup>a,b</sup>    | SPT leidt waarschijnlijk tot eenzelfde afname op de AHI als MRA. De grootte van de verandering is voor beide behandelgroepen klinisch relevant.     |
| Vermoeidheid (ESS) vastgesteld met: ESS questionnaire Scale from: 0 tot 24 (een lagere score betekent minder vermoeidheid)<br>follow up: gemiddeld 3 maanden     |                             | The mean vermoeidheid in the intervention group was 2,1 hoger (0,37 lager tot 4,57 hoger)         | -                        | 61 (1 RCT)                  | ⊕○○○<br>ZEER LAAG <sup>a,c,d</sup> | SPT leidt mogelijk tot eenzelfde effect op de ESS als MRA. Binnen beide behandelgroepen is er geen klinisch relevant effect op de ESS.              |
| Kwaliteit van Leven (FOSQ) vastgesteld met: FOSQ Questionnaire Scale from: 5 tot 20 (een hogere score betekent een betere KvL)<br>follow up: gemiddeld 3 maanden |                             | The mean kwaliteit van Leven in the intervention group was 0,1 hoger (1,94 lager tot 2,14 hoger)  | -                        | 58 (1 RCT)                  | ⊕⊕○○<br>LAAG <sup>a,c,e,f</sup>    | SPT leidt waarschijnlijk tot eenzelfde op kwaliteit van leven als MRA. Binnen beide behandelgroepen is er geen klinisch relevant effect op de FOSQ. |

## Samenvatting resultaten:

**SPT versus MRA voor light to moderate pOSAS**

Patiënten of populatie: light to moderate pOSAS

Interventie: SPT

Controle: MRA

| Uitkomsten                                                                                                               | Absolute effecten* (95% CI)                     |                                                                                                        | Relatief effect (95% CI)       | Aantal deelnemers (studies) | Certainty of the evidence (GRADE) | Opmerkingen                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                          | Risico met MRA                                  | Risico met SPT                                                                                         |                                |                             |                                   |                                                                                                                                                   |
| Compliance: minimaal 4 uur/nacht, minimaal 5dagen/week (Compliance) vastgesteld met: SPT follow up: gemiddeld 12 maanden | 549 per 1.000                                   | <b>681 per 1.000</b> (505 tot 939)                                                                     | <b>RR 1.24</b> (0.92 tot 1.71) | 99 (1 RCT)                  | ⊕⊕⊕○<br>REDELIJK<br>a,e,g,h       | Compliance is waarschijnlijk even hoog of beter met SPT in vergelijking met MRA                                                                   |
| Oxygen Desaturation Index (ODI) vastgesteld met: Polysomnography follow up: gemiddeld 3 maanden                          | The mean oxygen Desaturation Index was <b>0</b> | The mean oxygen Desaturation Index in the intervention group was 0,2 hoger (2,41 lager tot 2,81 hoger) | -                              | 81 (1 RCT)                  | ⊕⊕⊕○<br>REDELIJK <sup>a,i</sup>   | SPT leidt waarschijnlijk tot eenzelfde afname van de ODI als MRA. De grootte van de verandering is voor beide behandelgroepen klinische relevant. |

**Het risico in de interventie groep** (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

## Explanations

a. Conflict of interest van een van de auteurs

b. SMD -0.03 (95%BI -0.42- 0.36). Betrouwbaarheidsinterval ligt binnen de klinische relevantiegrenzen. De resultaten houden aan bij 12 maanden follow-up. De RCT van Laub (2017) waarin de SPT wordt vergeleken met "niets doen" laat ook een klinisch relevant reductie in AHI zien in de SPT groep na 2 maanden behandelen. Ook de pre-post studie die is opgenomen in de SR van Ravensloot (2017) laat een klinisch relevante reductie in AHI zien na 1 maand behandelen.

c. Patiënten zijn niet geblindeerd voor de behandeling en vullen zelf de vragenlijst in

d. SMD 0.44 (95% BI -0.10-0.97). Betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinisch relevantiegrens van 0 en 0.5. Bij 12 maanden is het verschil tussen beide behandelgroepen afgenomen (MD 1.8) ten opzichte van bij 3 maanden. De RCT van Laub (2017) waarin de SPT wordt vergeleken met 'niets doen' laat wel een klinisch relevante afname zien in de ESS. De pre-post studies die zijn opgenomen in de SR van Ravensloot (2017) laten ook een afname zien op de ESS. De baselinescores op de ESS lagen in deze studies hoger dan in de studie van Benoist (2017). De pre-post studie van Maanen (2014) laat een klinisch relevante afname zien op de ESS.

e. Uitval hoog (> 30%)

f. SMD 0.02 (95%BI -0.49-0.54). Betrouwbaarheidsinterval binnen de klinische relevantiegrenzen van -0.5 en 0.5. De pre-post studies die zijn opgenomen in de SR van Ravensloot (2017) laten wel een toename op de FOSQ zien. Ook de pre-post studie van Maanen (2015) laat een klinisch relevante verbetering op de FOSQ zien.

g. RR 1.24 (95%BI 0.92-1.71). Betrouwbaarheidsinterval laat een gelijkwaardig of beter effect zien van de SPT ivm MRA.

h. In de pre-post studie van Maanen et al. (2014) was de compliance 72% na 6 maanden behandelen.

i. SMD 0.03 (95%BI -0.41- 0.47). Betrouwbaarheidsinterval ligt binnen de klinische relevantiegrenzen. De resultaten houden aan bij 12 maanden follow-up



## 6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

### 6.1 Bespreking relevante aspecten

#### 6.1.1 *Claim, positionering, effecten*

Bij pOSAS is de AHI meer dan twee maal hoger in rugligging, dan in andere slaaphoudingen. Het doel van slaap positie training is daarom de patiënt te stimuleren om de slaappositie te wijzigen van de rug naar de zij en daarmee de AHI te verlagen en de klachten overdag te verminderen. Bij patiënten met lichte tot matige pOSAS wordt verwacht dat deze interventie effectief is. Patiënten met licht tot matige pOSAS moeten behandeld worden om verergering van pOSAS te voorkomen. Voor deze groep patiënten is behandeling met MRA, CPAP of chirurgie op zich een alternatief, maar dit zijn meer belastende behandelingen voor de patiënt dan de SPT. De behandeling met SPT past daarom goed als eerste stap bij de behandeling van licht tot matige pOSAS. Dit gebeurt naast de andere gebruikelijke conservatieve maatregelen. Bovendien wordt verwacht dat het gebruiksgemak van de SPT groter is dan de MRA en CPAP en dat dit kan leiden tot een hogere compliance van de SPT in vergelijking met de MRA/CPAP. Ook is de toepassing van MRA bij ongeveer 1/3 van de patiënten niet mogelijk vanwege beperkingen in de gebitssituatie van de patiënt.

In de beoordeelde RCT hebben we te maken met een relatief milde groep OSAS patiënten (baseline AHI in SPT groep 13.9 en MRA groep 13.2). Behandeling met SPT en MRA leiden beide tot een vergelijkbare afname in aantal ademstops per uur (bewijs van middelmatige kwaliteit) na 3 maanden, die aanhouden na 12 maanden behandelen. De grootte van deze veranderingen is voor beide groepen klinisch relevant. Hetzelfde geldt voor de uitkomstmaat ODI. Behandeling met de SPT leidt tot een gelijkwaardige tot betere compliance dan behandeling met MRA (bewijs van middelmatige kwaliteit). Weliswaar zijn voor wat betreft de uitkomstmaten vermoeidheid (ESS) en kwaliteit van leven (FOSQ) beide behandelingen gelijkwaardig (bewijs van zeer lage en lage kwaliteit), maar binnen beide behandelgroepen is er geen effect op afname van vermoeidheid en verbetering van kwaliteit van leven gevonden.

We zien op drie van de vijf cruciale uitkomstmaten (AHI, ODI, en compliance) een klinische relevante verbetering, maar op twee van de vijf cruciale uitkomstmaten (ESS en FOSQ) zien we geen effect. We weten op basis van deze studie dus niet of de gezondheidsklachten van de patiënt ook daadwerkelijk afnemen. Uiteindelijk is dat de relevante vraag: 'Leidt toepassing van SPT tot gezondheidswinst (verbetering van klachten en toename van kwaliteit van leven) bij de patiënt?'. In verband hiermee zijn we aanvullend nagegaan of in andere (niet-vergelijkende) studies een afname van objectieve uitkomstmaten (AHI, ODI) gepaard gaat met afname van klachten. Er zijn studies die een relatie laten zien tussen AHI daling en verbetering op de ESS en FOSQ, maar er zijn ook studies die dit niet laten zien. We kunnen dus geen eenduidige conclusie over deze cruciale effectschatters trekken.

Aangezien wij niet op alle gedefinieerde cruciale uitkomstmaten een beslissing kunnen nemen omdat de EES en de FOSQ niet eenduidig zijn, moeten wij ook de belangrijke uitkomstmaten (percentage rugligging en complicaties) meenemen in de beoordeling van deze behandeling. De RCT laat zien dat het percentage rugligging aanzienlijk afneemt, hetgeen gelet op het veronderstelde werkingsmechanisme gunstig is. Verder laat deze RCT zien dat de SPT met minder bijwerkingen gepaard

gaat dan de MRA.

#### 6.1.2 *Passend onderzoek*

Om de effectiviteit van positie therapie ten opzichte van de gebruikelijke behandeling aan te tonen is een gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) nodig. Er is één recente RCT beoordeeld die voldoet aan de eerder vastgestelde PICOT, waarover twee publicaties zijn verschenen. In paragraaf 6.1.1 hebben we toegelicht en onderbouwd waarom we ook andere studies in de beoordeling hebben betrokken.

#### 6.1.3 *Onderbouwing werkingsmechanisme*

De SPT bestaat uit een kleine positiesensor die voelbare feedback geeft door middel van zachte trillingen wanneer een patiënt met pOSAS in rugpositie ligt en zo de patiënt stimuleert om de slaappositie naar de zij te wijzigen volgens een opbouwend trainingsschema. De sensor vermindert de tijd dat de patiënt op de rug ligt zonder dat de slaappatronen worden verstoord. Er wordt naar gestreefd om de trillingen te geven in de lichte slaapfasen. Op deze wijze wordt de gebruiker gestimuleerd om in een gezonde slaappositie te slapen tijdens natuurlijke momenten van lichtere slaap, dus zonder dat de slaap wordt onderbroken.

#### 6.1.4 *Afweging relevante aspecten*

Patiënten met lichte tot matige pOSAS moeten behandeld worden om verergering van pOSAS en klachten te voorkomen. Het doel van de SPT is de slaappositie te wijzigen (dat wil zeggen rugligging verminderen) om de AHI's te verlagen, en daarmee ook de klachten die men overdag ervaart zoals slaperigheid, concentratieproblemen en vermoeidheid (kwaliteit van leven) te verminderen. De beoordeelde studie laat zien dat SPT in gelijke mate effectief is op afname van AHI, ODI als de MRA. De compliance van SPT is gelijk aan tot beter dan de MRA. SPT scoort ook beter dan MRA als het gaat om patiëntvriendelijkheid en complicaties. SPT leidt tot een klinisch relevante afname van het percentage rugligging. Verder is van belang dat SPT vanwege het niet-invasieve karakter goed past in een stepped care aanpak en bij nagenoeg iedereen met lichte tot matige pOSAS kan worden toegepast in tegenstelling tot de meer belastende MRA.

## 6.2 **Conclusie**

Wij concluderen dat Slaap Positie Trainer (SPT) beschouwd kan worden als een effectieve behandeling bij positieafhankelijke slaap apneu syndroom (pOSAS). Het betreft patiënten met lichte pOSAS en matige pOSAS, zoals gedefinieerd in de multidisciplinaire richtlijn slaapapneu uit 2009. Bij lichte pOSAS gaat het om patiënten met een AHI  $\geq 5$  tot  $< 15$  én aanwezigheid van klachten en bij matige pOSAS om patiënten met een AHI  $\geq 15$  tot  $< 30$  én aanwezigheid van klachten. Klachten zijn gedefinieerd als overmatige slaperigheid overdag, niet anders verklaard of minstens twee van de vijf volgende klachten die zijn geuit tijdens de anamnese: stokkende ademhaling, herhaald wakker schrikken, niet verfrissende slaap, vermoeidheid overdag of concentratieverlies. Tevens moet bij deze patiënten sprake zijn van een AHI die twee keer zo hoog is in rugligging in vergelijking met zijligging en die tussen de 10% en 90% van de tijd in rughouding liggen. SPT is niet geïndiceerd voor patiënten bij wie alleen sprake is van snurken.

De multidisciplinaire richtlijn voor diagnostiek en behandeling van slaapapneu wordt op dit moment herzien. Hierin worden ook aanbevelingen ten aanzien van de inzet van de SPT opgenomen. Naast de omschrijving van de indicaties zullen ook andere aspecten moeten worden belicht in de richtlijn, zoals proefbehandeling en stepped care bij de behandeling van pOSAS (zie verder paragraaf 8.2).



## 7 Beoordelingsproces en standpunt

### 7.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met het onderwerp hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd, te weten:

- Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het Hoofdhalsgebied (NVKNO)
- Apneuvereniging;
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
- Nederlandse Vereniging voor Mondziekten Kaak- en Aangezichts chirurgie (NVMKA);
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN);
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN);
- NightBalance.

#### 7.1.1 Voortraject

In 2013 heeft het Zorginstituut de behandeling met slaap positie therapie (SPT) bij positie afhankelijke slaapapneu (hierna genoemd pOSAS) beoordeeld en geconcludeerd dat deze behandeling niet voldeed aan de stand van de wetenschap en praktijk.

In overleg met ZN werd in 2016 besloten om deze behandeling opnieuw te beoordelen. Aanleiding was dat enkele verzekeraars op basis van een nieuwe publicatie de intentie hadden uitgesproken om de behandeling te gaan vergoeden uit de basisverzekering. De nieuwe publicatie betrof een niet-vergelijkende voor-na studie. De PICOT en klinische relevantiegrenzen zijn voor deze beoordeling afgestemd met de NVKNO, NVALT, NVMKA en de Apneuverenging.

Het Zorginstituut concludeerde weer dat slaap positie training bij pOSAS niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat deze behandeling bij de betreffende indicatie niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zvw. Er werden op dat moment twee RCT's uitgevoerd die voldoen aan de gewenste PICOT. Wij hebben toegezegd aan partijen om ons standpunt uit 2016 opnieuw in heroverweging te nemen indien er nieuwe relevante onderzoeksresultaten bekend zijn.

#### 7.1.2 Consultatie conceptstandpunt

Het conceptstandpunt hebben wij ter consultatie voorgelegd aan genoemde partijen. Een reactie daarop hebben wij ontvangen van:

- Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het Hoofdhalsgebied (NVKNO)
- Apneuvereniging;
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT);
- Nederlandse Vereniging voor Mondziekten Kaak- en Aangezichts chirurgie (NVMKA);
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN);
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN);
- NightBalance.

Hierna geven wij de reacties van partijen en ons commentaar daarop weer. In

bijlage 7 is de integrale tekst van de ontvangen reactie opgenomen.

Hieronder worden de belangrijkste reacties besproken.

### **Populatie**

*Wij concludeerden op basis van de RCT en aanvullende gegevens uit het HEAP dossier dat de geïncludeerde patiënten niet voldeden aan de definitie van OSAS. In de beoordeelde RCT was de aanvangsscore op de ESS laag (gemiddeld <10). Een aanvullende tabel in het aangeleverde HEAP dossier van 27 maart 2017 liet zien dat slechts 19% van de patiënten ademstops had **en** vermoeidheidsklachten en/of concentratieproblemen. Verdere informatie over de anamnese ontbrak. Op basis van deze gegevens konden wij niet anders concluderen dan dat de geïncludeerde patiënten niet voldeden aan de definitie van OSAS uit de huidige Nederlandse richtlijn. Dit leidde tot downgrading op het item indirectness.*

NVALT, NVMKA en NightBalance zijn van mening dat de juiste populatie is geïncludeerd in de studie.

In de huidig geldende richtlijn wordt OSAS als volgt gedefinieerd:

“OSAS is gedefinieerd als een aandoening met klachten van overmatige slaperigheid overdag en door middel van poly(somno)grafie vastgestelde respiratoire events van het obstructieve of gemengde type die de klachten van de patiënt verklaren.

Het betreft nadrukkelijk een combinatie van een afwijkende poly(somno)grafie én klachten; de individuele patiënt verdacht voor OSAS moet dan ook voldoen aan het onderstaande criterium A of B, plus C.

A: Overmatige slaperigheid overdag, niet anders verklaard

B: Twee of meer van onderstaande klachten welke niet verklaard door iets anders

- stokkende ademhaling
- herhaald wakker schrikken
- niet verfrissende slaap
- vermoeidheid overdag
- concentratieverlies

C: Meer dan vijf respiratoire obstructieve events / uur nachtelijke slaap”.

In de richtlijn staat dat de slaperigheid door middel van anamnese wordt vastgesteld en ingedeeld in licht, matig of ernstig. Er wordt vermeld dat de Epworth Sleepiness Scale een hulpmiddel is die bij voorkeur door patiënt en partner samen wordt ingevuld. Een score >10 wijst op ten minste lichte slaperigheid.

De NVMKA geeft aan dat een ESS <10 wordt gezien als geen of lichte slaperigheid overdag en dat zelfs de overgrote meerderheid van de OSAS-patiënten niet boven de 10 uitkomt. Zij zeggen dat de grens van 10 niet wordt gehanteerd bij de andere wel verzekerde therapeutische middelen bij OSAS.

De KNO geeft aan dat de ESS een niet erg accuraat screeningsinstrument is. De onderzoeksgroep zit met een ESS van 8,5 gemiddeld in de *higher normal daytime sleepiness* groep<sup>24</sup>. Om aan de definitie OSAS te voldoen is een ESS van >10 géén vereiste. Er zijn weinig patiënten met lichte OSAS die een ESS van > 10 hebben. Toch hebben zij OSAS en kunnen ze ernstige klachten hebben. Overmatige slaperigheid is slechts een van de symptomen van OSAS, maar het hoeft geen pathologische slaperigheid te zijn. De reden dat de onderzoekers de ESS hebben

<sup>24</sup> De ESS wordt als volgt gegradueerd: 0-5 Lower Normal Daytime Sleepiness, 6-10 Higher Normal Daytime Sleepiness, 11-12 Mild Excessive Daytime Sleepiness, 13-15 Moderate Excessive Daytime Sleepiness, 16-24 Severe Excessive Daytime Sleepiness.

gebruikt als een van de secundaire uitkomstmaten is dat het nu eenmaal gebruikelijk is en dat er helaas geen gevalideerde subjectieve uitkomstmaat bestaat die het gehele OSAS- symptomencomplex meet. Er zijn vele patiënten met getalsmatige ernstige OSA met klachten van niet goed uitgerust zijn, concentratieverlies, ochtendhoofdpijn, snel geïrriteerd zijn en alle andere klachten die kunnen optreden door nooit zo goed uitgerust zijn als men eigenlijk zou moeten en kunnen zijn, bij wie de klacht slaperigheid niet als het meest storend wordt ervaren en de diagnose OSAS wel wordt gesteld omdat bij hen ook andere componenten van het symptomencomplex op de voorgrond staan.

De NVALT is van mening dat het Zorginstituut op basis van de aangeleverde getallen van NightBalance niet kan concluderen dat de patiënten niet voldoen aan de OSAS definitie. Zij vindt dat NightBalance de gelegenheid moet krijgen om de patiënten na te lopen om te onderzoeken of de patiënten voldoen aan de definitie.

NightBalance heeft in reactie op ons conceptstandpunt alle patiëntendossiers opnieuw bestudeerd op 1) hoogte van de AHI 2) de score op de ESS en 3) op de geuite klachten tijdens de anamnese (stokkende ademhaling, herhaald wakker schrikken, niet verfrissende slaap, vermoeidheid overdag en concentratieverlies). Uit dit onderzoek blijkt 89% van de patiënten in de RCT voldoet aan de criteria voor het hebben van OSAS<sup>25</sup>.

#### *Reactie ZIN*

*We hebben de resultaten van het aangeleverde dossier onderzoek ingezien. Op basis hiervan concluderen we dat de juiste populatie in deze studie is geïnccludeerd. We downgraden niet meer op indirectness.*

#### **Uitkomstmaten**

*KNO, NightBalance en de Apneuvereniging zijn het niet eens met het belang van de gekozen uitkomstmaten voor de vaststelling van de effectiviteit.*

Ondanks dat de PICOT in 2015 afgestemd is met partijen, waaronder de KNO, is de KNO het samen met NightBalance niet eens met het belang bij de weging van de uitkomstmaten. De KNO heeft zich dit belang niet zo gerealiseerd.

Volgens de KNO is er een onderscheid in objectieve (AHI, ODI en compliance) en subjectieve uitkomstmaten (ESS en FOSQ). De objectieve uitkomstmaten zijn volgens hen cruciaal, waarbij er discussie is welke van de twee (AHI of ODI) het beste is. Volgens de KNO zijn AHI en ODI dus geaccepteerde primaire eindpunten waar het om gaat en die als zodanig gehanteerd zijn in recente studies naar OSAS.

Met betrekking tot de subjectieve uitkomstmaten geeft de KNO aan dat er geen compleet aanvaarde gevalideerde subjectieve uitkomstmaat is die het gehele OSAS-symptomencomplex meet. Bij gebrek aan beter, en om toch enig inzicht te verkrijgen over een behandel-effect, worden in OSAS research noodgedwongen vaak vragenlijsten gebruikt die individuele symptomen meten, zoals slaperigheid (ESS) en kwaliteit van leven (FOSQ) en niet de ziektelast van het gehele syndroom. Er bestaat in de OSAS research wereld geen discussie over het feit dat deze parameters veel minder hard zijn dan de AHI en ODI. Om deze reden worden ESS en FOSQ niet als cruciale uitkomstmaten beschouwd voor metingen in individuen. NightBalance heeft als argument dat uit verschillende studies blijkt dat de ESS slechts matig correleert met OSAS, maar dat een patiënt die laag scoort op de ESS wel degelijk klachten van vermoeidheid kan ervaren (omdat de ESS zwak correleert

<sup>25</sup> AHI>5 plus een ESS>10, óf een AHI>5 plus  $\geq 2$  verbale klachten uit een lijst van 5 symptomen.

met werkelijke slaperigheid). Ook de Apneuvereniging geeft aan dat de correlatie tussen subjectieve en objectieve uitkomstmaten zwak is en dat de subjectieve uitkomstmaten als belangrijk moeten worden aangemerkt ipv cruciaal.

De KNO geeft aan niet verrast of verbaasd te zijn over de uitkomstmaten op de ESS en FOSQ. Volgens hen wil dit niet zeggen dat symptomen niet verminderd zijn. Deze zijn alleen niet op die manier gemeten maar dit komt uit onze patiëntcontacten wel duidelijk naar voren (ik heb geen hoofdpijn meer in de ochtend, ik kan weer een volle werkdag uitzitten, ik voel me een stuk energieker, ik fiets weer naar mijn werk etc.).

KNO, NightBalance en de Apneuvereniging stellen daarom voor om de beoordeling te baseren op de objectieve uitkomstmaten.

#### *Reactie ZIN*

*Het Zorginstituut kan hier niet zomaar in mee gaan en is van mening dat niet alleen ademstops behandeld moet worden maar de patiënt met ademstops **en** zijn klachten. Een verbetering van alleen ademstops vinden we onvoldoende.*

*Indien er een duidelijke relatie bestaat tussen afname in ademstops en vermoeidheid en tussen afname in ademstops en verbetering van kwaliteit van leven bij patiënten met pOSAS dan kan het Zorginstituut besluiten alleen de objectieve (in casu AHI en ODI) uitkomstmaten als cruciaal te beschouwen. Immers een vermindering van het aantal ademstops per uur is dan duidelijk gecorreleerd met een verbetering in kwaliteit van leven en vermoeidheid / slaperigheid problematiek. Het Zorginstituut heeft daarom in de literatuur van OSAS bekeken of er een relatie tussen afname in ademstops en verbetering van vermoeidheidsklachten en kwaliteit van leven is.*

*In de richtlijn Diagnostiek en behandeling van het obstructieve slaapapneusyndroom die nu herzien wordt, is in hoofdstuk 4 aangegeven dat de relatie tussen slaperigheid en daarmee ESS, QOL vragenlijsten en polysomnografische parameter (AHI) matig is. Namelijk hypersomnolentie met polysomnografie parameters  $r=0.65$ .*

*In het verleden zijn er een aantal studies gepubliceerd die de relatie tussen ademstops en vermoeidheid onderzocht hebben. De correlatie tussen ademstops en vermoeidheid was in die studies zwak ( $R^2 = 0.1$ ) (Kingshott, 1995 en 1998).*

*In de RCT van Benoist 2017 zagen we dat het aantal ademstops afneemt maar de score op de ESS en FOSQ niet verandert na de behandeling. Dit wordt ook gevonden in de studie van Okuno (2014). In de RCT van Laub 2017 zien we wel dat een afname van ademstops gepaard gaat met een verbetering van de ESS score. Ook een aantal systematische reviews toont dat een afname van AHI gepaard gaat met een afname van de vermoeidheidsklachten, maar niet altijd tot een verbetering van kwaliteit van leven leidt (Sharples 2016 en Qaseem 2013).*

*We hebben ook niet-vergelijkende studies bekeken of een afname in AHI ook gepaard gaat met een verbetering van de ESS en FOSQ. Er zijn studies waarin gevonden wordt dat de behandeling leidde tot afname in AHI en verbetering op ESS en FOSQ (Mwenge 2013, Kezirian 2014 en Strollo 2014 en Strollo 2016). In de systematische review van Ravensloot 2017, waarin 3 niet-vergelijkende voor-na studies zijn opgenomen (van Maanen 2013, van Maanen 2015 en Levendowski 2014) gaat een afname van de AHI ook gepaard met een verbetering van de ESS- en FOSQ score. Ditzelfde patroon zien we in de systematische review van Hoekema 2004.*

*Er zijn dus studies die een relatie laten zien tussen AHI daling en verbetering op de ESS en FOSQ, maar er zijn ook studies die dit niet laten zien. We kunnen hier dus geen eenduidige conclusie trekken. Daarom kunnen we niet alleen afgaan op objectieve maten als cruciale uitkomst.*

*Op verzoek van partijen hebben we naast AHI, ODI als cruciale uitkomstmaat meegenomen. Er wordt volgens partijen in de literatuur steeds meer aangetoond dat parameters voor hypoxemie een betere voorspellende waarde hebben voor klinische uitkomsten dan de AHI. Ook is de methodiek van meten van ODI stabiel gebleven over de jaren heen, dit in tegenstelling tot methodiek van meten en tellen aantal AHI's (zoals beschreven in paragraaf 3.3).*

### **Grootte van het effect**

*Het Zorginstituut concludeerde dat er geen klinisch relevante effecten zijn behaald in de SPT arm en in de MRA arm van de RCT. NightBalance en NVALT geven aan dat er wel klinisch relevante effecten op de AHI (ademstops) zijn behaald.*

De KNO is van mening dat de gelijke waarde met MRA gebaseerd moet zijn op de AHI, ODI en compliance en dat de RCT op deze uitkomstmaten gelijke waarde laat zien. De NVALT vindt de daling in AHI wel klinisch relevant en vindt het gebruikte afkappunt van 50% niet goed onderbouwd. NightBalance is van mening dat het klinisch relevante effect voor AHI gehaald is. Na 3 maanden is de AHI met 47% gedaald en na 12 maanden behandeling met 49%. Deze analyse is gebaseerd op een per protocol analyse. Volgens NightBalance is een verschil tussen 33 en 48% ten opzichte van baseline klinisch relevant voor deze groep patiënten. Deze verschillen worden gevonden in studies naar CPAP gebruik bij patiënten met matige OSAS. Een verschil > 50% is volgens NightBalance klinisch relevant voor patiënten met ernstige OSAS.<sup>26</sup> NightBalance stelt dus voor de klinisch relevantiegrens voor AHI bij deze groep patiënten te verlagen naar 33-48%.

### **Reactie ZIN**

*De gevonden verbeteringen in AHI die in de literatuur gevonden worden met MRA en CPAP zijn liggen lager dan 50%, namelijk tussen 33-48%. Toch heeft het Zorginstituut in het verleden deze behandelvormen positief beoordeeld. Ook blijkt dat voor chirurgische behandelingen klinisch relevante grenzen van 50% worden aangehouden. We vinden daarom bij nader inzien dit afkappunt te hoog is voor deze niet invasieve behandeling en beschouwen daarom een afkappunt van minimaal 32% als klinisch relevant .*

### **Uitval tijdens de studie**

*ZIN stelt onterecht dat hoge uitval in de SPT groep komt door niet werkzaam zijn van de SPT.*

Volgens KNO en NightBalance is de hoge score bij Risk of Bias op het item 'incomplete outcome data' onterecht. Na randomisatie is de uitval in de MRA (n = 15) groep groter dan in de SPT groep (n = 6). In de loop van de studie wordt de uitval in de SPT groep (n = 16) groter dan in de MRA groep (n = 7). De totale uitval gedurende de studie komt neer op 43% in de MRA groep en 30% in de SPT groep. In de onderstaande tabel staat de reden van uitval aangegeven.

NightBalance stelt dat ook in CPAP studies dergelijke drop out rates gevonden

<sup>26</sup> In studies naar effectiviteit van MRA vs. CPAP in matige tot ernstige OSAS wordt ook een afname van 50% tot een waarde van < 20 als klinisch relevant beschouwd.

worden in de range van 23-32% en dat in de klinische praktijk 30% van de patiënten direct stopt met CPAP en nog eens 15% in de 10 maanden daarna.

|                      | <b>MRA</b>                                                                                                         | <b>SPT</b>                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gerandomiseerd       | 51                                                                                                                 | 48                                                                                                                                                                                                                                     |
| 3 mnd                | 15<br>N=5: toestemming ingetrokken<br>N= 4: lost to follow up<br>N= 5: niet geschikt voor MRA<br>N=1: Bijwerkingen | 3<br>N= 3: toestemming ingetrokken                                                                                                                                                                                                     |
| 12 mnd <sup>27</sup> | 7<br>N=1: verhuisd naar buitenland<br>N=2: pijn in gebit<br>N=1: bijwerkingen<br>N=3: gebrek aan werkzaamheid      | 16<br>N=1: verhuisd naar buitenland<br>N=1: lost to follow up<br>N=10 werkzaamheid<br>N=5: snurken persisteert<br>N=3: gebrek aan werkzaamheid<br>N=2: heeft SPT niet meer nodig (geen OSAS meer)<br>N=2: bijwerkingen<br>N=2: overige |

#### *Reactie ZIN*

*De overall uitval in de studie is hoog (> 30%) en daar kijken we naar. De uitval is niet gelijk tussen de groepen. We vinden het terecht om in de risk of bias beoordeling hoog te scoren op bij incomplete outcome data.*

#### **Lopend onderzoek**

NightBalance heeft laten weten dat het design van het lopende onderzoek (NCT02553902) vanwege beperkte inclusie is aangepast. In het oorspronkelijke design werd effect van SPT vergeleken met MRA, CPAP of een combinatie van SPT/MRA bij patiënten met matig pOSAS (AHI 15-30). De behandelarmen MRA en CPA worden niet meer meegenomen in deze studie. Alleen het effect van SPT wordt in deze studie nu vergeleken met SPT + MRA.

#### *Reactie ZIN*

*Dit is aangepast in bijlage 3. De argumenten voor deze aanpassing zijn ons niet duidelijk geworden.*

#### **Aanvullende overige argumenten**

*Alle partijen betreuren het conceptbesluit om SPT niet toe te laten tot het basispakket.*

Ze vinden dat de SPT een goede aanvulling is aan het bestaande behandelarsenaal. Hiervoor worden verschillende argumenten gegeven, waarvan ze vinden dat die nu onvoldoende worden meegenomen in de beoordeling.

<sup>27</sup> Data 12 maanden follow up zijn gebaseerd op het aangeleverde dossier van HEAP Research BV. Dit zijn niet gepubliceerde data.

- Licht tot matige (p)OSAS verslechtert in de loop van de tijd als er niet behandeld wordt (NightBalance, KNO, NVALT).
- SPT leidt tot minder complicaties dan alternatieve behandeling MRA en bovendien is de behandeling is reversibel, in tegenstelling tot de MRA (KNO, NightBalance).
- De compliance is hoog en dit wordt beschouwd als een reflectie van patiënt tevredenheid (KNO).
- Het is tevens een goede aanvulling voor behandeling van moeilijk te behandelen patiënten. Bij een groot aantal patiënten speelt houdingsafhankelijkheid een (grote) rol. Dit geldt uiteraard voor een geselecteerde patiëntengroep, die duidelijk gedefinieerd wordt in de op handen zijnde OSAS consensus dit jaar (NVN).
- Als een patiënt de SPT niet meer nodig heeft/gebruikt kan deze teruggeven worden aan de fabrikant en aan een andere patiënt gegeven worden (KNO, NightBalance).
- De kosten van SPT liggen lager dan die van MRA of CPAP (KNO, NightBalance, NVMKA).
- Dat het net als andere hulpmiddelen zoals loophulpmiddelen nu niet financieel toegankelijk is en wel zou moeten zijn (noodzakelijk te verzekeren zorg) (ZN, NVN)
- De resultaten na 12 maanden zijn inmiddels gepubliceerd en daarbij zien we de effecten op AHI, ODI en compliance aanhouden.

*Reactie ZIN*

*We hebben deze argumenten meenomen in onze beoordeling, met uitzondering van het kosten argument.*

## 7.2

### **Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)**

Wij hebben het conceptstandpunt en de van partijen ontvangen reacties ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR gaf aan twijfels te hebben over de positieve conceptconclusie. De conclusie dat de SPT conform de stand van de wetenschap en praktijk is, is gebaseerd op een kleine studie met beperkingen waarbij bovendien de ontwikkelaars nauw betrokken waren bij de uitvoering van het onderzoek. De WAR gaf verder als advies mee om te bekijken of de relatie tussen AHI en verbetering klachten (ESS) en kwaliteit van leven (FOSQ) vaststaat. Bij een duidelijke relatie hoeven de ESS en FOSQ niet als aparte cruciale uitkomstmaten te worden gedefinieerd. Verder kon de WAR zich vinden in de verlaging van de klinische relevantiegrenzen omdat er sprake is van een simpele, reversibele, niet invasieve ingreep.

### 7.3 **Standpunt Zorginstituut Nederland**

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 6 - dat Slaap Positie Trainer voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' bij patiënten met lichte pOSAS en matige pOSAS, zoals gedefinieerd in de multidisciplinaire richtlijn slaapapneu uit 2009. Bij lichte pOSAS gaat het om patiënten met een AHI  $\geq 5$  tot  $< 15$  én aanwezigheid van klachten en bij matige pOSAS om patiënten met een AHI  $\geq 15$  tot  $< 30$  én aanwezigheid van klachten. Klachten zijn gedefinieerd als overmatige slaperigheid overdag, niet anders verklaard of minstens twee van de vijf volgende klachten die zijn geuit tijdens de anamnese: stokkende ademhaling, herhaald wakker schrikken, niet verfrissende slaap, vermoeidheid overdag of concentratieverlies. Tevens moet bij deze patiënten spraken zijn van een AHI die twee keer zo hoog is in rugligging in vergelijking met zijligging en die tussen de 10% en 90% van de tijd in rughouding liggen. SPT is niet geïndiceerd voor patiënten bij wie alleen sprake is van snurken.

Slaap Positie Trainer behoort bij de beschreven indicaties tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

De multidisciplinaire richtlijn voor diagnostiek en behandeling van slaapapneu wordt op dit moment herzien. Hierin worden ook aanbevelingen ten aanzien van de inzet van de SPT opgenomen. Naast de omschrijving van de indicaties zullen ook andere aspecten moeten worden belicht in de richtlijn, zoals proefbehandeling en stepped care bij de behandeling van pOSAS (zie verder paragraaf 8.2).



## 8 Consequenties voor de praktijk

### 8.1 Zorgverzekeraars

Verzekerden ontlenen hun recht op (vergoeding van) zorg aan de zorgverzekering (modelovereenkomst/polis) die zij met een zorgverzekeraar hebben gesloten. In alle polissen is de voorwaarde opgenomen dat zorg – wil deze onder dekking van de polis vallen – in ieder geval moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Wordt vastgesteld dat bepaalde zorg wel of niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' dan werkt dat direct door in de polis. Aanpassing van de polis is daar niet voor nodig. Dat geldt ook voor het in dit rapport vervatte standpunt over SPT ter behandeling van pOSAS.

Het is van belang om de inzet van het hulpmiddel SPT goed te volgen door in het declaratieverkeer gebruik te maken van een GPH-code waarmee het hulpmiddel uniek identificeerbaar is. Wij dringen er bij de zorgverzekeraars op aan om dit in samenspraak met de fabrikant te regelen.

### 8.2 Zorgverzekeraars

#### *Aandachtspunten bij herziening richtlijn*

De multidisciplinaire richtlijn voor diagnostiek en behandeling van slaapapneu wordt op dit moment herzien. Hierin worden ook aanbevelingen ten aanzien van de inzet van de SPT opgenomen. Naast de omschrijving van de indicaties zullen ook andere aspecten moeten worden belicht in de richtlijn, zoals:

- In de richtlijn dient aandacht besteed te worden aan de plek van behandeling met SPT ten opzichte van andere behandelopties bij pOSAS, zoals conservatieve maatregelen, MRA en CPAP, en chirurgische interventies in het kader van stepped care.
- Duidelijkheid over de vraag welke professionals verantwoordelijk zijn voor het inzetten van SPT.
- Afspraken over de aan te houden proefperiode om te zien of SPT wordt gebruikt (minimaal 4 uur per nacht, vijf nachten per week) en wanneer gebruik van het apparaat voldoende effect heeft op afname AHI, ODI en klachten. Er dienen ook aanbevelingen te worden gedaan over hoe gebruik in de proefbehandeling wordt bevorderd/gestimuleerd en welke professionals hier verantwoordelijk voor zijn;
- Er dienen duidelijke criteria geformuleerd te worden die gehanteerd worden om te bepalen of de behandeling met SPT na de proefbehandeling wordt voortgezet. In de richtlijn moet duidelijk staan wanneer er sprake is van voldoende effectiviteit (welk doel wordt nagestreefd?). Het gaat in ieder geval om voldoende gebruik, klinisch relevante afname van AHI/ODI en afname in klachten (hoe te meten en wanneer is de patiënt tevreden?). Er vindt na 12 weken proefbehandeling een beoordeling plaats. Welke professionals zijn verantwoordelijk voor de proefbehandeling? Welke stop-criteria worden gehanteerd? Welke metingen moeten worden verricht om te bepalen of proefbehandeling wel of niet effectief is?
- Er moeten heldere afspraken komen over de invulling van controles na succesvolle proefperiode. Hoe vaak moeten controles plaatsvinden, wat wordt gemeten en wie is verantwoordelijk? Beschrijf in de richtlijn wanneer een behandeling met SPT gestopt kan worden en welke stop-criteria hierbij gehanteerd worden. (De behandeling met SPT kan succesvol zijn waardoor de patiënt heeft aangeleerd goed zelfstandig op de rug te slapen. De behandeling

met SPT kan niet (meer) succesvol zijn om verschillende redenen).

- Er moet goede patiënteninformatie beschikbaar komen over zelfmanagement en eigen verantwoordelijkheid in dergelijke behandelingen.
- Er moet duidelijke patiënteninformatie beschikbaar komen over voordelen en nadelen van behandeling met SPT ten opzichte van andere behandel mogelijkheden.

Een aantal van deze punten heeft het Zorginstituut al ingebracht bij de consultatie van de conceptversie van de herziening van de richtlijn.

### **8.3 Financiële paragraaf**

Voor de berekening van de kosten gaan wij er vanuit dat er in Nederland circa 4.200 patiënten per jaar in aanmerking komen voor de SPT. Om de directe kosten te kunnen berekenen, gaan wij uit van een bedrag van € 375 per SPT<sup>28</sup>. Op basis van voorgaande gegevens komen de kosten voor de behandeling neer op € 1.575.000 (4.200 x € 375) per jaar.

Hierbij kan worden opgemerkt dat er in deze berekening geen rekening gehouden is met eventuele substitutie-effecten en indirecte kosten omdat precieze gegevens hierover ontbreken.

### **8.4 Evaluatie en monitoring**

Het Zorginstituut zal de toepassing van SPT bij patiënten met pOSAS gaan monitoren. We zullen het aantal verstrekkingen volgen en of deze bij de juiste indicaties worden ingezet. Daarom is noodzakelijk dat de inzet van het hulpmiddel SPT wordt gevolgd door in het declaratieverkeer gebruik te maken van een GPH-code waarmee het hulpmiddel uniek identificeerbaar is. Zoals gezegd, dringen wij er bij de zorgverzekeraars op aan om dit op korte termijn in samenspraak met de fabrikant te regelen. Verder zullen we de herziening van de multidisciplinaire richtlijn voor diagnostiek en behandeling van slaapapneu, waarin ook aanbevelingen van de SPT worden opgenomen, volgen (zie de in 8.1 genoemde aandachtspunten).

### **8.5 Ingangsdatum standpunt**

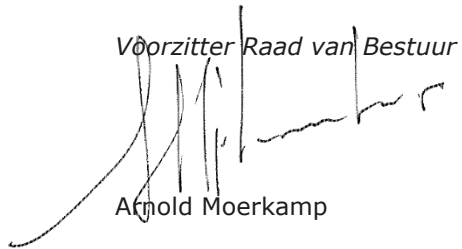
Voor het bepalen van de ingangsdatum gaat het er om dat wordt vastgesteld op welk moment de gegevens die bepalend, doorslaggevend zijn voor de conclusie dat de zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', door publicatie openbaar zijn geworden. Doorslaggevend is in dit geval de datum van publicatie van de follow-up resultaten van de RCT, te weten 15 september 2017. Dit betekent dat het standpunt terugwerkt tot en met die datum.

<sup>28</sup> HEAP Research BV en Seijgraaff Consultancy BV, 27 maart 2017; 34-35.

De Raad van Bestuur van Zorginstituut Nederland heeft het standpunt vastgesteld in de vergadering van 18 december 2017. De ingangsdatum van dit standpunt is 15 september 2017. Per die datum komt dit standpunt in de plaats van het negatieve standpunt van het Zorginstituut uit 2013 en de herbevestiging daarvan in 2016.

**Zorginstituut Nederland**

*Voorzitter Raad van Bestuur*

A handwritten signature in black ink, consisting of several vertical strokes and a horizontal line, positioned over the text 'Voorzitter Raad van Bestuur'.

Arnold Moerkamp



## Bijlage 1 - Zoekstrategie

### **Zoekstrategie gepubliceerde studies**

De zoekstrategie is uitgevoerd in de databases Medline (Pubmed) voor de periode tot november 2017. De volgende zoektermen zijn gebruikt:

("Sleep Apnea, Obstructive/therapy"[Mesh:NoExp] OR apnea[tiab] OR apnoea[tiab] OR OSA[tiab] OR OSAS[tiab] OR POSAS[tiab])

AND (vest[tiab] OR tennis[tiab] OR pillow\*[tiab] OR jacket\*[tiab] OR alarm[tiab] OR trainer[tiab] OR positional[tiab])

Selectie van de gevonden artikelen vond plaats in twee stappen. In de eerste stap werden potentieel relevante artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. In de tweede stap zijn de inclusie criteria toegepast op de volledige tekst van de potentieel relevante artikelen.

### **Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies**

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten van andere organisaties: AETNA, CIGNA, HAS, IQWIG, KCE, NICE.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op richtlijnen over GIN, NICE, Dynamed, NCG.

In het trialregister is met de volgende zoektermen gezocht naar lopende klinische trials: sleep apnea.



## Bijlage 2 - Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

NightBalance heeft in haar dossier een overzicht toegevoegd van aanbevelingen over SPT bij POSAS in internationale richtlijnen.

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Germany     | For patients with mild to moderate, position-dependent OSA, therapy for supine position can be considered if another therapy recommended in this guideline is not possible or is not sufficiently tolerated                                                                                                                                                                    |
| Austria     | Refers to German guideline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Canada      | Patients with positional OSAHS may derive significant clinical benefit from positional therapy<br>Level of evidence C                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Switzerland | The most important specific treatment modalities for OSAS are CPAP ventilation, oral appliances and surgical procedures on the upper respiratory tract. Further therapeutic measures are the weight reduction in obesity, forced side sleeping, avoiding evening alcoholic drinks and sleep aids.                                                                              |
| USA         | General and behavioural measures, such as weight loss, avoidance of alcohol and sleeping on one's side rather than on the stomach or back, are elements of conservative nonsurgical treatment.<br><br>In a 2006 practice parameter, both weight loss and positional therapy were rated as 'guidelines', indicating a patient care strategy with a moderate degree of evidence. |

### Lopende studie

NightBalance heeft laten weten dat het design van het lopende onderzoek (NCT02553902) vanwege beperkte inclusie is aangepast. In het oorspronkelijke design werd effect van SPT vergeleken met MRA, CPAP of een combinatie van SPT/MRA bij patiënten met matig pOSAS (AHI 15-30). De behandelarmen MRA en CPA worden niet meer meegenomen in deze studie. Alleen het effect van SPT wordt in deze studie nu vergeleken met SPT + MRA.





## Bijlage 3 – Uitgesloten studies

| Artikel                                                                                                                                                                                                                                                                      | Inclusie | Exclusie (reden)                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------|
| Benoist LBL, Benoist LB, Verhagen M, et al. Positional therapy in patients with residual positional obstructive sleep apnea after upper airway surgery. <i>Sleep Breath</i> 2016; aheadofprint Aug 17.                                                                       |          | Geen RCT                                                            |
| Barnes H, Barnes H, Edwards BA, et al. Positional modification techniques for supine obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. <i>Sleep Med Rev</i> 2016; aheadofprint Nov 18.                                                                         |          | Systematische review: geïnccludeerde studies voldoen niet aan PICOT |
| Tonnesen P, Jennum P, Rude Laub R. Two months outcome of a positional device (Sleep positional Trainer) for positional sleep apnea: a randomized, controlled trial. <i>J Sleep Res</i> 2016; 25(suppl 1): 258.                                                               |          | Controlegroep voldoet niet aan PICOT en follow-up duur van 2 mnd *  |
| Troester N, Palfner M, Dominco M, et al. Positional therapy in sleep apnoea - one fits all? What determines success in positional therapy in sleep apnoea syndrome. <i>PloS one</i> 2017; 12(4): e0174468.                                                                   |          | Geen RCT                                                            |
| Laub RR, Tonnesen P, Jennum PJ. A Sleep Position Trainer for positional sleep apnea: a randomized, controlled trial. <i>J Sleep Res</i> 2017; aheadofprint Mar 31.                                                                                                           |          | Controlegroep voldoet niet aan PICOT                                |
| Ravesloot MJL, White D, Heinzer R, et al. Efficacy of the New Generation of Devices for Positional Therapy for Patients with Positional Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. <i>J Clin Sleep Med</i> 2017; aheadofprint Feb 15. |          | SR waarin RCT's zijn opgenomen die niet voldoen een PICOT           |
| De Ruiter. Durability of treatment effects of the Sleep Position Trainer versus oral appliance therapy in positional OSA: 12-month follow-up of a randomized controlled trial.                                                                                               |          | Lange termijnresultaten van de RCT van Benoist (2017)               |



## Bijlage 4 - Beoordeling risico op bias

De methodologische kwaliteit van de RCT is beoordeeld aan de hand van de "Cochrane Risk of Bias tool". De randomisatieprocedure wordt goed beschreven. Patiënten die op basis van de inclusiecriteria in aanmerking kwamen voor de studie werden gerandomiseerd (1:1) in de SPT of MRA groep met een randomisatie lijst die door de computer gegenereerd was in blokken van zes. Hierbij is gestratificeerd naar BMI en roken. De groepen waren bij aanvang van de studie vergelijkbaar met uitzondering van de bloeddruk die hoger was in de SPT groep. Geselecteerde patiënten voor SPT kregen informatie en training over het gebruik van de SPT en startten op de dag van randomisatie. Patiënten in de MRA groep bezochten eerst een tandarts/kaakchirurg voor het aanmeten van de MRA. Uiteindelijk ondergingen 42 van de 51 gerandomiseerde patiënten ook daadwerkelijk de MRA behandeling en 45 van de 48 gerandomiseerde patiënten de SPT behandeling. Na 3 maanden stopten 6 patiënten in de MRA groep met de behandeling. De behandelaar en patiënt waren niet geblindeerd voor de behandeling. De outcome assessor voor de AHI meting met de PSG was wel geblindeerd en wist daarmee niet in welke studiearm patiënten zich bevonden. Op basis van een poweranalyse is berekend dat 36 patiënten per studiearm nodig waren om een verschil op de AHI te kunnen aantonen na 12 maanden. Dit wordt gehaald bij 3 maanden. Er is een ITT analyse of een per protocol analyse uitgevoerd (wisselend per uitkomstmaat). Na drie maanden ligt het percentage ingevulde vragenlijsten tussen de 58.3 en 88.9 procent. Het protocol van de studie is in een Nederlands trialregister gevonden; de gepubliceerde uitkomsten zijn volledig.



## Bijlage 5 – Analyses

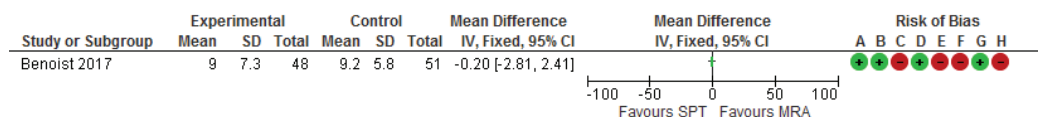
### Cruciale uitkomstmaten

#### AHI

In figuur 1 is de analyse gepresenteerd voor de uitkomstmaat AHI: het aantal ademstops per uur. Er is een intention-to-treat analyse uitgevoerd. In totaal werden er 99 patiënten geïncludeerd in de analyses.

Als we kijken naar de grootte van de afname van ademstops per uur binnen de twee groepen, dan zien we dat beide behandelingen afzonderlijk leiden tot een klinisch relevante afname in aantal ademstops. In de SPT groep hebben patiënten gemiddeld 13.9 ademstops per uur en dit aantal neemt na 3 maanden af met 5.0. In de MRA groep hebben patiënten gemiddeld 12.8 ademstops per uur en dit aantal neemt na 3 maanden af met 3.7. Beide behandelingen laten daarmee een klinisch relevante afname zien ten opzichte van baseline. De Ruiters (2017) laat zien dat de effecten ook tot 12 maanden aanhouden.

Op de AHI zou behandeling met SPT tenminste even goed moeten zijn als behandeling met MRA na 3 maanden. Als we de twee behandelingen met elkaar vergelijken zien we gelijkwaardige effecten (MD -0.20 (95%BI -2.81; 2.41))<sup>29</sup> (bewijs van middelmatige kwaliteit). Dit betekent dat we in beide groepen een even grote afname zien in het aantal ademstops per uur; patiënten die behandeld werden met SPT hadden nog geen één ademstop per uur (0.20) minder in vergelijking met patiënten die behandeld werden met MRA, met een range variërend van drie minder ademstops tot 2,5 meer ademstops per uur.



#### Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment: objective outcome
- (E) Blinding of outcome assessment: subjective outcome
- (F) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Other bias

Figuur 1. AHI na 3 maanden

#### ODI

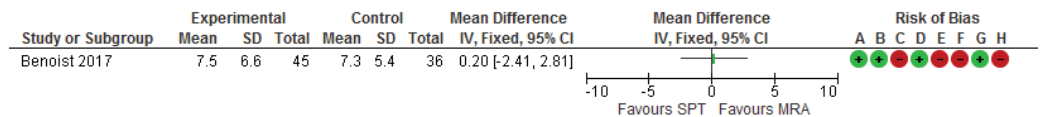
In figuur 2 is de analyse gepresenteerd voor de uitkomstmaat ODI: het aantal keren aantal keer per uur slaap dat de zuurstofwaarde in het bloed daalt met  $\geq 4\%$  ten opzichte van de baseline, gemeten met een polysomnografie (PSG) of polygrafie (PG). Er is een per protocol analyse uitgevoerd. In totaal werden er 81 patiënten geïncludeerd in de analyses.

De ODI verbeterde na drie maanden gebruik in de SPT groep (van  $11.6 \pm 5.8$  naar  $7.5 \pm 6.6$ ) en in de MRA groep (van  $10.4 \pm 6.0$  naar  $7.3 \pm 5.4$ ). Beide behandelingen laten dus een klinisch relevante afname ( $> 25\%$ ) zien in ODI ten opzichte van

<sup>29</sup> SMD -0.03 (95%BI -0.42;0.36)

baseline<sup>30</sup>. De Ruiter (2017) laat zien dat de effecten ook tot 12 maanden aanhouden.

Op de ODI zou behandeling met SPT tenminste even goed moeten zijn als behandeling met MRA na 3 maanden. Als we de twee behandelingen met elkaar vergelijken zien we gelijkwaardige effecten (MD 0.20 (95%BI -2.41;2.81))<sup>31</sup> (bewijs van middelmatige kwaliteit). Dit betekent dat we in beide groepen een even grote afname zien in ODI.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment: objective outcome
- (E) Blinding of outcome assessment: subjective outcome
- (F) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Other bias

Figuur 2. ODI na 3 maanden

## ESS

In figuur 3 is de analyse gepresenteerd voor de uitkomst mate van slaperigheid overdag, gemeten met de ESS (schaal 0-24; lagere score is minder gerapporteerde klachten van slaperigheid overdag). De ESS vragenlijst is op 3 maanden ingevuld door 88.9% in de SPT groep en 80.6% in de MRA groep. Er is een per protocol analyse uitgevoerd. In totaal werden er 61 patiënten geïnccludeerd in de analyses.

Als we kijken naar de grootte van de verbetering in mate van slaperigheidsklachten overdag binnen de twee groepen, dan zien we dat beide behandelingen afzonderlijk niet leiden tot een klinisch relevante afname op de ESS, noch binnen de SPT groep noch binnen de MRA groep.<sup>32</sup> In de SPT groep rapporteerden patiënten gemiddeld 8.5 punten (SD 5.3) op de ESS en dit nam na 3 maanden af met 0.4 (SD 3.9). In de MRA groep rapporteerden patiënten gemiddeld 8.1 punten (SD 5.4) en dit nam na 3 maanden af met 2.1 (SD 3.6).

Op de ESS zou behandeling met SPT tenminste even goed moeten zijn als behandeling met MRA na 3 maanden. Als we de twee behandelingen met elkaar vergelijken zien we gelijkwaardige effecten (MD 2.10 (95%BI -0.37; 4.57))<sup>33</sup> (bewijs van zeer lage kwaliteit). Dit betekent dat we in beide groepen een vergelijkbare verbetering zien in gerapporteerde mate van slaperigheid overdag, waarbij de patiënten in de MRA groep een iets grotere verbetering laten zien van 2 punten op een schaal score van 0-24. De Ruiter (2017) laat zien dat bij 12 maanden het verschil tussen beide groepen minder (MD 1.8) is dan bij 3 maanden behandelen<sup>34</sup>.

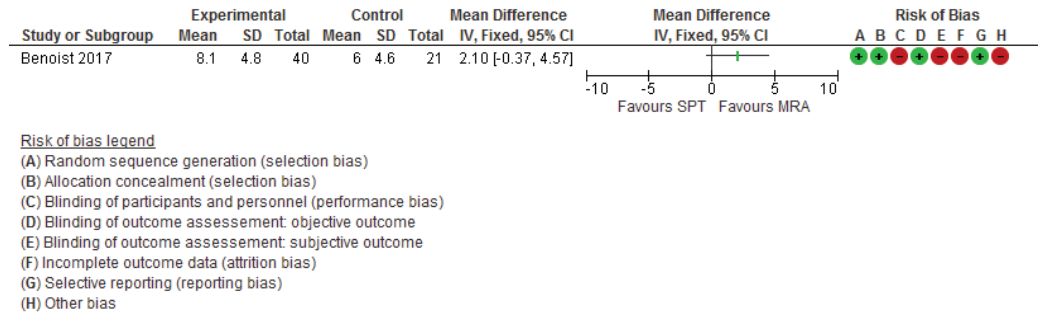
<sup>30</sup> Zie bijlage 1: klinische relevante verschillen binnen groepen

<sup>31</sup> SMD 0.03 (95%BI -0.41;0.47)

<sup>32</sup> Zie bijlage 1: klinische relevante verschillen binnen groepen

<sup>33</sup> SMD 0.44 (95%BI -0.10;0.97)

<sup>34</sup> Aanvullende informatie van NightBalance, per email ontvangen dd. 11-9-2017.



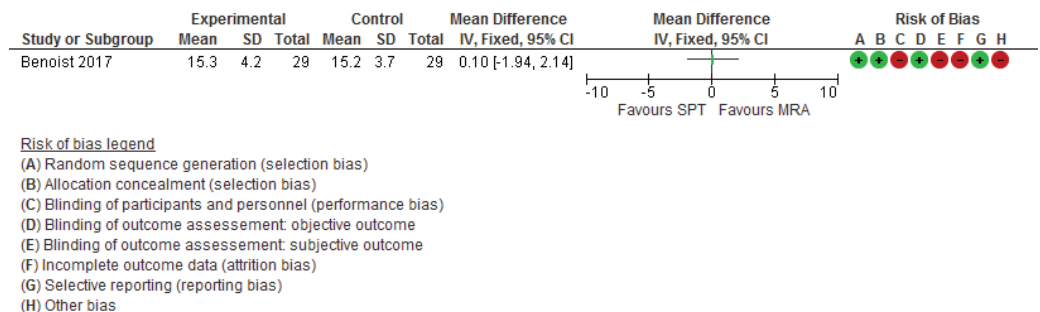
Figuur 3. ESS na 3 maanden

### FOSQ

In figuur 4 is de analyse gepresenteerd voor de uitkomst op kwaliteit van leven, gemeten met de FOSQ (schaal 5-20; hogere score is betere kwaliteit van leven). De FOSQ vragenlijst is op 3 maanden ingevuld door 64.4% in de SPT groep en 58.3% in de MRA groep. Er is een per protocol analyse uitgevoerd. In totaal werden er 58 patiënten geïncludeerd in de analyses.

Als we kijken naar de grootte van de verandering in kwaliteit van leven binnen de twee groepen, dan zien we dat beide behandelingen afzonderlijk niet leiden tot een klinisch relevante afname op de FOSQ van 2 punten, noch binnen de SPT groep noch binnen de MRA groep<sup>35</sup>. In de SPT groep rapporteerden patiënten gemiddeld 15.2 (SD 3.8) op de FOSQ en dit nam na 3 maanden toe met 0.3 (SD 2.9). In de MRA groep rapporteerden patiënten gemiddeld 15.5 (SD 3.5) en dit nam na 3 maanden af met 0.5 (SD 2.3).

Op de FOSQ zou behandeling met SPT tenminste even goed moeten zijn als behandeling met MRA na 3 maanden. Als we de twee behandelingen met elkaar vergelijken zien we gelijkwaardige effecten (MD 0.10 (95%BI -1.94; 2.14))<sup>36</sup> (bewijs van lage kwaliteit). Dit betekent dat we in beide groepen een vergelijkbare verandering zien in gerapporteerde kwaliteit van leven, waarbij de patiënten in de SPT groep een net iets grotere verbetering laten zien van 0.10 punten op een schaal score van 5-20.



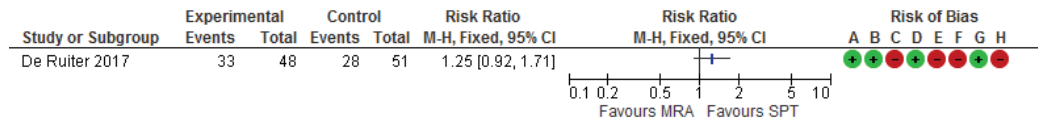
Figuur 4. FOSQ na 3 maanden

### Compliance

<sup>35</sup> Zie bijlage 1: klinisch relevante verschillen binnen groepen

<sup>36</sup> SMD 0.02 (95%BI -0.49;0.54)

In figuur 5 is de analyse gepresenteerd voor de uitkomstmaat compliance. Compliance is in de analyse gedefinieerd als het percentage dagelijks gebruik > 4 uur voor > 5 dagen. Er is een intention-to-treat analyse uitgevoerd. In totaal werden er 99 patiënten geïncludeerd in de analyses. Compliance na 12 maanden is 68.9% in de SPT groep en 54.5% in de MRA groep. De behandeling met SPT leidt tot een gelijkwaardige tot betere compliance dan behandeling met MRA (bewijs van middelmatige kwaliteit).



#### Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment: objective outcome
- (E) Blinding of outcome assessment: subjective outcome
- (F) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Other bias

Figuur 5: compliance na 12 maanden

## Belangrijke uitkomsten

### % rugligging

In de SPT groep was het percentage rugligging op baseline 42.4 (SD17.4) en dit nam na 3 maanden af met 28. In de MRA groep was het percentage rugligging 39.9 (20.3) op baseline en dit nam na 33 maanden af met 0.9 (19.6). Deze afname verschilde significant tussen beide groepen ( $p < 0.001$ ).

### Bijwerkingen

In totaal werden 97 bijwerkingen gerapporteerd, waarvan 40.2% device-gerelateerd waren. In de MRA groep werd er 26 keer een bijwerking, zoals pijn/gevoelige tanden, droge mond en 'occlusion problems' gerapporteerd. In de SPT groep werd er 13 keer een bijwerking zoals vibro-tactiele feedback die de slaapkwaliteit negatief beïnvloedde of discomfort gerapporteerd. Andere bijwerkingen waren aanhoudend snurken (SPT  $n = 12$ ; MRA  $n = 10$ ), aanhoudende vermoeidheid (SPT  $n = 10$ ; MRA  $n = 11$ ), andere slaapstoornissen (SPT  $n = 3$ ; MRA  $n = 2$ ), schouder / gewrichtsklachten (SPT  $n = 3$ ).

### Uitval

In de gepubliceerde Nederlandse RCT wordt mate van uitval gerapporteerd na 3 maanden. In de MRA groep vallen er 15 patiënten uit, in de SPT groep vallen er 3 patiënten uit. In de Ruiter et al. worden de resultaten worden beschreven van dezelfde RCT met uitkomsten na 12 maanden follow up. In onderstaand overzicht is de reden van uitval inzichtelijk gemaakt.

|                | MRA                                                                                       | SPT                                |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Gerandomiseerd | 51                                                                                        | 48                                 |
| 3 mnd          | 15<br>N=4: toestemming ingetrokken<br>N= 4: lost to follow up<br>N= 5: niet geschikt voor | 3<br>N= 3: toestemming ingetrokken |



|                      | MRA<br>N=1: Bijwerkingen                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12 mnd <sup>37</sup> | 7<br>N=1: verhuisd naar<br>buitenland<br>N=2: pijn in gebit<br>N=1: bijwerkingen<br>N=3: gebrek aan<br>werkzaamheid | 16<br>N=1: verhuisd naar buitenland<br>N=1: lost to follow up<br>N=10 werkzaamheid<br>N=5: snurken persisteert<br>N=3: gebrek aan<br>werkzaamheid<br>N=2: heeft SPT niet meer<br>nodig<br>N=2: bijwerkingen<br>N=2; overige |

Op 12 maanden komt dit neer op 43% uitval in de MRA groep en 30% uitval in de SPT groep.

<sup>37</sup> Data 12 maanden follow up zijn gebaseerd op het aangeleverde dossier van HEAP Research BV. Dit zijn niet gepubliceerde data.



## Bijlage 6 –GRADE tabel

Vraagstelling: SPT versus MRA voor light to moderate pOSAS

Literatuur: Benoist et al. 2017

| Certainty assessment                                                                                            |                        |                               |                |                 |                             |                 | Aantal patiënten |               | Effect                  |                                                  | Certainty              | Importantie |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------|----------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|------------------|---------------|-------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|-------------|
| Aantal studies                                                                                                  | Studieopzet            | Risk of bias                  | Inconsistentie | Indirect bewijs | Onnauwkeurigheid            | Andere factoren | SPT              | MRA           | Relatief (95% CI)       | Absoluut (95% CI)                                |                        |             |
| Apnea-Hypopnea Index (follow up: gemiddeld 3 maanden; vastgesteld met: Polysomnography; Scale from: 0 tot 100)  |                        |                               |                |                 |                             |                 |                  |               |                         |                                                  |                        |             |
| 1                                                                                                               | gerandomiseerde trials | ernstig <sup>a</sup>          | niet ernstig   | niet ernstig    | niet ernstig <sup>b</sup>   | niet gevonden   | 48               | 51            | -                       | MD 0.2 lager (2.81 lager tot 2.41 hoger)         | ⊕⊕⊕<br>○<br>REDELIJK   | CRUCIAAL    |
| Vermoeidheid (follow up: gemiddeld 3 maanden; vastgesteld met: ESS questionnaire; Scale from: 0 tot 24)         |                        |                               |                |                 |                             |                 |                  |               |                         |                                                  |                        |             |
| 1                                                                                                               | gerandomiseerde trials | zeer ernstig <sup>a,c</sup>   | niet ernstig   | niet ernstig    | ernstig <sup>d</sup>        | niet gevonden   | 40               | 21            | -                       | MD 2.1 hoger (0.37 lager tot 4.57 hoger)         | ⊕○○○<br>○<br>ZEER LAAG | BELANGRIJK  |
| Kwaliteit van Leven (follow up: gemiddeld 3 maanden; vastgesteld met: FOSQ Questionnaire; Scale from: 5 tot 20) |                        |                               |                |                 |                             |                 |                  |               |                         |                                                  |                        |             |
| 1                                                                                                               | gerandomiseerde trials | zeer ernstig <sup>a,c,e</sup> | niet ernstig   | niet ernstig    | niet ernstig <sup>f</sup>   | niet gevonden   | 29               | 29            | -                       | MD 0.1 hoger (1.94 lager tot 2.14 hoger)         | ⊕⊕○○<br>○<br>LAAG      | BELANGRIJK  |
| Compliance: minimaal 4 uur/nacht, minimaal 5dagen/week (follow up: gemiddeld 12 maanden; vastgesteld met: SPT)  |                        |                               |                |                 |                             |                 |                  |               |                         |                                                  |                        |             |
| 1                                                                                                               | gerandomiseerde trials | ernstig <sup>a,e</sup>        | niet ernstig   | niet ernstig    | niet ernstig <sup>g,h</sup> | niet gevonden   | 33/48 (68.8%)    | 28/51 (54.9%) | RR 1.24 (0.92 tot 1.71) | 132 meer per 1.000 (from 44 minder tot 390 meer) | ⊕⊕⊕<br>○<br>REDELIJK   | CRUCIAAL    |
| Oxygen Desaturation Index (follow up: gemiddeld 3 maanden; vastgesteld met: Polysomnography)                    |                        |                               |                |                 |                             |                 |                  |               |                         |                                                  |                        |             |
| 1                                                                                                               | gerandomiseerde trials | ernstig <sup>a</sup>          | niet ernstig   | niet ernstig    | niet ernstig <sup>i</sup>   | niet gevonden   | 45               | 36            | -                       | MD 0.2 hoger (2.41 lager tot 2.81 hoger)         | ⊕⊕⊕<br>○<br>REDELIJK   |             |

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

## Explanations

a. Conflict of interest van een van de auteurs

b. SMD -0.03 (95%BI -0.42- 0.36). Betrouwbaarheidsinterval ligt binnen de klinische relevantiegrenzen. De resultaten houden aan bij 12 maanden follow-up. De RCT van Laub (2017) waarin de SPT wordt vergeleken met 'niets doen' laat ook een klinisch relevant reductie in AHI zien in de SPT groep na 2 maanden behandelen. Ook de pre-post studie die is opgenomen in de SR van Ravensloot (2017) laat een klinisch relevante reductie in AHI zien na 1 maand behandelen.

c. Patiënten zijn niet geblindeerd voor de behandeling en vullen zelf de vragenlijst in

d. SMD 0.44 (95% BI -0.10-0.97). Betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinisch relevantiegrenzen van -0.5 en 0.5. De RCT van Laub (2017) waarin de SPT wordt vergeleken met 'niets doen' laat wel een klinisch relevante afname zien in de ESS. De pre-post studies die zijn opgenomen in de SR van Ravensloot (2017) laten ook een afname zien op de ESS. De baselinescores op de ESS lagen in deze studies hoger dan in de studie van Benoist (2017). De pre-post studie van Maanen (2014) laat een klinisch relevante afname zien op de ESS.

e. Uitval hoog (> 30%)

f. SMD 0.02 (95%BI -0.49-0.54). Betrouwbaarheidsinterval binnen de klinische relevantiegrenzen van -0.5 en 0.5. De pre-post studies die zijn opgenomen in de SR van Ravensloot (2017) laten wel een toename op de FOSQ zien. Ook de pre-post studie van Maanen (2015) laat een klinisch relevante verbetering op de FOSQ zien.

g. RR 1.24 (95%BI 0.92-1.71). Betrouwbaarheidsinterval laat een gelijkwaardig of beter effect zien van de SPT ivm MRA.

h. In de pre-post studie van Maanen et al. (2014) was de compliance 72% na 6 maanden behandelen.

i. SMD 0.03 (95%BI -0.41- 0.47). Betrouwbaarheidsinterval ligt binnen de klinische relevantiegrenzen. De resultaten houden aan bij 12 maanden follow-up

## Bijlage 7 – Reacties van partijen op conceptstandpunt



Geachte mevrouw de Groot,

Het concept-addendum van het ZorgInstituut bij het standpunt Slaappositie training bij de behandeling van positie-afhankelijke OSAS is in de "KNOSAS" werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied besproken. Ons commentaar treft U hierbij aan. Bij ons commentaar zullen wij de volgorde van het concept-addendum aanhouden.

## 1 Korte omschrijving van de aandoening

*de gevolgen van OSAS zijn met name hypersomnolentie (extreme slaperigheid) overdag en afname van mentale vermogens, leidend tot problemen met betrekking tot beroepsuitoefening en sociale participatie, verminderde kwaliteit van leven, vergrote kans op ongevallen en hinder voor de partner en omgeving.*

Kanttekening: patiënten met lichte OSAS hebben over het algemeen minder klachten dan patiënten met ernstigere OSAS. Patiënten met lichte OSAS hebben meestal geen **extreme** slaperigheid, (dat zou per definitie ernstige OSAS zijn) maar **overmatige slaperigheid** kan wel een van de symptomen zijn.

## 2 Beoordeling, PICOT

**O= cruciaal zijn ziekte –specifieke kwaliteit van leven FOSQ), mate van slaperigheid overdag (ESS), aantal ademstops (AHI's) en therapietrouw. Belangrijk zijn ODI, percentage slaaptijd in rugligging en ongunstig effect van het gebruik van de SPT**

Deze weging en volgorde kloppen ons inziens niet. De *study endpoints* van de RCT van Benoist *et al* zijn als volgt:

*Primary outcome measure was AHI. Secondary outcomes were other respiratory indices including oxygen desaturation index (ODI) ( $\geq 4\%$  decrease in oxygen saturation) and % supine sleep time. Also subjective improvement in daytime sleepiness measured with the Epworth Sleepiness Scale (ESS) (overall score between 0 and 24, a score  $< 10.0$  is regarded as normal)<sup>31</sup> and the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (global score ranging from 5 to 20, the lower the score the more dysfunctional the individual secondary to sleepiness).<sup>32</sup> Furthermore, adherence and mean disease alleviation (MDA) were addressed.*

Bij OSAS onderzoek worden uitkomstparameters onderverdeeld in objectieve en subjectieve parameters. De primaire uitkomstmaten zijn de objectieve parameters; secundaire uitkomstmaten zijn de subjectieve parameters (zie bijvoorbeeld een van de belangrijkste recente studies naar OSA van Strollo *et al*: Upper airway stimulation for Obstructive sleep apnea, *New Engl J Med* 2014 37(2);139-149. Hierin zijn de primaire uitkomstmaten de AHI en ODI, secundair uitkomstmaten ESS en FOSQ, bij de resultaten gerapporteerd na 12 maanden. Ook in de vervolgrapportages bij 18, 24, 36, 48 en 60 maanden zijn deze parameters steeds gebruikt.

De Objectieve uitkomstmaten, de Apneu Hypopneu index (AHI) en Oxygen Desaturation Index (ODI) zijn dus de algemeen aanvaarde primaire *end points*. Er bestaat wel enige discussie welke van deze twee beter is, en de onderzoekers hebben er goed aan gedaan beide te vermelden. In de RCT van Benoist *et al* worden bij de AHI en ODI geen verschillen gevonden tussen behandeling met een MRA of de SPT. Dit zijn de belangrijkste bevindingen van dit onderzoek.

Moeilijker ligt het bij subjectieve uitkomstmaten: er is namelijk geen compleet aanvaarde gevalideerde subjectieve uitkomstmaat die het **gehele OSAS- symptomencomplex** meet. Bij gebrek aan beter, en om toch enig inzicht te verkrijgen over een behandel-effect, worden in OSAS research noodgedwongen vaak vragenlijsten gebruikt die **individuele** symptomen meten, zoals slaperigheid (ESS) en kwaliteit van leven (FOSQ). Er bestaat in de OSAS research wereld geen discussie over het feit dat deze parameters veel minder hard zijn dan de AHI en ODI.

Om deze reden worden ESS en FOSQ niet als cruciale uitkomstmaten beschouwd voor metingen in individuen.

## 2.2 beoordeling effectiviteit

*Aangezien SPT minder invasief is ten opzichte van de meest gebruikelijke behandelingen gaan we uit van tenminste een gelijke waarde met de gebruikelijke behandeling.*

Dit is juist en hier gaat het in het bijzonder om AHI, ODI en compliance en in mindere mate om ESS of FOSQ die slechts tweede **individuele** componenten van het symptomencomplex meten, niet de ziektelast van het gehele syndroom. Effectiviteit is een product van *effect x compliance*, de zogenaamde *mean disease alleviation*. Er waren meer *device related complaints* voor MRA dan voor SPT. Dit is niet is meegenomen in deze effectmaat maar het is wel bepalend is voor hoe invasief een behandeling ervaren wordt.

### 2.4.2 risk of bias studie

Epworth Sleepiness Scale (ESS). In de literatuur is er overeenstemming over het feit dat de ESS een grove uitkomstmaat is, met vele beperkingen.

(zie o.a.: Soler et al, uit de groep van Malhotra: Age, gender, neck circumference, and Epworth sleepiness scale do not predict obstructive sleep apnea (OSA) in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The challenge to predict OSA in advanced COPD. PLoS One. 2017 May 16;12(5):e0177289, Kiciński P. Reliability of the Epworth Sleepiness Scale and the Berlin Questionnaire for screening obstructive sleep apnea syndrome in the context of the examination of candidates for drivers. Med Pr. 2016 Dec 22;67(6):721-728., Chiu HY, uit de groep van Guilleminault: Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. Sleep Med Rev. 2016 Nov 5. pii: S1087-0792(16)30127-7.

De ESS is een niet erg accuraat screeningsinstrument, geen harde uitkomstmaat. Er zijn ook gekende redenen dat patiënten hun slaperigheid bewust lager rapporteren dan deze in werkelijkheid is. Zo kunnen patiënten bang zijn hun rijbewijs te verliezen. Patiënten die zelf geen autorijden, niet als passagier aan het verkeer deelnemen, geen theater bezoeken, kunnen overmatig slaperig zijn en toch een ESS <10 hebben omdat ze vragen onjuist invullen, of omdat vragen niet van toepassing zijn. Het gebruik van de ESS dient dan ook in het juiste perspectief te worden gezien.

De ESS wordt als volgt gegradeerd:

0-5 Lower Normal Daytime Sleepiness

6-10 Higher Normal Daytime Sleepiness

11-12 Mild Excessive Daytime Sleepiness

13-15 Moderate Excessive Daytime Sleepiness

16-24 Severe Excessive Daytime Sleepiness

De onderzoeksgroep zit met een ESS van 8,5 gemiddeld in de *higher normal daytime sleepiness* groep. Om aan de definitie OSAS te voldoen is een ESS van >10 géén vereiste. Er zijn weinig patiënten met lichte OSAS die een ESS van > 10 hebben. Toch hebben zij OSAS en kunnen ze ernstige klachten hebben. Dit komen wij dagelijks in de praktijk tegen. Overmatige slaperigheid is slechts een van de symptomen van OSAS, maar het hoeft geen pathologische slaperigheid te zijn. De reden dat de synderzoekers de ESS hebben gebruikt als een van de secundaire uitkomstmaten is dat het nu eenmaal gebruikelijk is en dat er helaas geen gevalideerde subjectieve uitkomstmaat bestaat die het gehele OSAS- symptomencomplex meet. Er zijn vele patiënten met getalsmatige ernstige OSA met klachten van niet goed uitgerust zijn, concentratieverlies, ochtendhoofdpijn, snel geïrriteerd zijn en alle andere klachten die kunnen optreden door nooit zo goed uitgerust zijn als men eigenlijk zou moeten en kunnen zijn, bij wie de klacht slaperigheid niet als het meest storend wordt ervaren en de diagnose OSAS wel wordt gesteld omdat bij hen andere componenten van het symptomencomplex op de voorgrond staan.

(NB. Niet-slaperigheid komt zelfs ook bij matige en ernstige OSA voor, en deze patiënten worden behandeld. Zie o.a.: Campos-Rodriguez F et al. Long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in non-sleepy sleep apnea patients. Sleep Med. 2016 Jan;17:1-6.)

*Kwaliteit van leven*, uitgedrukt in de FOSQ. Over het algemeen hebben patiënten met lichte OSAS relatief minder klachten dan patiënten met ernstiger OSAS. Hierop zijn uitzonderingen: sommige mensen met weinig klachten hebben een hoge AHI, omgekeerd zijn er mensen met relatief weinig klachten met een hoge AHI. Ook deze patiënten komen we zeer regelmatig tegen in de klinische



praktijk. Hetzelfde geldt voor de FOSQ. Het is dan ook niet verbazingwekkend dat de patiënten uit de onderzoekspopulatie met lichte tot matige OSAS al een hoge FOSQ hadden. Net als de ESS is een pathologische FOSQ geen onderdeel van de OSAS definitie, het kan wel een component ervan zijn.

Wij zijn niet verrast of verbaasd of over de uitkomstmaten op de ESS en FOSQ als we het vergelijken met wat we zien in de klinische praktijk in deze groep lichte en matige patiënten. Dat wil overigens niet zeggen dat symptomen niet verminderd zijn. Deze zijn alleen niet op die manier gemeten maar dit komt uit onze patiëntcontacten wel duidelijk naar voren (ik heb geen hoofdpijn meer in de ochtend, ik kan weer een volle werkdag uitzitten, ik voel me een stuk energiever, ik fiets weer naar mijn werk etc.). De studie laat overigens zien dat de effecten gelijk zijn aan MRA, dus wij vragen ons af of de ESS en FOSQ überhaupt een onderdeel van de discussie moet zijn.

#### **2.4.3.1 Cruciale uitkomstmaten**

Hier worden besproken de AHI, ESS en FOSQ en therapietrouw (compliance). Zoals boven aangegeven zijn AHI en ODI echter van veel groter belang dan ESS en FOSQ. AHI en ODI behoren tot de "cruciale uitkomstmaten", ESS en FOSQ moeten niet als cruciale uitkomstmaten worden hooguit onder "belangrijke uitkomstmaten" worden besproken, ESS en FOSQ moeten niet als cruciale uitkomstmaten worden beschouwd.

*Als we vervolgens kijken naar de grootte van de afname van ademstops per uur binnen de twee groepen, dan zie we dat beide behandeling afzonderlijk niet leiden tot een klinische relevante afname in aantal ademstops.*

De ODI, een meer cruciale objectieve uitkomstmaat dan ESS en FOSQ, ontbreekt hier en wordt pas bij 2.4.3.2 "belangrijke uitkomstmaten" besproken en wordt hier **wel als klinisch relevant** beschouwd. Een afname van de ODI van 11.6 naar 7,5 (SPT) en voor MRA 10.4 naar 7.3 achten wij inderdaad relevant en zeker van klinisch belang.

De therapietrouw (compliance) was in beide onderzoekarmen bij 3 maanden zeer hoog, zonder verschil tussen beide armen. De compliance was bij 12 maanden nog steeds hoog en hoger in de SPT groep (68.9%) dan in de MRA groep (54.5%). Dit raakt aan de essentie van de studie. Hoge compliance is een reflectie van een patiëntvriendelijke en effectieve behandeling. Het is algemeen bekend dat als een patiënt geen effect bemerkt, hij/zij het hulpmiddel niet voldoende trouw zal gebruiken. De in dit onderzoek gevonden compliance steekt gunstig af tegen CPAP compliance. Bijvoorbeeld in de recent in New Engl J Med gepubliceerde SAVE trial werd CPAP slechts 3.3 uur/nacht –zo'n 40% -gebruikt (McEvoy et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. N Engl J Med. 2016 Sep 8;375(10):919-31). Effectiviteit van behandeling is een product van effect en compliance. Wij achten de veel hogere compliance van SPT therapie een positieve en cruciale bevinding.

#### **2.4.3.2 Belangrijke uitkomstmaten**

In OSAS research zijn AHI en ODI "cruciale uitkomstmaten", ESS en FOSQ "belangrijke uitkomstmaten". Vergelijk bijvoorbeeld de zenuwstimulatie studie in NEJM (Strollo et al).

#### **Bijwerkingen**

Hier ontbreekt een wegging dat er 50% (26 vs 13x) minder bijwerkingen zijn in de SPT arm dan in de MRA arm. Ten aanzien van de *device related* bijwerkingen is dit een factor 5 verschil! Wij achten dit van essentieel belang en adviseren deze bevinding in de overweging te betrekken. Dit laat zien dat het minder invasief is en ook in de klinische praktijk komen we bij positietherapie veel minder klachten tegen dan bij MRA therapie.

#### **Uitval**

*Op 12 maanden komt dit neer op 43% uitval in de MRA groep en 30% uitval in de SPT groep. Het is opvallend dat er na 12 maanden aanzienlijke uitval is door gebrek aan werkzaamheid.*

Het is bekend dat de uitval van CPAP-gebruik bij lichte OSAS nog veel hoger is. Dit is zelfs de reden geweest dat CPAP-therapie bij lichte OSAS in de Nederlandse richtlijn "diagnostiek en behandeling van het obstructieve slaapapneusyndroom bij volwassenen" überhaupt niet wordt aangeraden.

(NB Ook recente literatuur bevestigt dat CPAP compliance direct afhankelijk is van de mate van ernst van de OSAS. Campos-Rodriguez F et al: Long-term adherence to continuous positive

airway pressure therapy in non-sleepy sleep apnea patients. *Sleep Med.* 2016 Jan;17:1-6. Queiroz DL et al: Adherence of obstructive sleep apnea syndrome patients to continuous positive airway pressure in a public service. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014 Apr;80(2):126-30, Sarrell EM et al: Treatment compliance with continuous positive airway pressure device among adults with obstructive sleep apnea (OSA): how many adhere to treatment? *Harefuah.* 2013 Mar;152(3):140-4, 184, 183). Yang MC et al: Factors affecting CPAP acceptance in elderly patients with obstructive sleep apnea in Taiwan. *Respir Care.* 2013 Sep;58(9):1504-13).

Des te meer reden te zoeken naar een behandeling voor lichte OSAS die door een patiënt wel wordt verdragen. Bij MRA-behandeling in Nederland wordt gebruik gemaakt van goede, op maat gemaakte MRA's. De kosten voor alleen de MRA basis zelf zijn rond de 500 Euro en dit is exclusief de kosten voor de tandarts. De totale kosten gaan richting 1000 -1500 Euro. Als een MRA niet effectief is, of op basis van bijwerkingen niet wordt verdragen, kan een MRA niet worden geretourneerd of door iemand anders worden gebruikt. Dit komt in circa in een derde van de MRA aanpassingen voor en 1000 Euro is dan verspild. Overigens is bij één op de drie patiënten a priori al sprake van een contra-indicatie tot MRA behandeling. Bij een SPT is dit niet het geval, als een SPT niet werkt of niet goed wordt verdragen kan de SPT zonder probleem worden geretourneerd en door iemand anders worden gebruikt. Het gaat dus niet zozeer om de afvallers maar om de tevreden gebruikers. Uitval door gebrek aan effect of bijwerkingen bij SPT therapie komt in de praktijk minder voor en is ook veel minder kostbaar dan bij MRA-behandeling. Alle andere opties liggen dan nog open. De KNOSAS adviseert het ZiN dan ook dit belangrijke kostenaspect in haar overwegingen sterk te laten wegen.

De zorg van ZiN dat de onderzoekers niet de juiste onderzoekspopulatie hebben gekozen delen wij na aanvullende analyse niet. De onderzoekspopulatie is juist typisch voor een lichte en matige patiëntengroep en wij zien geen verschil in symptomen en behandelresultaten met wat wij behandelen onder de Nederlandse richtlijnen in de klinische praktijk. We begrijpen de beredenering van het ZiN dat dit mogelijk niet een te behandelen populatie is niet. Deze patiënten komen niet voor niets na verwijzing van een huisarts die kennelijk vindt dat problemen serieus genoeg zijn voor een verwijzing, vervolgens in het ziekenhuis terecht. Hier ondergaan ze niet voor niets een nogal invasieve slaapstudie; ze hebben serieuze problemen waarmee we ze kunnen helpen. De symptomen wisselen echter zo per patiënt dat ze niet in gestandaardiseerde vragenlijsten te vatten zijn. Daarom moeten we ook naar het gehele klachtenpatroon kijken.

Inmiddels is de tekst in de concepttekst van de nieuwe Nederlands richtlijn aangepast, in overeenstemming met internationale richtlijnen (hoofdstuk Pevernagie en Vogels):  
"Kort samengevat is er volgens de AASM sprake van OSA bij een  
AHI  $\geq 5$  in combinatie met slaapklachten, disfunctionele klachten overdag, en/of cardiometabole comorbiditeit;  
AHI  $> = 15$  ongeacht de aan-of afwezigheid van klachten of klinische verschijnselen".

### 3.2 de balans van alle overwegingen

De KNOSAS is van mening dat dit onderzoek laat zien dat SPT behandeling bij lichte tot matige positieafhankelijke OSAS op basis van de cruciale objectieve uitkomstmaten AHI, ODI en compliance niet inferieur is aan MRA therapie en daarnaast minder bijwerkingen en minder kosten met zich meebrengt. De hoge compliance zien wij als een reflectie van patiënttevredenheid; als een patiënt geen verschil in ziekte last ervaart is er geen reden of *incentive* de behandeling te continueren. Een belangrijk praktisch voordeel van SPT-therapie is dat patiënten er direct mee kunnen beginnen terwijl bij MRA behandeling er in de praktijk 2-3 maanden overheen gaat voordat men met therapie kan beginnen. Naar onze mening wordt een goede behandeling van (p)OSAS gekenmerkt door een combinatie van effectiviteit, compliance (en uitleesbaarheid van het effect), patiëntvriendelijkheid, snelle beschikbaarheid, reversibiliteit, afwezigheid van ernstige bijwerkingen en een acceptabel percentage lichte bijwerkingen, met acceptabele kosten.

Recent is steeds duidelijker dat lichte, beginnende – early stage disease - OSAS en positieafhankelijke OSA vaker wel dan niet synoniem zijn. Immers, meer dan de helft van de patiënten met lichte OSAS is positieafhankelijk. Indien onbehandeld, neemt lichte tot matige OSAS in ernst toe en gaat over in matig tot ernstig niet positieafhankelijke OSAS. Met de nieuwe vorm van positietherapie is er nu voor het eerst een behandeling voorhanden die direct ingrijpt op het oorzakelijke mechanisme. Indien onbehandeld, gaat lichte OSA uiteindelijk over in matige en later in ernstige OSAS. Door gerichte interventie in lichte tot matige positieafhankelijk OSAS kan de ontwikkeling van ernstigere vormen van OSAS hopelijk worden voorkomen en in ieder geval

worden uitgesteld met belangrijke gezondheidswinst .

Het klachtenpatroon van de onderzoeksgroep is typisch voor lichte tot matige OSAS, bij deze patiëntengroep is behoefte aan een patiëntvriendelijke behandeling met hoge compliance. In conclusie was de KNOSAS werkgroep al van mening dat SPT-therapie een plaats verdient bij positie-afhankelijke lichte tot matige OSAS en door de uitkomsten van deze aanvullende onderzoeken is de werkgroep in deze mening bevestigd.

Met vriendelijk groet

Dr M.H.J.M. Majoor KNO-arts, somnoloog en secretaris KNOSAS werkgroep

Zorginstituut Nederland  
t.a.v. weledelzeergeleerde vrouwe dr. I.B. de Groot,  
adviseur  
Postbus 320  
1110 AH DIEMEN

E-mail: igroot@zinl.nl  
Betreft: concept-addendum op standpunt Slaap positie training bij pOSAS  
Ons kenmerk: 2017-07-60  
Datum: 11 juli 2017

Geachte mevrouw De Groot,

Het bestuur van de NVMKA heeft kennisgenomen van het concept-addendum om de behandeling van pOSAS door middel van Slaap positie training nog niet te laten behoren tot de verzekerde prestaties volgens de Zvw.

Uw onderbouwing is door ons bestudeerd. Ofschoon de wetenschappelijke onderbouwing van de effectiviteit van de Slaap positie trainer nog beperkt is, betreuren wij dit voorlopige besluit, omdat deze goedkope en niet invasieve therapievorm wel degelijk een goede toevoeging kan zijn in de klinische behandeling van pOSAS.

Ten aanzien van het gepresenteerde onderzoek hebben wij kritiek op uw aanname dat er sprake lijkt van een inclusie-bias. Een ESS < 10 wordt gezien als geen of lichte slaperigheid overdag; echter, de overgrote meerderheid van de OSAS-patiënten komt niet boven de 10 uit. Een ESS > 10 bij een OSAS-patiënt is uitzonderlijk en deze grens van < of > dan 10 is voor zover wij weten niet gehanteerd bij de andere wel verzekerde therapeutische middelen bij OSAS.

Wij hopen met deze opmerking een zinvolle bijdrage aan de beoordeling van de Slaap positie training te hebben geleverd.

Hoogachtend,  
namens het bestuur NVMKA,



Dr. R.H. Groot,  
secretaris



Secretariaat: Luijbenstraat 15  
5211 BR 's-Hertogenbosch  
tel.: 073 - 612 61 63  
fax: 073 - 612 61 54  
e-mail:secretariaat@nvalt.nl

Secretaris: Drs. Th. Macken, Longarts  
Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

Sector Zorg  
Zorginstituut Nederland  
t.a.v. de weledelzeergeleerde Vrouwe dr. I.B. de Groot  
Postbus 320  
1110 AH Diemen

**Sectie  
Ademhalingsstoornissen  
tijdens de slaap (WAS)**

**Secretaris**  
J. Asin  
e-mail: jasin@amphia.nl  
**Wetenschappelijke secretaris**  
P.J. Wijkstra  
e-mail:p.j.wijkstra@umcg.nl  
**Voorzitter**  
M. Klaaver  
e-mail:  
m.klaaver@havenziekenhuis.n

's-Hertogenbosch, 7 september 2017

kenmerk: SAS/17/313  
betreft: Antwoord op Consultatie concept-addendum op standpunt Slaap positie  
training bij pOSAS

Geachte Mevrouw De Groot,

In het document van 4 juli 2017 concludeert het Zorginstituut Nederland dat de slaap positie trainer van de NightBalance bij lichte tot matige positie afhankelijke OSAS niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Bij deze herbeoordeling is gebruik van de studie van Benoist uit 2017. Op basis daarvan vinden zij dat er nu geen aanleiding is om het standpunt uit 2016 te herzien. Graag willen wij hierop reageren met name op de twee door het Zorg instituut genoemde punten, te weten :

- 1) gebrek aan klinische relevantie
- 2) niet de juiste populatie behandeld.

**Ad1)** Op bladzijde 10 van het document wordt gesteld dat beide behandelingen afzonderlijk niet leiden tot een klinisch relevante afname in aantal ademstops. In de SPT groep hebben patiënten gemiddeld 13.9 ademstops per uur en dit aantal neemt na 3 maanden af met 5.0. In de MRA groep hebben patiënten gemiddeld 12.8 ademstops per uur en dit aantal neemt na 3 maanden af met 3.7. Beide behandelingen laten dus een afname van minder dan 50% zien ten opzichte van baseline<sup>1</sup>. Deze 50% afname als aanwijzing voor klinische relevantie wordt vrij stellig geponeerd in het document en is gebaseerd op referentie 21 en 22. Echter bij het nalezen van deze referenties kan ik deze 50% hier niet terug vinden. De 50% regel vinden wij wel terug in de Nederlandse richtlijn. Hier staat op blz. 42 dat de criteria van chirurgisch succes een afname is van de AHI met meer dan 50% en AHI < 20 (Sher 1996). Echter anderen houden een AHI van <15 aan of een AI van < 5. In dezelfde richtlijn staat dan ook duidelijk aangegeven dat een algemeen geaccepteerde consensus hier ontbreekt (blz. 42). Daarnaast is het de vraag of je wel mag stellen dat bij de afwezigheid van 50% reductie er geen klinische relevantie is van de SPT is. Immers de studie van Buchner (Am J Respir Crit Care Med Vol 176. pp 1274–1280, 2007) concludeert dat zelfs een mild OSA behandeld moet worden voor primaire en secundair cardiovasculaire preventie. Het is dus de vraag of de afwezigheid van die 50% reductie in de AHI wel voldoende reden is om te mogen concluderen dat de SPT klinisch niet relevant is.

**Ad2.** Ten aanzien van de niet juiste populatie is denken wij dat nader onderzoek van Nightbalance vereist is. In de door hen aangeleverde tabel in paragraaf 3.1.4. staat in detail vermeld wat de klachten van de patiënten zijn. Om echter aan te tonen dat deze mensen daadwerkelijk OSAS hebben en dus een behandeling geïndiceerd is moet voldaan worden aan de definitie van OSAS zoals deze vermeld staat in de Nederlandse richtlijn op blz. 10.

OSAS is gedefinieerd als een aandoening met klachten van overmatige slaperigheid overdag en door middel van poly(somno)grafie vastgestelde respiratoire events van het obstructieve of gemengde type die de klachten van de patiënt verklaren.

Het betreft nadrukkelijk een combinatie van een afwijkende poly(somno)grafie én klachten; de individuele patiënt verdacht voor OSAS moet dan ook voldoen aan het onderstaande criterium A of B, plus C.

A Overmatige slaperigheid overdag, niet anders verklaard

B Twee of meer van onderstaande klachten welke niet verklaard door iets anders

- stokkende ademhaling
- herhaald wakker schrikken
- niet verfrissende slaap
- vermoeidheid overdag
- concentratieverlies

C Meer dan vijf respiratoire obstructieve events / uur nachtelijke slaap

Op basis van de aangeleverde getallen van Nightbalance zoals weergegeven in de tabel van paragraaf 3.1.4 kan door het Zorginstituut niet geconcludeerd dat zij niet voldoen aan de OSAS definitie. Derhalve adviseren wij het Zorginstituut Nightbalance nogmaals te verzoeken de patiënten qua klachtenpatroon na te lopen om te onderzoeken of de geïnccludeerde patiënten aan bovengenoemde definitie voldoen. Hangende dit onderzoek willen wij voorstellen dat de SPT bij patiënten die participeren in wetenschappelijk onderzoek wel voor vergoeding in aanmerking te laten komen.

Wij vernemen graag de reactie van het Zorginstituut op bovengenoemde opmerkingen.

Met vriendelijke groet,

Drs. M. Klaaver, voorzitter SAS

Drs. J. Asin, secretaris SAS

Prof. dr P.J. Wijkstra, longarts, wetenschappelijk secretaris SAS

Mede namens bestuur NVALT



**Het Zorginstituut**

Mevrouw Dr. I.B. de Groot

Per e-mail: [IGroot@zinl.nl](mailto:IGroot@zinl.nl)

Referentie TM/17-1125

Betreft Vergoeding SPT

Datum 18 september 2017

Geachte mevrouw De Groot,

De werkgroep heeft kennis genomen van het standpunt betreffende de SPT. De werkgroep is van mening, ondanks de bezwaren die geuit zijn betreffende de wetenschappelijke onderzoek naar het gebruik van de SPT, dat de SPT een zinvolle behandeling is in de dagelijkse praktijk voor behandeling van OSAS patiënten. Het is tevens een goede aanvulling is voor behandeling van moeilijk te behandelen patiënten. Bij een groot aantal patiënten speelt houdingsafhankelijkheid een (grote) rol. Dit geldt uiteraard voor een geselecteerde patiëntengroep, die duidelijk gedefinieerd wordt in de op handen zijnde OSAS consensus dit jaar. (AHI in rugligging 2x zo groot als in zijligging; licht tot matig ernstig OSAS; AHI in zijligging < 10; percentage rugligging 10-90 %; aanwezigheid van OSA gerelateerde klachten)

De werkgroep pleit voor vergoeding van deze eenvoudige tool in de dagelijkse praktijk van behandeling van OSAS patiënten. Zonder vergoeding blijft deze nuttige behandeling voor een aanzienlijke groep patiënten onbereikbaar.

Met vriendelijke groet,

Dr. R.M. van den Berg-Vos,  
portefeuillehouder Kwaliteit-Bestuur

Hierbij namens zorgverzekeraars een tweetal reacties op de Consultatie concept-addendum op standpunt Slaap positie training bij pOSAS. Indien er meer volgen, zal ik deze naar je verzenden.

Met vriendelijke groet,

Drs. Martin Potjens  
Zorgverzekeraars Nederland

Naar aanleiding van dit concept standpunt hebben wij geen aanvullingen of verbeteringen. De conclusie dat de SPT anno 2017 (nog) niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk is duidelijk onderbouwd. De geuite twijfel over de juistheid van de onderzochte populatie zou mogelijk reden kunnen zijn om aan te sturen op vervolgonderzoek met een populatie mét overmatige slaperigheidsklachten overdag.

Alhoewel buiten scope van de onderzoeksvraag vragen wij ons nog af of dit type hulpmiddel wellicht niet financieel toegankelijk is voor iedereen en vanwege dat aspect niet tot de verzekerde prestatie zou moeten behoren. Gelijk aan bijvoorbeeld eenvoudige loophulpmiddelen.

Wij zijn van mening dat we niet langs de conclusie kunnen gaan die ZiNL in deze heeft gemaakt namelijk dat de studie onvoldoende basis heeft doordat de geïncludeerde patiënten niet (geheel) voldoen aan de definitie die de richtlijn stelt aan OSAS-patiënten. OSAS is gedefinieerd als een aandoening met klachten van overmatige slaperigheid overdag en door middel van poly(somno)grafie vastgestelde respiratoire events van het obstructieve of gemengde type die de klachten van de patiënt verklaren. Het betreft nadrukkelijk een combinatie van een afwijkende poly(somno)grafie én klachten. Slaperigheid wordt door middel van anamnese vastgesteld en ingedeeld in licht, matig of ernstig. De Epworth Sleepiness Scale (ESS) is een hulpmiddel om deze mate van slaperigheid aan te tonen en wijst bij een score >10 op ten minste lichte slaperigheid.

Geselecteerde/ geïncludeerde patiënten binnen dit onderzoek, zowel SPT als MRA gebruikers, blijken gemiddelde score ESS < 10 te hebben, wat betekend dat er in deze groep patiënten überhaupt geen sprake is van overmatige slaperigheid overdag. En daarmee wordt dus niet voldaan aan de voorwaarden conform de aanspraak.

De inclusiecriteria is helaas voorafgaande het onderzoek niet goed geformuleerd, waardoor er niet voldaan wordt aan een onderzoek gebaseerd op uitgangswaarden om tot verzekerde zorg te kunnen komen. Daarbij zijn de aanwezig behaalde resultaten niet overtuigend te noemen en blijft er ons inziens geen reden om te spreken van een SPT als 'stand van wetenschap en praktijk' bij POSAS.

NB1. Het verbaasd ons dat juist in een dergelijk onderzoek niet aan deze inclusiecriteria vanuit de richtlijn is voldaan. Je vraagt je daardoor ook af of in de regel artsen zich voldoende aan deze richtlijn houden? Wellicht dat hierdoor ook de sterke patiëntengroei deels te verklaren valt? Is er overigens vanuit ZN al iets te melden inzake de nieuwe richtlijn OSAS, die er nu toch langzaam aan moet staan te komen?

NB2. Afgeleid van dit onderzoek kun je je wel alsnog afvragen waarom destijds een MRA-Beugel wel tot de prestatie van verzekerde zorg is toegezegd, maar dat is een andere discussie.



# Pakketaanvraag voor de Slaap Positie Trainer voor de behandeling van positieafhankelijk Obstructief Slaap Apneu Syndroom

Rapport n.a.v. concept-addendum bij standpunt Slaap Positie Training bij de behandeling van  
positieafhankelijk obstructief slaapapneusyndroom dd. 04 Juli 2017

---

Versie 1.0  
21 augustus 2017  
Ingediend door Heap Research B.V. en NightBalance B.V.

## AANLEIDING

---

Op 27 maart 2017 heeft Heap Research B.V. namens NightBalance B.V. een dossier ingediend bij het Zorginstituut om de behandeling met de Slaap Positie Trainer (SPT) voor patiënten met positieafhankelijk obstructief slaapapneusyndroom (POSAS) te toetsen aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Op 5 juli 2017 ontving NightBalance B.V. het concept-addendum van het Zorginstituut (dd 4 juli) met daarin het eerste voorstel voor de beoordeling. Dit concept hebben wij bij NightBalance B.V. met veel interesse gelezen en NightBalance B.V. wil van de gelegenheid gebruik maken om inhoudelijk te reageren op het addendum.

In dit rapport behandelen Heap Research B.V. en NightBalance B.V. een aantal zaken vanuit het concept-addendum waarbij sprake is van onduidelijkheid of onjuistheden en voorzien zij in additionele data die een gedegen afweging voor de stand van de wetenschap en praktijk zullen ondersteunen.

## HISTORIE EN INLEIDING

---

### HISTORIE VAN INDIENINGEN BIJ HET ZORGINSTITUUT

Nadat de initiële aanvraag tot vergoeding was afgewezen in 2013 door gebrek aan klinisch bewijs, werd in 2014 de voorwaardelijke vergoeding afgewezen vanwege te veel lopend onderzoek die resterende vragen zouden beantwoorden. Met 3 nieuwe publicaties en overtuigende therapietrouw en effectiviteitsresultaten besluit Achmea over te gaan tot vergoeding in 2015. De vergoeding van Achmea werd teruggetrokken na een wederom negatief standpunt van het Zorginstituut, dit maal opnieuw refererend naar een nog lopend onderzoek die de laatste vragen zou beantwoorden. In 2017 wordt echter het rapport dat ook dit laatste onderzoek omvat in concept ook negatief beoordeeld vanwege voornamelijk onduidelijkheden over de geïncludeerde patiëntenpopulatie en de klinische effecten die voor deze groep patiënten bestaan. Op basis van de nieuwe studieresultaten weerlegt NightBalance de in de derde concept duiding van de door het Zorginstituut aangevoerde gronden voor afwijzing van de Stand van de Wetenschap en Praktijk van de Sleep Position Trainer. Uit de resultaten van het gepresenteerde onderzoek komt naar voren dat de Sleep Position Trainer wat betreft werkzaamheid, therapievriendelijkheid en levenskwaliteit even goed en zelfs op bijwerkingen beter scoort dan de MRA en daarom onderdeel zou moeten zijn van de Stand van de Wetenschap en Praktijk.

### POSITIETHERAPIE VERDIENT EEN PLAATS IN HET BEHANDELLANDSCHAP VOOR OSAS

#### POSITIETHERAPIE IS EEN BEHANDELOPTIE VOOR OSAS MET:

- Hoge therapietrouw (71,2%-92,7% in > 80.000 nachten) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8)
- Gelijkwaardige effectiviteit als de reeds vergoedde MRA (3) (6) (7)
- Minder invasief dan andere behandelingen (5x minder behandeling gerelateerde klachten dan MRA) (4) (6) (7)
- Goedkoper dan andere behandelingen (jaarlijks €275 voor SPT vergeleken met €398 voor CPAP en €616 voor MRA)
- Ondersteund door patiënten en artsenverenigingen, alsmede 93% van alle Nederlandse ziekenhuizen (8)

### SAMENVATTING BELANGRIJKSTE ARGUMENTEN ZORGINSTITUUT

**1. Patiëntenpopulatie-** Volgens het Zorginstituut heeft slechts 19% van de patiënten in de Benoist studie (7) zowel ademstops als vermoeidheid en/of concentratieproblemen en zou onder de Nederlandse Richtlijn niet behandeld moeten worden.

De geïncludeerde studie populatie voldoet volledig aan de door Zorginstituut gestelde eisen voor deze populatie zoals gedefinieerd in het PICOT. Het Zorginstituut heeft daarnaast nooit eerder aangegeven dat studies onder Nederlandse richtlijnen gedaan moeten worden. Onderzoekers hebben voor de AASM richtlijn gekozen omdat de AASM richtlijn de enige richtlijn is die wereldwijd geaccepteerd wordt en voor wetenschappelijke publicaties is dit belangrijk. Dat gezegd hebbende, is de 19% een analyse van slechts een deel van de door de richtlijn gestelde beoordelingscriteria, namelijk verbaal gemelde klachten. In richtlijnen wordt altijd gebruik gemaakt van een ESS score óf (een combinatie van) verbale klachten, beiden in combinatie met een minimale AHI. Alleen op basis van verbaal gerapporteerde klachten kan dus niet gesteld worden of een populatie voldoet. Een onafhankelijke analyse van een studie monitor van Aurora Medical Support laat dan ook zien, dat alsnog 89% van de geïncludeerde patiënten ook voldoet aan de Nederlandse Richtlijnen. Daarmee is de

bestudeerde populatie dus wel degelijk representatief.

**2. Klinisch relevante uitkomstmaten** - Volgens het Zorginstituut presteren de SPT en MRA behandelingen gelijkwaardig, maar laten beide geen klinisch relevante effecten zien op alle cruciale uitkomstmaten (voor het Zorginstituut gedefinieerd als AHI, ESS, FOSQ en therapietrouw).

Hier is het belangrijk op te merken dat er geen enkele richtlijn is die ESS en FOSQ als cruciale uitkomstmaten beschouwt, enkel als onderzoeksinstrumenten. De ESS correleert namelijk zeer matig aan OSAS en de FOSQ wordt niet eens genoemd in de richtlijnen. In richtlijnen wordt om die reden ook altijd gebruik gemaakt van een ESS score óf (een combinatie van) verbaal gerapporteerde klachten in combinatie met een minimale AHI. Meer conform Nederlandse en internationale richtlijnen moet gekeken worden naar de objectieve effecten voor de internationaal geaccepteerde uitkomstmaten AHI, ODI, nachtelijk percentage rugligging, en therapietrouw. Deze zijn allen volgens de studie resultaten voor zowel SPT als MRA significant en relevant. AHI en ODI dalen significant met klinisch relevante uitkomsten van 47-50% daling, het nachtelijk percentage rugligging daalt significant met klinisch relevante uitkomsten van 10-11% residuele rugligging, en ook de therapietrouw is klinisch relevant met 68,9-100%. Daarnaast zijn de effecten die in de studie gemeten zijn voor AHI, ESS en FOSQ bovendien representatief voor lichte en matige OSAS. Een AHI daling van 47-49% valt binnen de representatieve daling van 33-48%. De ESS daling, alsmede de grootte van de groep met ESS>10 (41%) is representatief voor de doelgroep lichte en matige apneu (28%). Een relevante FOSQ-stijging wordt in de literatuur niet gedefinieerd of verwacht in de geïnccludeerde groep patiënten. De waarden voor alle uitkomstmaten zijn gebruikelijk voor lichte en matige apneu, en lichte en matige apneu moet wel degelijk volgens de Nederlandse en internationale richtlijnen behandeld worden. Overigens laten verschillende SPT-studies met populaties die meer ernstige beginwaarden hebben op ESS en FOSQ ook dalingen zien die representatief zijn voor een meer ernstige patiëntengroep, en daarmee de dalingen die het Zorginstituut waarschijnlijk voor ogen had. De dosis-respons relatie wordt hiermee aangetoond.

**3. Uitval** - Volgens het Zorginstituut is er in beide groepen aanzienlijke mate van uitval. In de SPT-groep was een belangrijke reden volgens het Zorginstituut een gebrek aan werkzaamheid.

*Drop out rates* zijn belangrijke factoren in het bekijken van de resultaten van een studie indien de patiënten die uitvallen andere baseline waarden hebben dan degene die dat niet hebben. Indien dit niet zo is, en de power wordt gehaald, is de studie in principe valide en *unbiased*. De studie power wordt gehaald en er is geen verschil tussen de patiëntgroepen die uitvallen en die doorgaan. Bovendien is er gewerkt met een *Intention to Treat* analyse die uitgaat van de *worst case* voor de patiëntengroep die uitvalt. Verder is het zo, dat de mate van uitval die in deze studie werd gezien representatief is voor algemeen onderzoek binnen OSAS. Daarnaast was er gebrek aan werkzaamheid in slechts 3 en 4 gevallen voor SPT en MRA, op basis waarvan geconcludeerd kan worden dat dit niet de oorzaak van de *drop-outs* is, en dat er hierbij geen verschil is tussen de SPT of de MRA.

# POPULATIE, KLINISCHE RELEVANTIE EN UITVAL

---

## 1. PATIËNTENPOPULATIE

De opmerking die het Zorginstituut maakt in sectie 3.1.4, is dat slechts 19% van de patiënten in de Benoist et al. studie (7) zowel ademstops als vermoeidheid en/of concentratieproblemen heeft. En er wordt gesteld dat binnen deze studie patiënten zijn behandeld die niet volledig lijken te voldoen aan de definitie zoals gehanteerd in de huidige Nederlandse richtlijn.

**1.1 De geïncludeerde studie populatie volledig aan de door Zorginstituut gestelde eisen van het PICOT-** In Sectie 2 wordt genoemd dat de PICOT uit het standpunt uit 2016 in de huidige beoordeling wordt aangehouden. De P voor Patiënten met positie afhankelijke OSAS wordt hier gedefinieerd als een AHI 2x zo hoog in rugligging dan in een andere houding. Het percentage rugligging moet liggen tussen de 10-90%. In sectie 2.3 concludeert het Zorginstituut na grondige bestudering van het dossier zelf dat er 1 recente RCT is bijgevoegd die voldoet aan de eerder vastgestelde PICOT.

**1.2 Het Zorginstituut heeft nooit eerder aangegeven dat studies onder Nederlandse richtlijnen gedaan moeten worden -** In sectie 3.1.4 wordt door het Zorginstituut voor het eerst gesproken over het voldoen aan de Nederlandse richtlijn. In eerdere standpunten uit 2013, 2014 en 2016, alsmede informele communicatie is hier niet eerder over gecommuniceerd. Zie bijlage 1 Samenvatting Communicatie Zorginstituut dossier positietherapie. Integendeel, heeft het zorginstituut zelf in haar standpunten uit 2014 en 2016 gerefereerd naar de toen al lopende studie van Benoist et al (7), daarbij refererend naar de studieomschrijving op clinicaltrials.gov waar inclusiecriteria helder vermeld staan. Hierbij werd genoemd dat deze studie de openstaande vragen zou beantwoorden.

**1.3 Onderzoekers hebben voor de AASM-richtlijn gekozen omdat de AASM-richtlijn de enige richtlijn is die wereldwijd geaccepteerd wordt en voor wetenschappelijke publicaties is dit belangrijk -** De auteurs van de beoordeelde publicatie Benoist et al (7). hebben vanwege het internationale karakter van de publicatie ervoor gekozen de internationale AASM-richtlijn te volgen omdat de AASM-richtlijn de enige richtlijn is die wereldwijd geaccepteerd wordt voor het doen van klinisch onderzoek, alsmede de klinische praktijk in klinieken en ziekenhuizen. Dit vergroot bovendien de kansen op publicatie in een hooggewaardeerd en slaap-gerelateerd wetenschappelijk tijdschrift. Weinig onderzoeken wijken hier om deze reden van af. De onderzoekers zijn om die reden nog steeds van mening dat hier het juiste besluit is genomen.

**1.4 Een onafhankelijke analyse van een studie monitor van Aurora Medical Support laat zien dat alsnog 89% van de geïncludeerde patiënten ook voldoet aan de Nederlandse Richtlijnen -** Volgens het Zorginstituut zou slechts 19% van de patiënten in de Benoist et al. studie (7) zowel ademstops als vermoeidheid en/of concentratieproblemen hebben. De 19% is een analyse van slechts een deel van de door de richtlijn gestelde beoordelingscriteria, namelijk verbaal gemelde klachten. In richtlijnen wordt altijd gebruik gemaakt van een ESS score óf (een combinatie van) verbaal gerapporteerde klachten; beiden in combinatie met een minimale AHI. Alleen op basis van verbale klachten kan dus niet gesteld worden of een populatie voldoet.

Specifiek naar de Nederlandse richtlijn kijkend, stelt deze dat een patiënt een AHI>5 moet hebben plus een ESS>10, óf een AHI>5 plus  $\geq 2$  verbale klachten uit een lijst van 5 symptomen (9). OSAS is een complex syndroom met een veelzijdig klachtenpatroon dat beoordeelt dient

te worden op het geheel aan objectieve waarden alsmede gescoorde symptomen en verbaal gerapporteerde klachten: alle aspecten worden in de diagnose meegenomen.

Een onafhankelijke monitor van Aurora Medical Support heeft de dossiers van de 99 patiënten geïnccludeerd in de Benoist et al. (7) studie opnieuw getoetst aan de Nederlandse richtlijnen en de resultaten hiervan verzameld in datasheets. Het rapport van de monitor met de ingevulde datasheets laten zien dat 100% van de geïnccludeerde patiënten voldoet aan de AASM-criteria, maar 89% daarnaast ook aan de Nederlandse richtlijncriteria (zie onderstaande tabel en bijlage 2 Rapport en Patiënten Datasheets).

| Geïnccludeerd<br>In RCT Benoist et al. 2017 | NL-richtlijn<br>AHI>5 + ESS>10<br>Of<br>AHI>5 ≥2 klachten uit lijst | AASM-richtlijn<br>AHI>5 + ≥1 klachten uit<br>lijst<br>Of<br>AHI>15 |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 99                                          | 88                                                                  | 99                                                                 |
| 100%                                        | 88,9%                                                               | 100%                                                               |

Wanneer men kijkt naar de uitkomsten van de studie, is het analyseren van puur de Nederlandse richtlijn cohort niet van invloed hierop. Een extra analyse laat zien dat wanneer de 11 patiënten die niet voldoen aan de Nederlandse richtlijn uit de patiëntenpopulatie genomen worden, de resultaten hierdoor niet beïnvloed worden (zie onderstaande tabellen). De conclusies van de Benoist et al (7). studie zijn dus van toepassing en representatief voor de Nederlandse populatie en richtlijnen.

Originele cohort AASM PP-analyse (gemiddelde ±SD)

|     | Baseline |          | 3 maanden |         | 12 maanden |         |
|-----|----------|----------|-----------|---------|------------|---------|
|     | MRA      | SPT      | MRA       | SPT     | MRA        | SPT     |
| AHI | 13.2±6.0 | 13.9±5.9 | 8.1±5.9   | 8.7±7.4 | 7.11±5.7   | 7.5±4.7 |
| ESS | 8.1±5.4  | 8.5±5.3  | 6.0±4.6   | 8.1±4.8 | 5.1±3.5    | 7.2±4.6 |

Alternatieve cohort analyse volgens de Nederlandse richtlijn (gemiddelde ±SD)

|     | Baseline |          | 3 maanden |         | 12 maanden |         |
|-----|----------|----------|-----------|---------|------------|---------|
|     | MRA      | SPT      | MRA       | SPT     | MRA        | SPT     |
| AHI | 13,0±5,8 | 13,8±5,8 | 8,5±6,2   | 8,5±7,7 | 7,1±5,6    | 7,7±4,8 |
| ESS | 9,3±5,7  | 8,6±5,2  | 6,2±4,5   | 8,5±4,8 | 5,4±3,6    | 7,2±4,6 |

## 2. KLINISCH RELEVANTE UITKOMSTMATEN

In sectie 3.2 wordt genoemd dat uit de beoordeelde studie geconcludeerd kan worden dat de SPT- en MRA-behandelingen gelijkwaardig presteren. Het Zorginstituut heeft de AHI, ESS, FOSQ en therapietrouw gebruikt als cruciale uitkomstmaten in hun beoordeling en benoemt in sectie 3.1.6 alsmede 3.2 van het concept-addendum dat de ESS en FOSQ echter normaal waren bij de baseline. De veranderingen in deze uitkomstmaten laten om die reden zoals het Zorginstituut zelf verwacht geen klinisch relevante verbetering zien.

**2.1 Er is geen enkele richtlijn die ESS en FOSQ als cruciale uitkomstmaten beschouwt, enkel als onderzoeksinstrumenten** - Volgens de richtlijnen is de AHI een objectieve meting die de diagnose alsmede de ernst van OSAS bevestigt (10) (9). Dit is ook als primaire uitkomstmaat gehanteerd in de publicatie van Benoist et al. (7). Als secundaire uitkomstmaten zijn in deze studie de ODI en nachtelijk percentage rugligging genomen. Ook de ODI is een objectieve meting van het niveau van zuurstofsaturatie, een direct effect van apneus en hypopneus. Er wordt aangenomen dat herhaalde desaturaties een factor zijn die bijdraagt aan het activeren van het sympathische zenuwstelsel, wat resulteert in frequente toename van de systolische bloeddruk die uiteindelijk kan leiden tot hypertensie en hart- en vaatziekten. Door deze factor te meten kunnen artsen degenen die het grootste risico op hart- en vaatziekten hebben als gevolg van hun OSAS identificeren en behandelstrategieën aanpassen (11). Het percentage rugligging is specifiek voor positietherapie en laat de objectieve mate van respons zien op de Sleep Position Trainer. Door deze waarde vast te stellen, kan beoordeeld worden of de therapie voor een patiënt werkt. Als overige uitkomstmaten wordt in de studie gerapporteerd op de therapietrouw, ESS en FOSQ. Therapietrouw is belangrijk want een behandeling is pas effectief wanneer deze daadwerkelijk wordt gebruikt (12). Als laatste zijn de ESS en FOSQ subjectieve metingen die de mate van ernst van enkele klachten kunnen aangeven, maar zij kunnen niet alleenstaand worden gebruikt om te beoordelen of bevestigen dat een patiënt OSAS heeft. In richtlijnen wordt om die reden ook altijd gebruik gemaakt van een ESS score óf (een combinatie van) verbaal genoemde klachten. In deze hoedanigheid en in afwezigheid van andere algemeen geaccepteerde methoden om slaperigheid te beoordelen, hebben Benoist et al. (7) deze vragenlijsten in hun studie opgenomen.

**De ESS correleert namelijk matig aan OSAS** - Een Epworth Sleepiness Score (ESS) alleen is geen voorspeller of de patiënt al dan niet OSAS heeft, volgens de AASM en de Nederlandse nationale richtlijn, zoals het Zorginstituut in het concept-addendum heeft aangegeven. Het obstructief slaapapneusyndroom (OSAS) is een complex en veelzijdig syndroom. De ESS is slechts een enkel aspect voor de beoordeling van de geschiktheid van een patiënt voor therapie en kan als gevolg daarvan niet altijd abnormaal zijn op baseline, noch verbeterd bij follow-up.

- Dit geldt met name voor de patiëntengroep van lichte tot matige patiënten waarvoor men verwacht dat slechts 28% aangeeft slaperig te zijn (13). Belangrijk is om te weten dat sommige personen met een lage ESS-score wél een positief antwoord geven wanneer een andere vraag over slaperigheid gesteld wordt (14). In richtlijnen wordt om die reden ook altijd gebruik gemaakt van een ESS-score óf (een combinatie van) verbaal gerapporteerde klachten.
- Daarnaast is de correlatie van de ESS met fysieke slaperigheid niet consistent. Studies waarin deze correlatie onderzocht werd, tonen geen associatie aan (15) (16), terwijl in anderen een onvolledige relatie is gevonden (17) (18).
- Wanneer de subjectieve ESS gecombineerd wordt met een objectieve test voor slaperigheid, blijkt maar 10% van de populatie in beide testen 'slaperig' te zijn (19).

- Daarnaast heeft slechts ongeveer 40% van de personen met ernstige OSAS een ESS groter dan 10 (een vaak gebruikte drempelwaarde om overmatige slaperigheid aan te geven), wat niet veel hoger is dan de ESS voor lichte OSAS (14).

**De FOSQ is niet eens onderdeel van de richtlijn** - Kwaliteit van het leven, zoals gemeten doormiddel van de FOSQ, maakt geen deel uit van de AASM of Nederlandse OSAS-richtlijn, en wordt in de klinische praktijk niet gebruikt voor de diagnose van OSAS, noch voor het bepalen van de ernst hiervan. Dit is alleen een meetinstrument dat gebruikt wordt voor onderzoek.

In richtlijnen wordt om bovenstaande redenen ook altijd gebruik gemaakt van een ESS score óf (een combinatie van) verbaal gerapporteerde klachten in combinatie met een minimale AHI.

## 2.2 De objectief gemeten effecten voor internationale geaccepteerde uitkomstmaten AHI, ODI, therapietrouw en specifiek voor positietherapie nachtelijk percentage rugligging zijn significant en relevant

|                                     | ZiN-definitie klinisch relevante uitkomst | SPT   |        | MRA   |        |
|-------------------------------------|-------------------------------------------|-------|--------|-------|--------|
|                                     |                                           | 3M    | 12M    | 3M    | 12M    |
| <b>Primaire uitkomstmaten</b>       |                                           |       |        |       |        |
| AHI, % afname (mediaan, PP analyse) | >50%                                      | -47%  | -49,2% | -47%  | -49,2% |
| <b>Secundaire uitkomstmaten</b>     |                                           |       |        |       |        |
| ODI, % afname                       | >25%                                      | -36%  | -56%   | -30%  | -30%   |
| % Rugligging, afname                | <10%                                      | 11%   | 8,6%   | 39%   | 39%    |
| <b>Andere uitkomstmaten</b>         |                                           |       |        |       |        |
| Therapietrouw (ITT analyse)         | >4u per nacht, >5d per week               | NA    | 68,9%  | NA    | 54,5%  |
| Therapietrouw (PP analyse)          | >4u per nacht, >5d per week               | 89,3% | 100%   | 81,3% | 97%    |

### AHI en ODI dalen significant met klinisch relevante uitkomsten van 47-50% daling

In OSAS-onderzoek zijn de objectieve uitkomstmaten, de Apneu Hypopneu Index (AHI) en Oxygen Desaturation Index (ODI) de algemeen aanvaarde primaire uitkomstmaten. Deze als cruciale uitkomstmaten beschouwend, laat de studie van Benoist et al. (7), waarin AHI de primaire uitkomstmaat en ODI secundaire uitkomstmaat was, een duidelijke klinisch significante verbetering in zowel de AHI als de ODI zien.

De vermindering van AHI is klinisch significant en ook nagenoeg klinisch relevant zoals het Zorginstituut deze omschrijft (afname van >50%) met daling van 47% na 3 maanden en ruim 49% na 12 maanden. Naast de daling in AHI is de daling van de ODI in de Benoist et al. (7). studie van 10 naar 5 (-50%) voor de SPT en van 10,4 naar 6,5 (-35%) voor MRA ook klinisch significant, en volgens het Zorginstituut ook relevant (afname van >25%).

### Het nachtelijk percentage rugligging daalt significant met klinisch relevante uitkomsten van 10-11% rugligging

Omdat de SPT voornamelijk zijn werkzaamheid vindt in het voorkomen van rugligging, is het ook van belang te kijken naar het percentage rugligging in combinatie met de AHI in niet-rugligging. De resultaten van de studie laten zien dat het percentage rugligging in de SPT-groep daalt van 43% naar 11% over 3 maanden en verder daalt naar 7% na 12 maanden gebruik



van de SPT. Hiermee zijn deze waarden klinisch significant en relevant zoals het Zorginstituut relevantie omschrijft (10%). De percentages zijn overigens gemeten door de PSG-apparatuur en nemen ook de inslaap- en pauzetijden mee waarin de SPT geen positie-correctie geeft. Omdat de meeste tijd in niet-rugligging wordt doorgebracht (93%) en de AHI in deze posities maar 4.5 bedraagt, is het percentage rugligging een belangrijke uitkomstmaat en is de daling hiervan klinisch relevant. Het verminderen van de slaaptijd in rugligging resulteert in het feit dat de patiënt tijdens de resterende tijd in rugligging niet meer in de slaapfasen terechtkomt waarin het grootste gedeelte van de ademstops voorkomen; daarmee wordt ook de AHI in rugligging omlaag gebracht, zoals ook te zien is in de onderzoeksdata. De AHI in rugligging daalt in de SPT groep na 3 maanden met 53% (7) en na 12 maanden zelfs met 65% (6).

### **Therapietrouw is klinisch relevant met 68,9-100% gebruik**

Verdere onderbouwing van de effectieve behandeling met de SPT wordt gestoeld op de data over terapietrouw. Therapietrouw na 3 maanden behandeling was zeer hoog in beide armen van de Benoist et al. (7) studie zowel in de SPT- als de MRA-arm (89.3 % voor SPT en 81.3% voor MRA). Deze terapietrouw was ook na 12 maanden nog steeds hoog (6): Een mediaan van 100% voor de SPT-groep en 97% in de MRA-groep in de *per protocol* analyse met een gemiddelde van 5,2 uur per nacht in de SPT groep en 5 uur per nacht in de MRA groep. Als er voor de *drop-outs* een compliance van 0 werd gerekend was de compliance in een ITT-analyse nog steeds hoog met 68,9% voor de SPT en 54,5% voor de MRA.

Het is duidelijk dat een hulpmiddel alleen effectief is wanneer het ook daadwerkelijk gebruikt wordt. Voor CPAP wordt aangehouden dat men het hulpmiddel minimaal 50% van de totale slaaptijd (4 uur per nacht) moet gebruiken om een gunstig effect te bereiken (12). Dit wordt voor de studie van Benoist et al. (7) ruim gehaald dus ook de volgens Zorginstituut cruciale uitkomstmaat terapietrouw laat een klinisch relevant gebruik zien.

Hoge terapietrouw is een weerspiegeling van een patiëntvriendelijke en effectieve behandeling. Het is algemeen bekend dat wanneer een OSAS-patiënt geen positief effect op zijn/haar therapie ziet, deze niet gebruikt zal worden. De terapietrouw die in deze studie is gevonden is minimaal vergelijkbaar met die van de CPAP (3,3 uur ) bij zowel 3 en 12 maanden (20) en suggereert dat deze patiënten een positief voordeel hebben van het gebruik van hun apparaat. Studies laten zien dat hoe langer patiënten hun OSAS-therapie gebruiken, hoe meer de symptomatische klachten verminderen (21).

### **2.3 Ook de effecten voor AHI, ESS en FOSQ zijn representatief voor lichte en matige OSAS**

- In sectie 2.4.2 spreekt het Zorginstituut van een plafondeffect voor de hoge baseline score van de FOSQ en een vloereffect door de lage baseline score van de ESS. In sectie 3.1.6 van het concept-addendum wordt herhaald dat de ESS en FOSQ normaal waren bij de baseline en dat veranderingen in deze uitkomstmaten niet een klinisch significante verbetering lieten zien, zoals volgens het Zorginstituut zelf verwacht.

Omdat er een dosis-respons relatie is tussen OSAS en de ernst van de symptomen (13), is het door het mildere karakter van het syndroom moeilijk om een SPT-studie met POSA-patiënten uit te voeren die een klinisch verschil zal laten zien die overeenkomt met een normale OSAS populatie waar het overgrote deel matig en ernstig OSAS heeft; de respons zal altijd in verhouding zijn tot de ernst van de OSAS en klachten op baseline.

### **Een AHI daling van 47-49% valt minimaal binnen de representatieve daling van 33-48% -**

Zoals genoemd is de vermindering van AHI klinisch significant en komt zelfs nagenoeg op het klinisch relevante niveau komt zoals het Zorginstituut deze omschrijft (50%) met daling van 47% na 3 maanden en ruim 49% na 12 maanden. De daling van 50% is echter gewenst voor ernstige slaapapneu, en niet representatief voor lichte en matige slaapapneu. Bij optimaal CPAP gebruik ligt de AHI-daling tussen de 33% en 48% bij matige apneu patiënten (12). Hier

kan dus worden geconcludeerd dat de AHI-daling gezien in de studie van Benoist (7) ruim binnen de verwachte effect range ligt.

**De ESS-daling, alsmede de grootte van de groep met ESS>10 (41%) is representatief voor de doelgroep lichte en matige apneu (28%)** - In sectie 2.4.3.1 stelt het Zorginstituut dat beide behandelingen niet leiden tot een klinisch relevante afname op de ESS. Voor de SPT daalde de ESS van 8.5 met 0.4 en voor de MRA daalde deze van 8.1 met 1.2. Ook wordt er gesteld dat de baselinescores aangeven dat er in deze groep patiënten überhaupt geen sprake van overmatige slaperigheid overdag is (gemiddelde score ESS < 10). Zoals eerder aangegeven hoeft dit niet zo te zijn omdat slaperigheidsklachten vaak bestaan onafhankelijk van de ESS score (zie 2.1). Omdat hier het eerder genoemde bodem effect speelt wordt er in deze doelgroep bovendien ook geen daling verwacht. Dat is ook te zien in andere studies met gelijkwaardige baseline ESS waarden (22) (23). Zoals in 2.1 aangegeven is bij een patiëntengroep van lichte tot matige OSAS de verwachting dat slechts 28% aangeeft slaperig te zijn (13). Daarnaast heeft slechts ongeveer 40% van de personen met ernstige OSAS een ESS groter dan 10 (14). In de studie van Benoist et al. blijkt 38% van de SPT groep een ESS>10 te hebben gehad en 44% van de MRA groep (groepen waren niet gestratificeerd op de ESS score), wat met een gemiddelde van 41% dus representatief is voor de doelgroep (zie bijlage 3 Analyses ESS cohorts).

**Een relevante FOSQ-stijging is niet gedefinieerd of verwacht in de geïncludeerde groep patiënten.** - In sectie 2.4.3.1 zegt Zorginstituut dat beide behandelingen niet leiden tot een klinisch relevante toename van de FOSQ met een toename van 15.2 met 0.3 voor SPT en van 15.5 met 0.5 voor de MRA. Omdat hier het eerder genoemde plafond effect speelt, zou in deze doelgroep ook geen toename verwacht worden. Bovendien refereert het Zorginstituut naar een paper van Strollo (24), dat op zijn beurt refereert naar Weaver (21). Hier wordt geen waarde genoemd voor een klinisch relevante stijging in de FOSQ. Een additionele literatuur review geeft ons ook geen andere definitie op basis van empirische data voor een minimaal klinisch relevant effect voor de FOSQ-30.

**Deze waarden zijn dus gebruikelijk voor lichte en matige apneu, en lichte en matige apneu moet volgens de Nederlandse en internationale richtlijnen wel degelijk behandeld worden** - In sectie 2.4.2 van het concept-addendum geeft het Zorginstituut daarnaast aan zich af te vragen of voor de studie door Benoist et al. 2017 wel de juiste patiënten geselecteerd zijn. Deze vraag is alleen gebaseerd op het klachtenoverzicht en de ESS en FOSQ baseline waardes zoals gepubliceerd in het artikel van Benoist et al. (7).

Zoals te zien is in de beoordeelde studie van Benoist et al. (7) en genoemd door het Zorginstituut, valt het overgrote deel van de geïncludeerde patiënten in de lichte OSAS-categorie. Dit is logisch omdat alleen lichte en matige patiënten toegelaten waren binnen de inclusiecriteria (AHI<30). Dit correspondeert bovendien ook met de empirische data zoals door Mador en collega's (25) heeft gepubliceerd, die laten zien dat ongeveer 56% van de van lichte OSAS populatie positieafhankelijk is, maar ongeveer 19% van de matige populatie en slechts 6% van de ernstige populatie. Daar blijkt uit dat het heel logisch is dat in de studie van Benoist et al. (2017) de meerderheid van de patiënten lichte apneu heeft en het gemiddelde daarmee in hoogste 25% van deze categorie valt. Lichte apneu wordt gedefinieerd als een AHI $\geq$ 5 en <15, matige apneu een AHI $\geq$ 15 en <30. De gemiddelde AHI in deze door Benoist 2017 (7) bestudeerde populatie was 13,2 voor de MRA en 13,9 voor de SPT.

Met de eerdere analyse van typische waarden voor lichte en matige apneu in het achterhoofd, lijkt het erop dat het Zorginstituut zich vooral afvraagt of in het algemeen patiënten met mild tot matige OSAS wel behandeld zouden moeten worden. We willen het Zorginstituut er op wijzen dat er voldoende bewijsmateriaal is om deze patiëntencategorie te behandelen,

dat door verschillende richtlijncommissies wereldwijd is beoordeeld en geaccepteerd. Daarmee valt die vraag buiten de reikwijdte van de huidige beoordeling.

Ondanks dat sommige waardes en uitkomsten niet abnormaal zijn bij patiënten met lichte tot matige OSAS, is er een duidelijke aanwijzing dat een ziekte van deze matige ernst symptomatisch kan zijn, kan leiden tot nadelige gevolgen, behandeld dient te worden en dat deze behandeling tot verbeteringen zal leiden (15) (16) (17) (18) (14) (26) (27) (25). De lichte groep die in de studie is geïncludeerd is, is dan ook wel degelijk de groep die in aanmerking komt voor behandeling van OSAS, ook onder de AASM én Nederlandse OSAS-richtlijn.

Als zodanig laten de resultaten die zijn aangetoond door Benoist et al. (7) zien dat deze relevant zijn voor de patiëntengroep die wordt behandeld onder de huidige richtlijnen. Wij refereren er opnieuw aan dat de vraag of lichte en matige OSAS-patiënten behandeld moeten worden hier niet in overweging kan worden genomen.

**2.4 Verschillende SPT-studies met populaties die andere beginwaarden hebben op ESS en FOSQ laten ook dalingen zien die representatief zijn voor een meer ernstige patiëntengroep, en daarmee de dalingen die het Zorginstituut waarschijnlijk voor ogen had - Hogere ESS beginwaarden in andere SPT-studies laten significante verschillen zien na behandeling. Eerdere studies met de Sleep Position Trainer die wel patiënten met een ESS>10 includeerden, lieten de significante en relevante reducties zien van 12 naar 9 en van 11 naar 7 (1) (2). Relatief lagere FOSQ-beginwaarden in andere SPT-studies laten significante verschillen zien na behandeling. Eerdere studies met de Sleep Position Trainer die wel patiënten met een lagere FOSQ waarde includeerden lieten aanzienlijke verhogingen zien van 84.4 naar 94.8 ( $P<0,001$ ) en van 91 naar 103 ( $p<0,001$ ) (1) (2). De dosis-respons relatie wordt met deze meer ernstige beginwaarden aangetoond.**

### 3. UITVAL

Het Zorginstituut concludeert in sectie 3.1.8 van het concept-addendum dat er na 12 maanden in zowel de SPT- als de MRA-groep een aanzienlijke mate van uitval van patiënten was en dat volgens het Zorginstituut in de SPT-groep een belangrijke reden hiervoor een gebrek aan werkzaamheid was.

**3.1 De studie power wordt gehaald en er is geen verschil tussen de patiëntgroepen die uitvallen en die doorgaan** - *Drop out rates* zijn belangrijke factoren in het bekijken van de resultaten van een studie indien de patiënten die uitvallen andere baseline waarden hebben dan degene die dat niet hebben. Indien dit niet zo is, en de power wordt gehaald, is de studie in principe valide en *unbiased*. Voor de 3 maanden resultaten wordt de power van de studie behaald. Ook is er uitgebreid getest op mogelijke verschillen tussen de groep die het protocol heeft voltooid en de groep die vroegtijdig is uitgevallen. Hieruit bleek dat er géén significante verschillen in de karakteristieken op baseline waren (anders dan in de pakketaanvraag voor positie therapie geconcludeerd). Zoals ook in de pakketaanvraag is gerapporteerd liet de AHI geen significant verschil zien tussen de groepen met een p waarde van 0.089. Vervolgens is er ook sensitive analyse uitgevoerd op de *intention-to-treat* analyses om de robuustheid van de resultaten te testen. Hieruit bleek ongeacht of men een 'worst case'- of 'best case'-scenario op de imputatie van de ontbrekende gegevens toepast, de resultaten constant zijn en er geen verschillen tussen de SPT en MRA optreden tijdens de follow-up over twaalf maanden. 'Worst case' was hierin gedefinieerd als imputatie met het doorvoeren van de laatst gemeten waarde. Voor 'best case' veronderstelde men een afname van 50% voor de ontbrekende waarden. Uiteindelijk wordt in de bijlages van het artikel van De Ruiters et al. (7) gerapporteerd op basis van 'worst case'. Hiermee wordt ieder risico van de *drop outs* maximaal gecompenseerd.

**3.2 De mate van uitval is representatief voor algemeen onderzoek binnen OSAS** - Door de complexe aard van het syndroom (24) moet benadrukt worden dat alle behandelingen voor OSAS in het eerste jaar hoge uitvalpercentages laten zien. Om deze reden is in de powercalculaties dan ook vooraf al rekening gehouden met een *drop out rate* van 36% (6). Veel studies suggereren dat slechts een minderheid van de patiënten die continue positieve luchtdruk (CPAP) voorgeschreven krijgen, de behandeling volgen en de CPAP gebruiken zoals aanbevolen (26). CPAP *drop out rates* binnen studies liggen tussen de 25% na 1 jaar (27) en 23% & 32% na 6 maanden (28), en in de klinische praktijk stoppen zo'n 30% vrijwel direct met hun CPAP en stopt daar bovenop nog eens 15% na een gemiddelde duur van ongeveer 10 maanden (29).

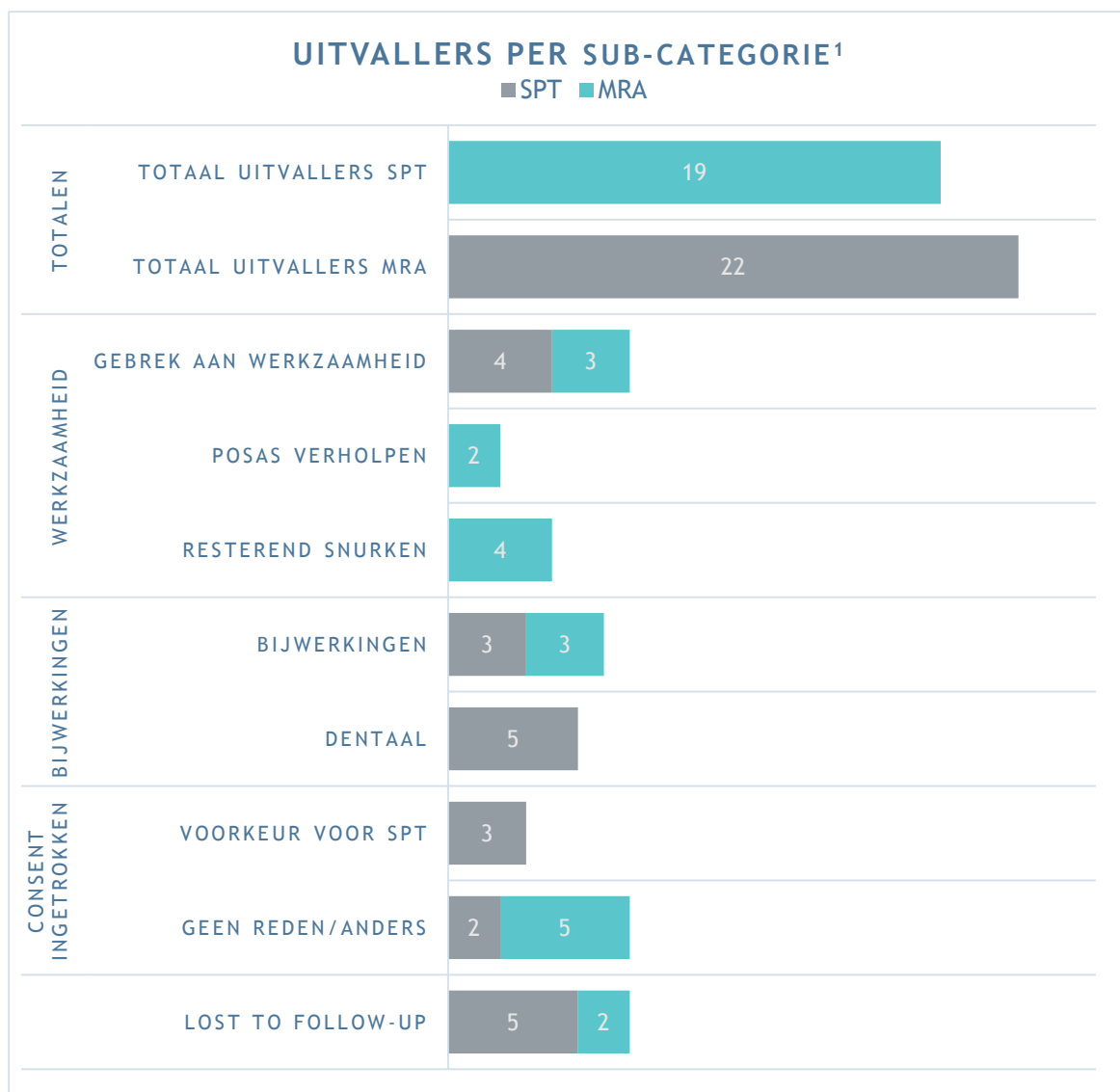
Deze getallen zijn in grote lijnen vergelijkbaar met de uitval die de Benoist et al. studie uit 2017 (7) laat zien, waarbij maar 6% van de SPT-groep na 3 maanden en 30% na 12 maanden uitvalt en in de MRA-groep 29% al na 3 maanden en 43% na 12 maanden uitvalt. Nogmaals moet hier genoemd worden dat dit in de lijn der verwachting lag, en om deze reden is in de powercalculaties dan ook vooraf al rekening gehouden met een *drop out rate* van 36% (6). Hierbij moet bovendien genoemd worden, dat alle studies met de Sleep Position Trainer, *investigator initiated* studies waren die de financiering miste voor goede patiënt opvolging zoals gebruikelijk is in studies die wel door de industrie gesponsord worden. Goede patiënt opvolging correleert direct met *drop out rates* en bovendien ook met therapietrouw (30) (31). Hiermee zijn de resultaten van de Benoist et al. studie (7) veel meer representatief voor de klinische praktijk dan andere gepubliceerde studies.

Deze hoge uitvalpercentages bij OSAS-therapie zijn de voornaamste reden dat er een variëteit aan behandelingsopties voor deze patiëntengroep nodig is. Er is niet één behandeling die voor alle OSAS-patiënten werkt, of die alle OSAS-patiënten kunnen tolereren. Als zodanig is een

beschikbaarheid van een reeks effectieve behandelingen met verschillende werkwijzen en bijwerkingsprofielen gunstig voor de algehele patiëntenzorg.

**3.3 Een gebrek aan werkzaamheid was slechts in 3 en 4 gevallen gerapporteerd voor SPT en MRA** - Het Zorginstituut noemt in de laatste zin van sectie 3.1.8 dat een gebrek aan werkzaamheid een belangrijke reden is voor uitval in de SPT-groep. Er waren echter maar 3 uitvallers in de SPT-groep en 4 in de MRA-groep waarvoor 'gebrek aan werkzaamheid' voor de OSAS klachten werd gemeld. Dit is te zien in figuur 3 in het artikel van De Ruiter et al. (6) en bijlage 4 bij dit document, alsook in de grafiek hieronder die de aan de METC gerapporteerde categorieën opdeelt in de door de patiënten gemelde redenen. Op basis hiervan kan geconcludeerd worden dat de werkzaamheid niet de oorzaak van de *drop outs* is, en dat er in beide groepen een gelijke uitval was vanwege werkzaamheid van het hulpmiddel.

In de analyse van het Zorginstituut wordt genoemd dat ook patiënten die resterend snurken geen werkzaamheid van de SPT ondervonden. De patiënten die 'resterend snurken' als reden noemen om te stoppen is geen gebrek aan werkzaamheid van de behandeling, aangezien de SPT voor de behandeling van de OSAS voorgeschreven was en niet voor de snurklachten. Snurken kan één van de symptomen zijn van OSAS maar het uiteindelijke doel van de behandeling is het verminderen van de ademstops tijdens de slaap en de bijbehorende klachten overdag. Grote prevalentiestudies zoals de Hypnolaus studie laten zien dat snurklachten lang niet altijd gerelateerd zijn aan OSAS met een populatie van 55% van de OSAS populatie die ook snurkt (23). Bovendien is het zo dat apneu wel behandeld kan zijn, maar het snurken niet of slechts deels. In het bijzonder bestaat er geen directe relatie tussen het niveau van OSAS en de subjectieve ernst van snurken. Gegevens over het potentiële klinische nut van positietherapie om snurken te verminderen blijven schaars (32).



<sup>1</sup>Hoofdcategorieën zoals deze geformuleerd zijn, met sub-categorieën die duiden wat de werkelijke reden voor drop out was. Werkzaamheid werd ingedeeld in 'gebrek aan werkzaamheid', wat betekent dat de therapie niet voor haar doeleinde namelijk het verhelpen van OSAS werkte, 'POSAS verholpen', wat betekent dat in dit geval de positietherapie tot gevolg heeft gehad dat patiënten zichzelf hebben aangeleerd niet op de rug te liggen en daarmee geen behandeling meer nodig denken te hebben, en 'resterend snurken', wat betekent dat patiënten (ondanks verholpen POSAS) nog last hadden van snurken.

# BESCHIKBARE STUDIES, GRADE EN FINANCIËLE IMPACT

---

## LOPENDE STUDIES

In het concept-addendum refereert het Zorginstituut (Zorginstituut) in sectie 3.1.9 naar een lopende studie met de titel *'Economic Evaluation of Treatment Modalities for Position Dependent Obstructive Sleep Apnea'*.

Deze studie, geregistreerd onder NCT02553902 en gesubsidieerd door ZonMw, was van oorsprong een gerandomiseerde, multicenter trial over 12 maanden waarin de patiënten gerandomiseerd werden in 1 van de 4 armen: CPAP, MRA, SPT of combinatie SPT+MRA.

Helaas liet de jaarlijkse evaluatie over 2016 zien dat, na een looptijd van 2 jaar, de centra de inclusie van 400 patiënten niet konden behalen binnen de gestelde termijn zoals afgesproken op basis van de subsidieaanvraag. Daarop zijn de subsidieverstrekker en de coördinerend investigator tot een overeenkomst gekomen om de studieopzet te versimpelen en zo de inclusie makkelijker te maken.

De nieuwe opzet van de studie werd een tweearmige gerandomiseerde studie in 200 patiënten waarin CPAP vergeleken wordt met de combinatie SPT+MRA. De ClinicalTrials.gov registratie voor deze studie is daarop aangepast. Als gevolg van deze aanpassing achten wij deze studie en zijn uitkomsten niet (meer) relevant als onderdeel van het positie therapie dossier dat ter beoordeling bij het Zorginstituut ligt.

## LANGETERMIJN DATA

Het manuscript van het artikel *'Durability of treatment effects of the Sleep Position Trainer versus oral appliance therapy in positional OSAS: 12-month follow-up of a randomized controlled trial'* is momenteel in de reviewfase en acceptatie voor publicatie wordt op korte termijn verwacht. In deze publicatie wordt de duurzaamheid van de effecten van de Slaap Positie Trainer op lange termijn (12 maanden) besproken. De data van deze studie zijn al eerder aan het Zorginstituut ter beschikking gesteld en zijn daarom ook in dit rapport aangehaald.

## GRADE-BEOORDELING

In Bijlage 4 van het concept-addendum beschrijft het Zorginstituut de uitkomsten van de GRADE-methode in een tabel. Bij de onderstaand genoemde opmerkingen moeten een aantal kanttekeningen geplaatst worden die de GRADE beïnvloeden:

- Voetnoot 1 en 10: de rationale achter de scores voor ESS en FOSQ op baseline zijn eerder in dit document al uitvoerig besproken en geen reden om de *'indirectness'* naar beneden af te stellen. Dat de ESS en FOSQ al een 'normale' waarde op baseline hebben, is niet afwijkend voor de lichte en matige OSAS populatie waar de studiepatiënten onder vallen. Zie hiervoor hoofdstuk 2 van dit document.
- Voetnoot 5 en 9: er wordt hier gesproken over 'selectieve uitval', maar de uitval van de patiënten was niet selectief (de auteurs hadden geen invloed op de uitval van patiënten en de patiënten zijn over beide groepen uitgevallen). Er waren anders dan gerapporteerd géén significante verschillen in de karakteristieken op baseline tussen de groepen die de studie heeft volbracht en de *drop outs*. Bovendien zijn er wel ITT-analyses uitgevoerd, deze gaan uit van de worst case.
- Voetnoot 6: de vragenlijsten zijn bij follow-up door een kleiner aantal patiënten ingevuld dan op baseline door het natuurlijke verloop van uitval. Omdat de powercalculatie echter is uitgevoerd voor de primaire uitkomstmaat, de AHI, is er geen minimaal aantal gesteld voor de ESS en kan niet geconcludeerd worden dat de behaalde aantallen te laag zouden zijn.

- Voetnoot 11 ('klein aantal patiënten'): de 36 patiënten zoals berekend in de powercalculatie zijn behaald en daarom geen reden voor het naar beneden afstellen van de onnauwkeurigheid zoals het Zorginstituut zelf ook beschrijft in voetnoot 2.
- In de 'risk of bias' analyses in sectie 2.4.3.1 wordt de studie op de volgende punten door het Zorginstituut negatief gescoord:
  - *'Blinding of participants and personnel'*: Het blinderen voor de procedure is bij deze behandelingen onmogelijk; wel is er door de onderzoekers zoveel mogelijk aan gedaan om de beoordelaars te blinderen zoals het Zorginstituut ook concludeert in sectie 2.4.2.
  - *'Blinding of outcome assessment subjective outcome'*: De vragenlijsten zijn op de gebruikelijke manier afgenomen; niemand anders dan de patiënt zelf kan deze vragen beantwoorden en blinderen is hier dus onmogelijk.
  - *'Incomplete outcome data (attrition bias)'*: de baseline karakteristieken van de *drop-outs* in de beoordeelde studie zijn dezelfde als die van de patiënten die de studie volbrachten (zoals ook omschreven in sectie 3.1 van dit rapport), er is hier dus geen sprake van *attrition bias*.
  - *'Other bias'*: er worden in de tekst nergens andere punten van bias toegelicht dus het is onmogelijk te traceren waar deze *'other bias'* op doelt, daarnaast wordt er in de voetnoten van de GRADE tabel gesproken over het missen van ITT analyses terwijl deze wel degelijk voorhanden zijn.

## FINANCIËLE IMPACT

Zoals het Zorginstituut al constateert in het rapport 'Systematische analyse ziekten van het ademhalingsstelsel' in het kader van Zinnige Zorg dd. 12 december 2016, zijn het zorggebruik en de kosten van OSAS de laatste jaren toegenomen en zal deze stijging naar verwachting de komende jaren doorzetten. We willen graag benadrukken dat naast een effectieve oplossing, behandeling met de SPT ook lagere kosten met zich mee brengt dan de op dit moment vergoede behandelingen CPAP en MRA en daarmee een gunstige financiële impact heeft op het Nederlandse zorgstelsel.

Een budget impact analyse voor de financiële impact op de Nederlandse zorgkosten, is samen met dit rapport aan het Zorginstituut voorgelegd. Deze analyse, uitgevoerd door NightBalance samen met relevante stakeholders in de OSAS zorg, laat een model zien voor de zorgkosten in de huidige situatie (zonder SPT) en in de situatie waarin de SPT vergoed wordt (over een periode van 5 jaar).

Het model houdt rekening met de volgende typen OSAS patiënten:

- Nieuw gediagnosticeerde OSAS patiënten
- Patiënten die in het eerste jaar na diagnose van de een naar de andere therapie overstappen (*incident switchers*)
- Patiënten die momenteel (>1jaar) behandeld worden met CPAP of MRA en na introductie van de SPT op een behandeling met SPT overstappen (*prevalent switchers*)

De resultaten van het model laten zien dat een significant aantal OSAS-patiënten in het verwachte scenario naar de SPT zullen overstappen en dat ze gedurende een periode van 5 jaar aanzienlijke en consequente jaarlijkse kostenbesparingen voor het Nederlandse zorgstelsel zullen opleveren. Dit komt grotendeels door de lagere opstart- en overstapkosten voor de SPT in vergelijking met andere behandelingen.

Daarnaast gaat het Zorginstituut volgens voorgenoemd rapport ervan uit dat behandelingen worden ingezet vanuit het *'stepped care'* principe: starten met de minst invasieve effectieve behandeling en pas als deze onvoldoende resultaat oplevert overstappen naar complexere of zwaardere interventies. Ook binnen deze visie van het Zorginstituut past de SPT naadloos; een behandeling met de SPT is laagdrempelig, niet invasief, goedkoop en reversibel: wanneer



de SPT onverhoopt niet blijkt te werken, kan deze geretourneerd worden en weer ingezet voor een volgende patiënt zonder hoge kosten te maken. Dit geldt niet voor een MRA, een MRA die niet werkt of niet goed wordt verdragen kan niet worden geretourneerd worden en aan een andere patiënt ten beschikking worden gesteld.

## CONCLUSIE

---

### CONCLUSIE

Zoals het Zorginstituut in sectie 2.2 van het concept-addendum aangeeft, was het doel van de beoordeling aantonen dat een behandeling met Sleep Position Trainer een tenminste gelijkwaardig effect heeft als een gebruikelijke behandeling (MRA).

We willen het Zorginstituut eraan herinneren dat het doel, zoals oorspronkelijk gedefinieerd (een vergelijkbaar resultaat t.o.v. MRA) behaald is: de data zoals gepubliceerd door Benoist et al. (2017) tonen aan dat een behandeling met de Sleep Position Trainer minimaal eenzelfde klinisch effect heeft als een behandeling met MRA op alle gestelde belangrijke uitkomstmaten.

|                                 | 3 maanden |       | 12 maanden |        |
|---------------------------------|-----------|-------|------------|--------|
|                                 | SPT       | MRA   | SPT        | MRA    |
| <b>Primaire uitkomstmaten</b>   |           |       |            |        |
| AHI, % afname                   | -47%      | -47%  | -49,2%     | -49,2% |
| <b>Secundaire uitkomstmaten</b> |           |       |            |        |
| ODI, % afname                   | -36%      | -30%  | -56%       | -30%   |
| % Rugligging                    | 11%       | 39%   | 8,6%       | 39%    |
| <b>Andere uitkomstmaten</b>     |           |       |            |        |
| Therapietrouw                   | 89,3%     | 81,3% | 68,9%      | 54,5%  |
| FOSQ, toename                   | 0,3       | -0,5  | 0          | 0      |
| ESS, afname                     | -0,4      | -1,2  | -2         | -1     |

Op basis van de studieresultaten van studies van Benoist (7) en de Ruijter (6), weerlegt NightBalance de in de derde concept duiding van het Zorginstituut aangevoerde gronden voor afwijzing van de Stand van de Wetenschap en Praktijk van de Sleep Position Trainer. Uit de resultaten van het thans gepresenteerde onderzoek komt naar voren dat de Sleep Position Trainer wat betreft werkzaamheid, therapievriendelijkheid en levenskwaliteit even goed en zelfs op bijwerkingen beter scoort dan de MRA. De behandelkosten met de Sleep Position Trainer liggen ongeveer 40% lager dan de MRA.

Omdat de MRA al sinds 2010 tot het verzekerde pakket behoort en standaard wordt vergoed door zorgverzekeraars in Nederland, dient het Zorginstituut nu zo snel mogelijk ook de Sleep Position Trainer van het predicaat "conform Stand van de Wetenschap en Praktijk" te voorzien en tot de verzekerde zorg toe te laten.

## REFERENTIES

---

1. van Maanen, J.P. *Long-term effectiveness and compliance of positional therapy with the sleep position trainer in the treatment of positional obstructive sleep apnea syndrome*. Amsterdam : Sleep, 2014. pp. 1209-1245. Vol. 37(7).
2. *The Sleep Position Trainer: a new treatment for positional obstructive sleep apnea syndrome*. van Maanen, J.P. Amsterdam : Sleep and Breathing, 2013, Vol. 17(2), pp. 171-779.
3. Dieltjens, M. *A promising concept of combination therapy for positional obstructive sleep apnea*. Antwerpen : Sleep & Breathing, 2015. pp. 637-644. Vol. 19.
4. Eijsvogel, M.M. *Sleep position trainer versus tennis ball technique in positional obstructive sleep apnea syndrome*. Enschede : Journal of Clinical Sleep Medicine, 2015. pp. 139-147. Vol. 11(2).
5. *A Sleep Position Trainer for Positional Sleep Apnoea: A Randomized, Controlled Trial*. Laub RR, Tønnesen P, Jennum PJ. Glostrup, Denmark : J Sleep Res, Mar 31, 2017, Vol. Ahead of print.
6. *Durability of treatment effects of the Sleep Position Trainer versus oral appliance therapy in positional OSA: 12-month follow-up of a randomized controlled trial*. de Ruiter M, Benoist L, de Vries N, de Lange J. 2017, Sleep and Breathing, Vol. submitted for publication.
7. *A randomized controlled trial of positional therapy versus oral appliance therapy for position dependent sleep apnea*. Benoist L, de Ruiter M, de Vries N, de Lange J. 2017, Sleep Medicine, Vol. 34, pp. 109-117.
8. TNS Nipo. *Dagnose en Behandeling van Apneu in Slaapklinieken 2016*. Apneu Magazine. Extra editie, November 2016.
9. *Dutch national guidelines for diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults*. Rammelink HL., Hoeke A. 4, s.l. : Ned. Tijdschr Tandheelk, Apr 2010, Vol. 117, pp. 227-231.
10. *Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults*. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD. 3, s.l. : J Clin Sleep Med., Jun 15, 2009, Vol. 5, pp. 263-276.
11. Jean-Louis G. et al. 4, s.l. : *Minerva Pneumol.*, December 2009, *Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: evidence and underlying mechanisms*, Vol. 48, pp. 277-293.
12. *Reliable Calculation of the Efficacy of Non-Surgical and Surgical Treatment of Obstructive Sleep Apnea Revisited*. Ravesloot M.J.L., de Vries N. 1, 2011, Sleep, Vol. 34, pp. 105-110.
13. *Relation of sleepiness to respiratory disturbance index. The Sleep Heart Health Study*. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, et al. 2, 1999, Am J Respir Crit Care Med, Vol. 159, pp. 502-507.

14. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. **Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, Gottlieb DJ, Nieto FJ.** 2005, *Sleep*, Vol. 28, pp. 472-477.
15. Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome. **Fong SY, Ho CK, Wing YK.** 2005, *J Psychosom Res.*, Vol. 58, pp. 55-60.
16. Association between the Epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency test in a clinical population. **Benbadis SR, Mascha E, Perry MC, Wolgamuth BR, Smolley LA, Dinner DS.** 1999, *Ann Intern Med.*, Vol. 130, pp. 289-292.
17. Correlating subjective and objective sleepiness: revisiting the association using survival analysis. **Aurora RN, Caffo B, Crainiceanu C, Punjabi NM.** 2011, *Sleep*, Vol. 34, pp. 1707-1714.
18. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. **Johns, MW.** 1994, *Sleep*, Vol. 17, pp. 703-710.
19. Efficacy of Positive Airway Pressure and Oral Appliance in Mild to Moderate Obstructive Sleep. **Barnes Maree, R. Douglas McEvoy, Siobhan Banks, Natalie Tarquinio, Christopher G. Murray, Norman Vowles, and Robert J. Pierce.** s.l. : *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, Vol. 170, pp. 656-664.
20. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. **McEvoy, et al.** 10, 2016, *N Engl J Med.*, Vol. 375, pp. 919-931.
21. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. **Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, et al.** s.l. : *Sleep*, 2007, Vol. 30, pp. 711-719.
22. Health Outcomes of Continuous Positive Airway Pressure versus Oral Appliance Treatment for Obstructive Sleep Apnea. **Phillips C.L., Grunstein R.R., Darendeliler M.A., Mihailidou A.S., Srinivasan V.K., Yee B.J., Marks G.B., Cistulli P.A.** 8, apr 2013, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol. 187, pp. 879-887.
23. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. **Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J.** 4, s.l. : *Lancet Respir Med.*, Apr 2015, Vol. 3, pp. 310-318.
24. Obstructive Sleep Apnea. **Strollo P.J., Rogers R.M.** 2, s.l. : *New England Journal of Medicine*, Jan. 11, 1996, Vol. 334, pp. 99-104.
25. Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. **Mador MJ, Kufel TJ, Magalang UJ, Rajesh SK, Watwe V, Grant BJ.** 4, 2005, *Chest*, Vol. 128, pp. 2130-2137.
26. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. **Kribbs NB, Pack AI, Kline LR.** 1993, *Am Rev Respir Dis*, Vol. 147, pp. 887-895.
27. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. **McArdle N, Devereux G, Heidarnejad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ.** 1999, *Am J Respir Crit Care Med.*, Vol. 159, pp. 1108-1114.

28. *Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study.* **Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH, Quan SF, Walsh JK, Gottlieb DJ, Simon RD Jr, Guilleminault C, White DP, Goodwin JL, Schweitzer PK, Leary EB, Hyde PR, Hirshkowitz M, Green S, McEvoy LK, Chan C, Gevins A, Kay GG, Bloch DA, Crabtree T, Dement WC.** 12, s.l. : *Sleep*, Dec 1, 2012, Vol. 35, pp. 1593-1602.
29. *Long-term compliance with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea.* **Wolkove Norman, Baltzan M, Kamel H, Dabrusin R, Palayew R.** 7, s.l. : *Can respir J*, Oct 2008, Vol. 15, pp. 365-369.
30. *The importance of clinical monitoring for compliance with Continuous Positive Airway Pressure.* **Pelosi Lucas B, et al.** 4, s.l. : *Braz. j. otorhinolaryngol.*, July/Aug. 2017, Vol. 83.
31. *Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome?* **Hoy CJ, Vennelle M, Kingshott RN, Engleman HM, Douglas NJ.** 4, s.l. : *Am J Respir Crit Care Med.*, Apr 1999, Vol. 159, pp. 1096-1100.
32. *Treatment of snoring with positional therapy in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome.* **Wen-Chyuan Chen, Li-Ang Lee, Ning-Hung Chen, Tuan-Jen Fang, Chung-Guei Huang, Wen-Nuan Cheng, Hsueh-Yu Lia.** 2015, Vol. 5, p. 18188.
33. *Objective measurement of compliance during oral appliance therapy for sleep-disordered breathing.* **Vanderveken O.M., Dieltjens M., Wouters K., De Backer W. A., Van de Heyning P.H., Braem M. J.** 2013, *Thorax*, Vol. 68, pp. 91-96.

## BIJLAGE 1

---

### SAMENVATTING COMMUNICATIE ZORGINSTITUUT DOSSIER POSITIETHERAPIE.

*Deze samenvatting inclusief bijlagen zijn in een separate map meegeleverd bij dit rapport en te downloaden via:*

*[https://nightbalance.egnyte.com/fl/FsPWYRV475/2017820\\_Bijlagen\\_voor\\_ZIN\\_Reactie\\_](https://nightbalance.egnyte.com/fl/FsPWYRV475/2017820_Bijlagen_voor_ZIN_Reactie_)*

## BIJLAGE 2

### RAPPORT EN PATIËNTEN DATASHEETS

---

#### Rapport POSAS SPT vs. MRA studie Inclusiecriteria conform NL & US Richtlijn OSAS

In 2013 is in het Academisch Medisch Centrum en het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis West te Amsterdam een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek gestart naar de effectiviteit van de Sleep Position Trainer (SPT) van NightBalance B.V. voor positieafhankelijke OSAS patiënten, in vergelijking met het Mandibulair RespositieApparaat (MRA). Inmiddels is dit onderzoek afgerond en zijn de eerste resultaten gepubliceerd in een wetenschappelijk tijdschrift.

Voor dit onderzoek zijn patiënten gerekruteerd met een duidelijk positieafhankelijk profiel, naargelang de destijds gangbare Cartwright-criteria (een apneuhypopneu-index (AHI) tijdens rugligging tweemaal hoger dan in niet-rugligging). Tijdens het schrijven van het onderzoeksprotocol hebben de onderzoekers uit beide expertisecentra de onderzoekspopulatie zo gedefinieerd dat deze internationaal relevant is en de huidige klinische praktijk op een juiste manier weerspiegelt. Hierbij zijn verscheidende internationale richtlijnen in acht genomen, waaronder de Nederlandse en Amerikaanse klinische richtlijn voor de behandeling van OSAS. De auteurs hebben vanwege het internationale karakter van de studie en beoogde publicatie ervoor gekozen de internationale AASM-richtlijn te volgen omdat de AASM-richtlijn de enige richtlijn is die wereldwijd geaccepteerd is voor het doen van klinisch onderzoek, alsmede de klinische praktijk in klinieken en ziekenhuizen. Dit vergroot bovendien de kansen op publicatie in een hooggewaardeerd slaap tijdschrift. Weinig onderzoeken wijken hier om deze reden van af. De onderzoekers zijn om die reden nog steeds van mening dat hier het juiste besluit is genomen.

OSAS wordt in de Nederlandse richtlijn gedefinieerd als een aandoening met klachten van overmatige slaperigheid overdag. Binnen de definitie dient de patiënt minimaal een AHI van 5 of hoger te hebben en symptomatisch te zijn. Symptomatische kenmerken worden hierbij omschreven als een Epworth Sleepiness Index (ESS) van boven de tien dan wel twee of meerdere gespecificeerde klachten. De Amerikaanse richtlijn, zoals opgesteld door de American Academy of Sleep Medicine, definieert OSAS als een aandoening waarbij de patiënt een AHI van hoger dan 5 heeft met een bijkomende klacht of een AHI van boven de 15. Voor het studie hebben de onderzoekers daarom destijds gekozen voor een holistische kijk op OSAS als symptomencomplex en een definitie gehanteerd voor OSAS die uitgaat van een AHI van 5 of hoger in combinatie met meerdere veelvoorkomende klachten. Met deze keuze worden zoveel als mogelijk recht gedaan aan opvattingen binnen de medische wetenschap en de internationale klinische praktijk (richtlijnen). In de medische wetenschap wordt de AASM richtlijn gezien als de internationale standaard en daarom wordt deze toegepast in vrijwel al het onderzoek dat wordt gepubliceerd.

Onlangs is een 'post-hoc'-analyse uitgevoerd door een onafhankelijke studie monitor van Aurora Medical Support, waarbij is gekeken in welke mate de geïncludeerde patiëntengroep in deze studie voldoet aan enkele individuele nationale klinische richtlijnen, waaronder de Nederlandse en de Amerikaanse. Laatstgenoemden waren, zoals ook eerder omschreven, gebruikt als inspiratie voor het definiëren van de meest relevante patiëntenpopulatie. Uit deze analyse blijkt dat 88 van de 99 (88,9%) patiënten direct voldeden aan de Nederlandse criteria doordat een ESS-score van boven 10 werd geconstateerd of zij 2 van de 5 gespecificeerde klachten rapporteerden. Van de 11 die niet voldeden, noemden 10 patiënten (10,1%) een veelvoud aan veelvoorkomende klachten, waarvan er enkel 1 werd gespecificeerd in de Nederlandse richtlijn. Ook waren er 3 van deze 11 patiënten met een AHI>15, al dan

niet met symptomen waarvan slechts 1 werd gespecificeerd in de Nederlandse richtlijn (3,0%). Alle patiënten (100%) voldeden aan de Amerikaanse richtlijn voor de definitie van OSAS met bijhorende symptomatische kenmerken. Een gedetailleerde weergave van de relevante inclusiedata per patiënt is toegevoegd als bijlage, waarbij deze zowel aan de Nederlandse als Amerikaanse richtlijn worden getoetst.

| Geïnccludeerd<br>In RCT Benoist et al. 2017 | NL-richtlijn<br>AHI>5 + ESS>10<br>Of<br>AHI>5 ≥2 klachten uit lijst | AASM-richtlijn<br>AHI>5 + ≥1 klachten uit<br>lijst<br>Of<br>AHI>15 |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 99                                          | 88                                                                  | 99                                                                 |
| 100%                                        | 88,9%                                                               | 100%                                                               |

*De afzonderlijke, geanonimiseerde patiënten data-sheets zijn in een separate map meegeleverd bij dit rapport en te downloaden via:*

*[https://nightbalance.egnyte.com/fl/FsPWYRV475/2017820\\_Bijlagen\\_voor\\_ZIN\\_Reactie\\_](https://nightbalance.egnyte.com/fl/FsPWYRV475/2017820_Bijlagen_voor_ZIN_Reactie_)*



## BIJLAGE 3

---

### ANALYSES ESS COHORTS

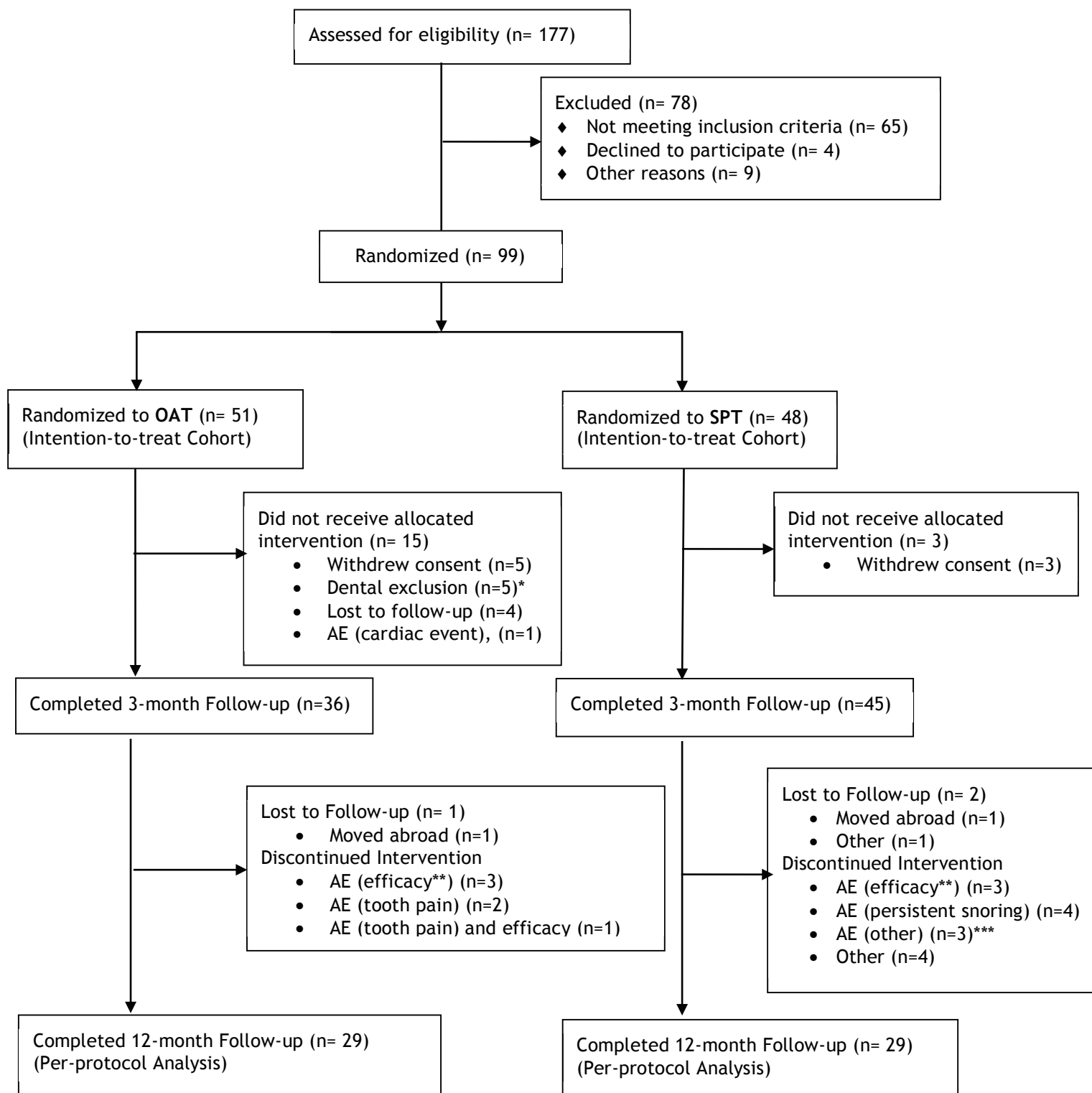
% Patiënten met ESS  $\geq$ 10 en ESS <10 op baseline

|        | N  | % ESS < 10  | % ESS $\geq$ 10 |
|--------|----|-------------|-----------------|
| SPT    | 42 | 62% (26/42) | 38% (16/42)     |
| MRA    | 45 | 56% (25/45) | 44% (20/45)     |
| Totaal | 87 | 59% (51/87) | 41% (36/87)     |

# BIJLAGE 4

## DROP-OUT FLOWCHART

Figuur 3 (6)



## AHI decrease analysis

The table below (Table 1) was presented in section 2.2 of the report to ZiN on 21Aug17:

|                                        | Zin Defined Clinically Relevant Difference | SPT   |        | OAT   |        |
|----------------------------------------|--------------------------------------------|-------|--------|-------|--------|
|                                        |                                            | 3M    | 12M    | 3M    | 12M    |
| <b>Primary outcomes</b>                |                                            |       |        |       |        |
| AHI, % decrease (median, pp analysis)  | >50%                                       | -47%  | -49,2% | -47%  | -49,2% |
| <b>Secondary outcomes</b>              |                                            |       |        |       |        |
| ODI, % decrease                        | >25%                                       | -36%  | -56%   | -30%  | -30%   |
| Supine time at follow-up               | <10%                                       | 11%   | 8,6%   | 39%   | 39%    |
| <b>Other outcomes</b>                  |                                            |       |        |       |        |
| Compliance at follow-up (ITT analysis) | >4h per night, >5d per week                | NA    | 68,9%  | NA    | 54,5%  |
| Compliance at follow-up (pp analysis)  | >4h per night, >5d per week                | 89,3% | 100%   | 81,3% | 97%    |

### Average decrease of *per protocol* population

Table 1

#### Calculations:

The calculations of the decrease in the variable presented in the above table were performed using *per protocol* median values from table 2 of the 3-month manuscript (Benoist et al. 2017) and table 2 of the 12-month draft manuscript (de Ruiter et al. dd.19Jan17). As such, these AHI values represent the median group changes at 3 and 12 months. The median is not affected by outliers and thereby gives a better measure of central tendency of a sample population than the mean.

#### Benoist et al, 3 month data

Overall median AHI for SPT group was 12,7 at baseline, which decreased to 6,8 at 3 months: representing a median decrease of 47%

Overall AHI for OAT group was 12,9 at baseline, which decreased to 6,9 at 3 months: representing a decrease of 47%

#### De Ruiter et al, 12 month data

Overall median AHI for SPT group was 13,2 at baseline, which decreased to 6,5 at 12months: representing a median decrease of 51%

*(by mistake the AHI drop for the SPT group was entered as 49% of 51%, we would like to acknowledge and correct this error)*

Overall median AHI for SPT group was 13,4 at baseline, which decreased to 6,8 at 12 months: representing a median decrease of 49%

However, the tables in section 1.4 of the report to ZiN (Table 2 & 3 below), NightBalance displayed the AHI of the cohorts at the 3 and 12 month time points as mean values, not median. Accordingly, these data did not allow ZIN to verify the percentage changes we presented in table 1.

Originele cohort AASM PP-analyse (gemiddelde  $\pm$ SD)

|     | Baseline       |                | 3 maanden     |               | 12 maanden     |               |
|-----|----------------|----------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
|     | MRA            | SPT            | MRA           | SPT           | MRA            | SPT           |
| AHI | 13.2 $\pm$ 6.0 | 13.9 $\pm$ 5.9 | 8.1 $\pm$ 5.9 | 8.7 $\pm$ 7.4 | 7.11 $\pm$ 5.7 | 7.5 $\pm$ 4.7 |
| ESS | 8.1 $\pm$ 5.4  | 8.5 $\pm$ 5.3  | 6.0 $\pm$ 4.6 | 8.1 $\pm$ 4.8 | 5.1 $\pm$ 3.5  | 7.2 $\pm$ 4.6 |

Alternatieve cohort analyse volgens de Nederlandse richtlijn (gemiddelde  $\pm$ SD)

|     | Baseline       |                | 3 maanden     |               | 12 maanden    |               |
|-----|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|     | MRA            | SPT            | MRA           | SPT           | MRA           | SPT           |
| AHI | 13,0 $\pm$ 5,8 | 13,8 $\pm$ 5,8 | 8,5 $\pm$ 6,2 | 8,5 $\pm$ 7,7 | 7,1 $\pm$ 5,6 | 7,7 $\pm$ 4,8 |
| ESS | 9,3 $\pm$ 5,7  | 8,6 $\pm$ 5,2  | 6,2 $\pm$ 4,5 | 8,5 $\pm$ 4,8 | 5,4 $\pm$ 3,6 | 7,2 $\pm$ 4,6 |

Table 2 & Table 3

Zorginstituut  
t.a.v. Mevrouw I.B. de Groot

Heemstede, 27 september 2017

Beste Ingrid,

Graag maakt de ApneuVereniging gebruik van het aanbod om een reactie te formuleren op het concept-addendum op het standpunt 'Slaappositie training bij de behandeling van positieafhankelijke obstructief slaapapneu syndroom'.

Onze bezwaren richten zich op 3 onderdelen:

- De keuze van de onderzoeksliteratuur;
- de definitie van cruciale en belangrijke uitkomstmaten in de Picot;
- de twijfel aan de juiste keuze van de doelgroep.

#### *De keuze van de onderzoeksliteratuur*

In de vergadering waarin de Picot werd vastgesteld, waarbij ook de ApneuVereniging aanwezig was, werd -ook door ons- gesteld dat het bij de positietrainer om een ander concept ging, namelijk training in plaats van de gebruikelijke positietherapieën, die gebaseerd zijn op verandering. Wat wij niet konden vermoeden, dat daarmee *alle eerdere* onderzoeken zoals deze in de 90-er jaren en begin deze eeuw zijn uitgevoerd naar positietherapieën terzijde geschoven werden. In deze onderzoeken wordt duidelijk dat positietherapie (indien door de patiënt goed toegepast) zeer positieve effecten heeft op allerlei uitkomstmaten. Door het schrappen van deze literatuur komt alle bewijslast t.a.v. uitkomstmaten bij het onderzoek naar de SPT te liggen. Het maakte op ons de indruk dat -vergeef me de metafoor- iemand die zijn remsysteem komt voorleggen aan de rijksdienst voor het wegverkeer nog moet bewijzen dat een rem nuttig en nodig is. Naar ons idee was het, gezien de uitgebreide eerdere onderzoeksliteratuur, voor de SPT voldoende om aan te tonen dat deze er in slaagt om zonder grote bijwerkingen rugligging te voorkomen. Dat eerder onderzoek naar de effectiviteit van positietherapie, gemeten in uitkomstmaten, nu niet in de overwegingen betrokken wordt achten wij dan ook niet terecht.

#### *De definitie van cruciale en belangrijke uitkomstmaten in de Picot*

Onbekend met de reikwijdte van uw definities van 'cruciale' en 'belangrijke' uitkomstmaten, verbaast het ons achteraf dat klachten en symptomen onder cruciale uitkomstmaten geschaard worden. Alleen al op methodologische gronden is dit aanvechtbaar. Alleen AHI en ODI zijn onomstotelijk tot cijfers achter de komma objectief fysiek meetbaar, daarvoor zijn ook afkappunten evidence based vastgelegd en kunnen daarom tot cruciale uitkomstmaat bestempeld worden. De overige klachten en symptomen worden niet voor niets aangeduid als syndroom. Zij hoeven niet altijd allemaal voor te komen. Aantal en mate waarin zij voor moeten komen, is onderwerp van wetenschappelijk debat. Harde meetmethoden zijn niet beschikbaar. Het gaat om subjectieve ervaringen van de patiënt die self-reported worden aangegeven en waarvoor op zijn best ordinale schalen beschikbaar zijn. Lineaire verbanden zijn moeizaam te leggen. De correlatie met AHI en ODI is beperkt. Zij worden in

de praktijk van diagnose en behandeling indicatief gebruikt. Het zijn op zijn best ‘belangrijke’ uitkomstmaten maar kunnen uit hun aard geen aanspraak maken op de classificatie ‘cruciaal’.

*Twijfel aan de juiste keuze van de doelgroep*

Het verbaast de ApneuVereniging geenszins dat patiënten met licht en matig apneu ex-ante weinig klachten rapporteren. Patiënten lopen jarenlang met onbestemde symptomen rond voor zij het slaapcentrum bezoeken. (Of er door hun partner “heen gesleept” worden.) Er is gedurende die tijd sprake van verdringing, cognitieve dissonantie, attributie, omkering en schaamte. Iemand die voorafgaand aan de diagnose zijn klachten ontkent of bagatelliseert, kan vooraf geen betrouwbaar beeld geven van zijn klachten.

Voor een nadere uitwerking van deze punten verwijs ik graag naar ons onderzoek De keten in beeld, september 2017. De voorbeschouwing draagt de titel: OSA of OSAS, het slipgevaar van de S bij de Symptomen van het Syndroom. En daarmee is de strekking gegeven. U vindt het onderzoek hierbij als PDF. Een nadere uitwerking is ook te vinden bij de inleiding van de survey die wij samen met NightBalance de afgelopen maand hielden en die u eerdaags gepresenteerd zal worden.

Met vriendelijke groet,

Piet-Heijn van Mechelen  
Voorzitter ApneuVereniging

- 
- <sup>i</sup> Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004;291:2013-6.
- <sup>ii</sup> Daltro CH, Fontes FH, Santos-Jesus R, et al. [Obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome (OSAHS): association with obesity, gender and age]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:74-81.
- <sup>iii</sup> Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002 22;162:893-900.
- <sup>iv</sup> Young T, Peppard PE, Palta M. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Archives of internal Medicine* 1997;157:1746-52.
- <sup>v</sup> Jennum P, Riha EL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2009;33:907.
- <sup>vi</sup> Longziekten, feiten en cijfers 2013. Uitgever© 2013 Long Alliantie Nederland.
- <sup>vii</sup> Mador MJ. Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *Chest* 2005;128:2130-7.
- <sup>viii</sup> Beoordeling Richtlijn OSAS. CVZ 2009. Uitspraken [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl) – 27122661 (29023117)
- <sup>ix</sup> Ravesloot MJL, van Maanen, JP, Dun L et al. The undervalued potential of positional therapy in position-dependent snoring and obstructive sleep apnea – a review of literature. *Sleep Breath* 2013; 17(1):39-49.
- <sup>x</sup> Bignold JJ, Deans-Costi G, Godsworthy MR, et al. Poor long-term patient compliance with the tennis ball technique for treating positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2009;5:428-30.
- <sup>xi</sup> Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for scoring of sleep and associated events. *J. Clin. Sleep* 2012; 8(5): 597-619.
- <sup>xii</sup> Strollo PJJ, Soose RJ, Maurer JT, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 139-49.
- <sup>xiii</sup> Oksenberg A, Silverberg DS. The effect of body posture on sleep-related breathing disorders: facts and therapeutic implications. *Sleep Med Rev* 1998;2:139-62.
- <sup>xiv</sup> Mador J. Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *Chest* 2005;128:2130-7.
- <sup>xv</sup> Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, et al. Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1997;112:629-39.
- <sup>xvi</sup> Richard W, Kox D, den Herder C, et al. The role of sleeping position in obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;262:946-50.