

Onderwerp:	Meeste behandelingen van obstructieve-slaapapneu-syndroom zijn een verzekerde prestatie
Samenvatting:	Zorgverzekeraars Nederland heeft het CVZ verzocht aan te geven in hoeverre de aanbevolen diagnostische criteria en behandelingen in de conceptrichtlijn 'de diagnostiek en behandeling van het obstructieve-slaapapneu-syndroom bij volwassenen' leiden tot zorg die aan te merken is als te verzekeren prestatie. Conservatieve maatregelen zijn te verzekeren prestaties (behalve medicamenteuze behandeling en nicotinevervangende zelfzorg-middelen, bupropion voor de indicatie stoppen met roken en varenicline). Chirurgische ingrepen (behalve neuschirurgie) zijn te verzekeren prestaties bij geselecteerde patiënten. CPAP is een te verzekeren prestatie indien er sprake is van een klinisch relevant matig of ernstig OSAS, waarbij conservatieve maatregelen niet tot het gewenste resultaat hebben geleid. MRA is conform stand van de wetenschap en praktijk voor volwassenen met lichte tot matige OSAS en voor patiënten die CPAP-behandeling niet kunnen verdragen of bij wie CPAP-behandeling niet succesvol is. In verband met wetwijziging zal MRA op z'n vroegst 1 januari 2010 extramuraal te verzekeren zorg zijn.
Soort uitspraak:	SpZ = standpunt Zw
Datum:	23 februari 2009

Onderstaand de volledige uitspraak.

Beoordeling richtlijn OSAS

Samenvatting

Aanleiding

Zorgverzekeraars Nederland (ZN) heeft het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht aan te geven in hoeverre de aanbevolen diagnostische criteria en behandelingen in de conceptrichtlijn "de diagnostiek en behandeling van het obstructievelaapapneusyndroom (OSAS) bij volwassenen" leiden tot zorg die aan te merken is als te verzekeren prestatie. Een dergelijke toets acht het CVZ zinnig. Een richtlijn is in eerste instantie bedoeld ter ondersteuning van artsen in de praktijk bij de behandeling van individuele patiënten. Over deze primaire doelstelling van de richtlijn spreekt het CVZ zich niet uit. Bij het bepalen van het pakket speelt echter

ook een maatschappelijk (collectief) belang: niet alles wat artsen hun patiënten willen bieden, hoeft ten laste te komen van collectieve middelen. Om vast te stellen of zorg ten laste moet komen van collectieve middelen is onder meer van belang of de in de richtlijn beschreven interventies kunnen worden aangemerkt als zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk.

OSAS

OSAS wordt gekenmerkt door een herhaald optreden van episoden van hogere luchtwegobstructie tijdens de slaap, gewoonlijk geassocieerd met zuurstofsaturatiedaling in het bloed. Slaapapneu gaat doorgaans gepaard met heftig snurken en forse bewegingsonrust. De gevolgen van OSAS zijn met name hypersomnolentie^a 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. Daarnaast is OSAS een risicofactor voor hypertensie en voor cardiovasculaire morbiditeit en sterfte.

Diagnostische criteria

De diagnostische criteria in de richtlijn zijn verruimd ten opzichte van de 2001 richtlijn (in combinatie met andere klachten: afkapwaarde van $AHI \geq 5$ in plaats van ≥ 15). De betrokkenheid van de vele beroepsgroepen bij het opstellen van de richtlijn wijst op consensus op dit gebied. Daarnaast is de afkapwaarde van $AHI \geq 5$ in combinatie met andere klachten, ook in een recente andere richtlijn en bij Amerikaanse vergoedingsinstanties terug te vinden. Het CVZ ziet dan ook geen reden om van de door de beroepsgroepen bepaalde criteria af te wijken.

Te verzekeren prestaties

De onderstaande lijst beperkt zich tot interventies die vermeld zijn in de richtlijn.

Conservatieve maatregelen:

Te verzekeren prestaties:

- hulp bij stoppen met roken (uitgezonderd de nicotinevervangende zelfzorgmiddelen, bupropion voor de indicatie stoppen met roken en varenicline);
- gewichtsvermindering;
- positietherapie.

Niet te verzekeren prestaties:

- medicamenteuze behandeling.

Chirurgische interventies:

Neuschirurgie ter behandeling van OSAS is **geen** te verzekeren prestatie.

Beoordeling van de andere chirurgische interventies is lastig

^a overmatige slaperigheid

vanwege de beperkte bewijslast (C-niveau). Indirecte vergelijking is lastig, omdat de verschillende interventies op andere niveaus ingrijpen. Echter, bij zorgvuldige patiëntselectie lijken de interventies, afzonderlijk of in combinatie, wel een effect te hebben. Het CVZ concludeert dan ook dat chirurgische ingrepen te verzekeren prestaties zijn bij geselecteerde patiënten. Voor gedetailleerde weergave van selectiecriteria verwijzen we naar tabel 5.

Hulpmiddelen

Te verzekeren prestatie:

- CPAP: indien sprake is van een klinisch relevant matig of ernstig OSAS, waarbij conservatieve maatregelen niet tot het gewenste resultaat hebben geleid.

Mogelijk te verzekeren prestatie per 1 januari 2010:

- MRA: voor volwassenen met lichte tot matige OSAS en voor patiënten die CPAP-behandeling niet kunnen verdragen of bij wie CPAP-behandeling niet succesvol is. Aangezien een wetswijziging nodig is voordat MRA een te verzekeren prestatie is, zal MRA op z'n vroegst 1 januari 2010 extramuraal te verzekeren zorg zijn.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose is een conceptrichtlijn ontwikkeld over de diagnostiek en behandeling van het obstructieve-slaapapneusyndroom (OSAS) bij volwassenen¹. Deze richtlijn beoogt aanbevelingen te geven ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering.

Zorgverzekeraars Nederland (ZN) verzoekt het College voor zorgverzekeringen (CVZ) aan te geven in hoeverre de aanbevolen diagnostische criteria en behandelingen leiden tot zorg die aan te merken is als te verzekeren prestatie.

1.b. Achtergrond obstructieve-slaapapneusyndroom bij volwassenen

Obstructieve slaapapneu- syndroom

OSAS wordt gekenmerkt door een herhaald optreden van episoden van hogere luchtwegobstructie tijdens de slaap, gewoonlijk geassocieerd met zuurstofsaturatedaling in het bloed. Slaapapneu gaat doorgaans gepaard met heftig snurken en forse bewegingsonrust. De gevolgen van OSAS zijn met name hypersomnolentie 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. Daarnaast is OSAS een risicofactor voor

hypertensie en voor cardiovasculaire morbiditeit en sterfte¹.

Definitie

OSAS is in de richtlijn gedefinieerd als een aandoening met klachten van overmatige slaperigheid overdag en door middel van poly(somno)grafie vastgestelde respiratoire events van het obstructieve^b of gemengde type^c die de klachten van de patiënt verklaren. Het betreft nadrukkelijk een combinatie van een afwijkende poly(somno)grafie én klachten; de individuele patiënt met aanwijzingen voor OSAS moet dan ook voldoen aan het onderstaande criterium A of B, plus C.

- A: overmatige slaperigheid overdag, niet anders verklaard;
- B: \geq twee van de volgende klachten die niet worden verklaard door iets anders: stokkende ademhaling, herhaald wakker schrikken, niet verfrissende slaap, vermoeidheid overdag, concentratieverlies;
- C: \geq 5 respiratoire obstructieve events/uur nachtelijke slaap.

De **ernst** van OSAS is gedefinieerd op basis van slaperigheid en apneu-hyperpneu index^d (AHI), waarbij de zwaarste optie geldt:

Slaperigheid: in slaap vallen in situaties waarbij vereist is:

- weinig aandacht (zoals tv kijken): licht
- nodige aandacht (zoals vergaderen): matig
- grote aandacht (zoals autorijden): ernstig

AHI:

- 5-15: licht
- 15-30: matig
- >30: ernstig

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

Wij zullen verderop in het rapport nader ingaan op de diagnostische criteria (paragraaf 3a).

(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 luchtwegdoorgankelijkheid¹.

Prevalentie

De prevalentie van OSAS in Nederland bedraagt circa 40.000

^b Bij een obstructieve slaapapneusyndroom stopt de ademhaling doordat de luchttoevoer ter hoogte van de keel geblokkeerd raakt.

^c Combinatie van obstructieve en centrale slaapapneusyndroom. Bij een centraal slaapapneusyndroom geven de hersenen zelf te weinig ademhalingsprikkelers af.

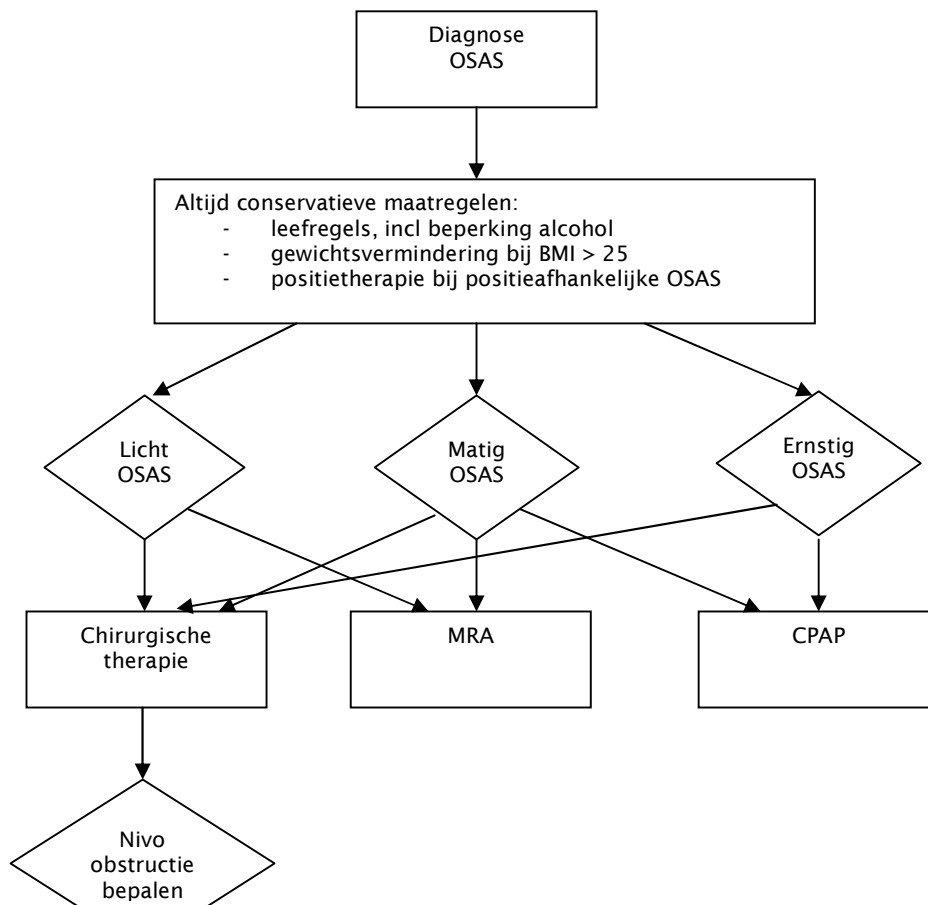
^d Het gemiddelde aantal apneus en hypopneus per uur slaap.

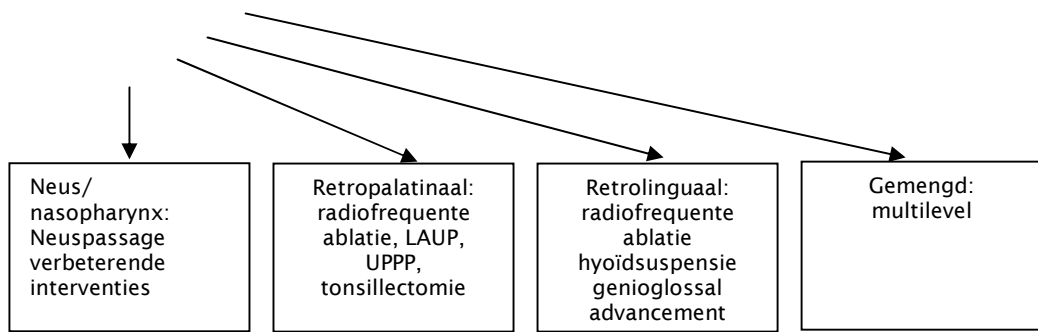
mannen en circa 10.000 vrouwen¹. Over de verdeling lichte - matige - ernstige OSAS is geen informatie gevonden. Indicatief is wellicht dat in een studie van Hoekema (2008) bij 53 (51%) van de 103 patiënten ernstige OSAS werd vastgesteld en bij 50 (49%) niet ernstige, terwijl in een onderzoek van Uyar (2008) bij 62 patiënten met OSAS (45 mannen) een verdeling licht-matig - ernstig werd gevonden van respectievelijk 27%, 21% en 52%^{2,3}.

Behandeling

Behandeling van OSAS is onder andere afhankelijk van de ernst van OSAS¹. Conservatieve maatregelen (lifestyle veranderingen; gewichtsvermindering, stoppen met roken, andere slaaphouding, vermijden van alcohol en slaapmiddelen) worden altijd overwogen en, indien van toepassing, genomen. Juist bij licht OSAS kunnen deze effectief zijn. Bij matig -en ernstig OSAS is de effectiviteit van conservatieve maatregelen beperkt en dienen tevens andere behandelingen te worden ingezet. Bij ernstig OSAS is continuous positive airway pressure (CPAP) geïndiceerd. Bij matig OSAS is naast CPAP, mandibulair repositie-apparaat (MRA) behandeling en op indicatie chirurgische therapie aangewezen. Bij licht 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. De behandelingsopties zijn weergegeven in het volgende stroomdiagram.

Stroomdiagram 1. Behandeling van OSAS





Bron: Gebaseerd op conceptrichtlijn Diagnostiek en behandeling van het obstructievelaapneusyndroom bij volwassenen. Utrecht: CBO; 2008.

1.c. Richtlijn

De richtlijn is een update van de in 2001 verschenen richtlijn 'Diagnostiek en Behandeling OSAS bij Volwassenen'.

De conceptrichtlijn is in 2008 gepubliceerd. De definitieve richtlijn is begin 2009 gepubliceerd. Deze wijkt inhoudelijk niet af van de conceptrichtlijn.

De richtlijn is onderverdeeld in 12 hoofdstukken, waarvan hoofdstuk vijf tot en met acht mogelijke interventies voor de behandeling van OSAS bespreken. Deze beoordeling concentreert zich op deze delen van de richtlijn.

Vraagstelling

1.d. Vraagstelling

Vallen de in de richtlijn beschreven interventies onder de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet (Zvw)? Voor beantwoording van deze vraag is onder meer van belang of de in de richtlijn beschreven interventies kunnen worden aangemerkt als zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Bij de beoordeling is alleen naar interventies gekeken en niet naar het invullen van een zorgtraject en of elk onderdeel van dit traject te verzekeren zorg is.

2. Methode

2.a. Wettelijk kader

Te verzekeren risico's en prestaties

Artikel 10 van de Zvw bepaalt dat de behoefte aan onder andere geneeskundige, farmaceutische zorg en hulpmiddelzorg een te verzekeren risico is in het kader van de Zvw.

Artikel 11, derde lid, Zvw, bepaalt dat de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld bij algemene maatregel van bestuur. Deze maatregel is het Besluit zorgverzekering (Bzv).

Farmaceutische zorg

De prestatie 'farmaceutische zorg' omvat volgens het Bzv (art. 2.8) terhandstelling van:

- (a) geneesmiddelen die zijn aangewezen bij ministeriële regeling én door de zorgverzekeraar;
- (b) rationele farmacotherapie;
- (c) diverse dieetpreparaten.

De geneesmiddelen die de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft aangewezen, staan vermeld op bijlage 1 van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

Een zorgverzekeraar moet [per indicatie] tenminste één adequaat middel van bijlage 1 beschikbaar stellen.

Hulpmiddelenzorg

Voor hulpmiddelen bestaat een limitatieve lijst. Hulpmiddel-categorieën die daarop worden genoemd, zijn door de minister aangewezen als te verzekeren zorg. Artikel 2.9 Bzv verwijst voor deze lijst naar artikel 2.6 Rzv. Het hulpmiddelenbeleid van het ministerie van VWS is gericht op het ontwikkelen van een aansprakensysteem dat gebaseerd is op het opheffen of verminderen van functiebeperkingen, in plaats van de huidige aanspraak die grotendeels bepaald wordt door het productaanbod. Mede in aansluiting hierop heeft het CVZ in zijn Pakketadvies 2008 aan de minister geadviseerd enkele hulpmiddelencategorieën niet langer productgericht, maar functiegericht te omschrijven. In het Pakketadvies 2009 (deelrapport hulpmiddelenzorg) doet het CVZ onder meer voorstellen om te komen tot een functiegerichte omschrijving van hulpmiddelen voor het ademhalingsstelsel. CPAP-apparatuur en het MRA vallen onder deze categorie hulpmiddelen. Alle hulpmiddelen die voldoen aan de voorgestelde functiegerichte omschrijving, zijn een te verzekeren prestatie onder de voorwaarde dat de toepassing van deze hulpmiddelen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (artikel 2.1, tweede lid, Bzv).

Geneeskundige zorg

Geneeskundige zorg is één van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw. Die zorg omvat onder meer zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden (zie artikel 2.4, lid 1, Bzv).

Behandeling van OSAS kan worden aangemerkt als een te verzekeren prestatie als het een behandeling is die medisch-specialisten plegen te bieden én de behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Stand van de wetenschap en praktijk

Voor alle zorgvormen die als te verzekeren prestaties in de wet zijn genoemd, geldt het gestelde in artikel 2.1, lid 2, Bzv. Daarin is bepaald dat de inhoud en omvang van de zorgvormen mede bepaald worden door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

Het CVZ volgt, ter bepaling van wat tot de stand van de wetenschap en praktijk gerekend dient te worden, de principes van evidence based medicine (EBM). De methode van EBM integreert de medische praktijk en wetenschappelijke inzichten. De methode houdt rekening met internationale literatuur, wetenschappelijke onderzoeken en gepubliceerde expert-opinies.

Evidence-based wil niet zeggen dat er voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van 'harde' bewijzen of 'harde' uitkomstmaten, maar wel dat de beschikbare evidence

systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt. Bij de beoordeling worden ook 'zachte' uitkomstmaten betrokken, zoals kwaliteit van leven en patiënttevredenheid.

Kern van de methode is dat aan de medisch-wetenschappelijke informatie die is geselecteerd een niveau van bewijskracht wordt toegekend, waardoor een hiërarchie in evidence ontstaat. Kardinaal uitgangspunt bij EBM is verder dat sterke evidence in principe zwakkere evidence verdringt.

Uiteindelijk neemt het CVZ een standpunt in over de vraag of de interventie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Hierbij geldt als uitgangspunt dat er voor een positieve beoordeling medisch-wetenschappelijke gegevens voorhanden zijn met een zo hoog mogelijke bewijskracht. Het CVZ kan van dit vereiste afwijken, maar motiveert in dat geval waarom genoeg genomen wordt met bewijs van een lager niveau.

Alleen als de te beoordelen interventie gelijkwaardig is aan, of een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaard-behandeling of de gebruikelijke behandeling, concludeert het CVZ dat er sprake is van zorg conform stand van de wetenschap en praktijk.

Voor een uitvoerige beschrijving van de wijze waarop het CVZ beoordeelt of een interventie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, verwijst het CVZ naar zijn rapport van 5 november 2007 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk' (uitgave CVZ 2007/254).

2.b. Werkwijze

Het CVZ bouwt bij een beoordeling graag voort op een goede richtlijn. Veel van de werkzaamheden zijn in dat geval immers al verzet door de inhoudelijk deskundigen. Toch acht het CVZ een toets van de richtlijn noodzakelijk. Een richtlijn is in eerste instantie bedoeld voor de praktijk; het ondersteunt de keuze van goede diagnostiek en behandeling voor artsen in hun praktijk bij individuele patiënten. Bij het bepalen van het pakket speelt echter ook een maatschappelijk (collectief) belang: niet alles wat artsen hun patiënten willen bieden, hoeft ten laste te komen van collectieve middelen.

Algemene beoordeling

Bij het bepalen van de kwaliteit van de richtlijn gaat het erom dat wordt nagegaan of de in de richtlijn gekozen methode om wetenschappelijk bewijsmateriaal te verzamelen, te selecteren en te wegen en de manier waarop de conclusies worden getrokken aansluit bij de wijze waarop het CVZ interventies beoordeelt en toetst aan het criterium 'de stand van wetenschap en praktijk'. Meer concreet gaat het om de

volgende punten^e:

- Beschrijving doel, klinische vragen en patiëntenpopulatie (zijn de beschrijvingen specifiek genoeg?);
- Beoordeling methodologie. Het gaat hierbij om de ondernomen zoekacties in de literatuur, de criteria voor insluiting van literatuur en de methoden die gebruikt zijn voor het opstellen van de aanbevelingen. Verder is relevant dat er een expliciet verband bestaat tussen de aanbevelingen en het onderliggende bewijsmateriaal;
- Zijn relevante beroepsgroepen betrokken bij de ontwikkeling van de richtlijn?

Daarnaast wordt gekeken naar de onafhankelijkheid en de actualiteit van de richtlijn:

- Is de richtlijn beïnvloed door opvattingen of belangen van financierende instanties? Indien dit het geval is, zou dit een indicatie kunnen zijn dat de richtlijn niet helemaal objectief is;
- Wanneer is de richtlijn tot stand gekomen? Is dit nog als actueel aan te merken?

Beoordeling interventies

Bij de beoordeling van interventies wordt er een onderscheid gemaakt tussen interventies die reeds jaren in de praktijk worden gebruikt en nieuwe interventies. Voor interventies die al jaren in de praktijk worden gebruikt, is er veelal minder bewijslast van het hoogste niveau beschikbaar. Bij het invoeren van de technieken lag er destijds minder nadruk op het produceren van eenduidig bewijs. Aangezien de interventies inmiddels in praktijk al geruime tijd worden toegepast, is het lastig om alsnog studies te verrichten aangezien patiëntselectie zeer moeizaam zal verlopen. Het is dan ook niet te verwachten dat er bewijs beschikbaar zal komen van een hoger niveau dan wat reeds beschikbaar is. Indien er consensus is tussen de relevante beroepsgroepen kan dit lagere bewijs ook voldoende zijn voor een positief standpunt van het CVZ.

De beoordeling voert het CVZ uit op basis van de aanbevelingen in de CBO richtlijn. Hiervoor wordt de evidence die in de richtlijn is gepresenteerd als basis gebruikt. Per interventie geeft het CVZ aan of het te verzekeren zorg betreft of niet. Indien nodig zijn aanvullende searches verricht om te toetsen of er in de loop van de tijd nog nieuwe onderzoeken zijn gepubliceerd. Aanvullende searches zijn gedaan indien het bewijs waarop de aanbeveling in de richtlijn is gebaseerd, bestaat uit alleen niet-vergelijkende studies (niveau C). Aanvullende searches zijn verricht vanaf 2006 aangezien de richtlijnwerkgroep veelal searches tot november 2006 heeft uitgevoerd. Vanwege de eventuele overlap in search periode,

^e Deze zijn gebaseerd op het internationaal erkende AGREE (Appraisal of Guidelines Research & Evaluation) instrument (<http://www.agreetrust.org/instrument.htm>),

worden alleen studies apart besproken die niet in de richtlijn zijn verwerkt.

3. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

3.a. Algemene beoordeling richtlijn

Doel	Doel, doelgroepen en de uitgangsvragen van de richtlijn zijn duidelijk en helder omschreven.
Methodologie	Het betreft een CBO-richtlijn in het kader van het Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) programma van de Orde van Medisch specialisten en is gebaseerd op EBM. De methode is duidelijk beschreven, maar de zoektermen, resultaten en in/exclusie criteria zijn niet weergegeven. Relevante studies zijn niet altijd consequent in tabellen verwerkt.
Beroepsgroepen en onafhankelijkheid	<p>De volgende beroepsgroepen/verenigingen waren betrokken:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose;• Apneu Vereniging;• Nederlands Huisartsen Genootschap;• Nederlandse Vereniging van KNO-heelkunde en Heelkunde van het Hoofd-halsgebied;• Nederlandse Vereniging van Longverpleegkundigen;• Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie;• Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde;• Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie;• Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie;• Nederlandse Vereniging voor Neurologie;• Vereniging van Orthodontisten. <p>Dit is een adequate afspiegeling van relevante beroepsgroepen. Verder heeft ondersteuning plaatsgevonden door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. De richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van ZonMw in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling'. Hieruit blijkt geen verstrengeling van belangen.</p>
Actualiteit	De conceptrichtlijn is uitgebracht in 2008. Uit e-mail correspondentie met het CBO heeft het CVZ informatie verkregen over de periode waarover literatuur was gezocht. De systematische searches zijn veelal verricht over de periode januari 1989-november 2006. Over verwijzing vanuit de eerste lijn is gezocht vanaf 1966 en over titratie thuis of in het ziekenhuis vanaf 1989 tot half september 2007.
Indicatie	Aangezien de diagnostische criteria zijn veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2001, heeft het CVZ de nieuwe

criteria getoetst aan internationale standaarden. Het CVZ heeft de diagnostische criteria eerder getoetst in 2007 in verband met een adviesaanvraag van een zorgverzekeraar^f. Hieruit bleek dat de definitie van OSAS niet consistent is in de verschillende studies^{4,5}. Wel werd een AHI > 5 als minimaal diagnostisch criterium genoemd^{6,7} en was algemeen geaccepteerd dat bij een AHI ≥ 15 zeker sprake is van OSAS. Het CVZ concludeerde destijds dat er in afwachting van de nieuwe richtlijn geen redenen waren om de in 2001 geformuleerde criteria te herzien. De richtlijn uit 2001 adviseert: "als AHI < 15 of apneu-index^g (AI) < 10 is er sprake van incidentele obstructieve apneus, maar dit is onvoldoende voor de diagnose OSAS".

Het Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) heeft in 2008 een update van hun OSAS richtlijn uitgebracht waarin een literatuur search is verricht naar diagnostische criteria⁸. De diagnostische criteria opgesteld door Centers for medicare and medicaid services (CMS)⁹ worden door het ICSI aanbevolen:

- AHI of respiratory disturbance index (RDI) ≥ 15 events per uur nachtelijke slaap, of;
- AHI of RDI van 5 - 14 events per uur nachtelijke slaap met gedocumenteerde symptomen van overmatige slaperigheid overdag, verminderde cognitie, stemmingsstoornissen of slapeloosheid, of gedocumenteerde hypertensie, ischemische hartziekte, of een beroerte in het verleden.

De afkapwaarde van AHI ≥ 5 in combinatie met andere klachten, in plaats van AHI ≥ 15 , sluit aan bij de diagnostische criteria zoals opgesteld door de relevante beroepsgroepen in de OSAS-conceptrichtlijn.

3.b. Beoordeling interventies

De volgende tabellen geven een overzicht van de interventies zoals vermeld in de richtlijn. In Tabel 1 zijn conservatieve en niet-invasieve interventies weergegeven, in Tabel 2 chirurgische interventies, in Tabel 3 CPAP en in Tabel 4 MRA. Per tabel is de CBO-aanbeveling weergegeven en het bewijs waarop deze aanbeveling rust. In de laatste kolom is weergegeven of de behandeling te verzekeren zorg is. Het wel/niet verzekerd zijn is gekoppeld aan de in de tabel vermelde indicatie.

^f Uitspraken www.cvz.nl - 26104174 (28092552).

http://www.cvz.nl/resources/SpZ0704%20UPPP%20chirurgie%20bij%20OSAS_tcm28-26714.pdf

^g Het gemiddelde aantal apneus per uur slaap.

Tabel 1 Beoordeling van conservatieve en niet-invasieve interventies

interventie en vergelijkende behandeling (indien vergeleken)	indicatie	CBO-conclusie		bewijsklasse van onderbouwing ⁱ	CBO-aanbevelingen	CVZ: te verzekeren zorg ^b
		uitkomstmaat	resultaat			
alcoholabstinentie (in de avond)	bij gebruik van alcohol		[remt activiteit van dilaterende bovenste luchtwegspieren]	pathofysiologisch inzicht	Bij alle patiënten met OSAS moet conservatieve therapie overwogen worden.	nvt
vermijden van sederende medicatie	bij gebruik van sederende medicatie		[remt activiteit van dilaterende bovenste luchtwegspieren]	pathofysiologisch inzicht	Deze kan bestaan uit: <ul style="list-style-type: none"> • gewichtsreductie; • alcoholabstinentie in de avond; • stoppen met roken; • het vermijden van sederende medicatie; • positietherapie in geval van positieafhankelijk OSAS 	nvt
stoppen met roken	bij roken			[onderbouwing niet vermeld]		ja ^a
gewichtsvermindering	bij obesitas	AHI	dieet:	1 C-studie	<ul style="list-style-type: none"> • Zie boven. • Vanwege het oorzakelijk verband, het mogelijk therapeutisch effect, het cardiovasculair risico en de vaak aanwezige 	ja ^a
		AHI	90 -> 62 gewichtsreductieprogramma:	2 C-studies		
		AHI	46 -> 14 44 -> 3 (zonder correlatie tussen BMI en AHI) bariatrische chirurgie:	1 B-studie en 1 C-studie		
			51 -> 15			

^b Wel te verzekeren zorg: zorg conform de stand van de wetenschap en de praktijk. Niet te verzekeren zorg: niet zorg conform de stand van de wetenschap en de praktijk (bv experimentele zorg of niet-effectief).

ⁱ Zie bijlage 1.

^j Begeleiding bij stoppen met roken: verzekerde zorg? Publicatienummer 262. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2008. Te verzekeren zorg zijn onder andere stopadviezen in de eerste en tweede lijn, intensieve vormen van gedragsveranderende interventies en nortriptyline. Uitgesloten van de verzekerde farmaceutische zorg zijn de nicotinevervangende zelfzorgmiddelen (pleisters, tabletten en kauwgom), bupropion (Zyban®) voor de indicatie stoppen met roken en varenicline (Champix®)

^k Gecombineerde leefstijlinterventies (bij overgewicht en obesitas)? Publicatienummer: ter perse: College voor zorgverzekeringen.

interventie en vergelijkende behandeling (indien vergeleken)	indicatie	CBO-conclusie		bewijsklasse van onderbouwing ⁱ	CBO-aanbevelingen	CVZ: te verzekeren zorg ^a
		uitkomstmaat	resultaat			
		CPAP-drukinstelling	daling van 75% -18%: 11 (± 3) -> 9 (7-18)	1 C- studie	comorbiditeit is gewichtsvermindering bij patiënten met OSAS en adipositas of obesitas aangewezen. De werkgroep beveelt aan deze patiënten te behandelen volgens de richtlijn Obesitas	
positietherapie	bij positieafhankelijk OSAS	AHI	daling, gemiddeld: 46 -> 17 27 -> 8	2 C- studies	<ul style="list-style-type: none"> Zie boven Meer onderzoek is nodig naar verbetering van de compliantie van positietherapiemiddel en 	ja
medicamenteus: <ul style="list-style-type: none"> middelen die de luchtwegtonus tijdens de slaap beïnvloeden^l middelen die de ademhaling stimuleren^m vasoactieve middelenⁿ 	OSAS	symptomen, AHI, arousals, bloeddruk, totale slaaptijd, subjectief effect	niet effectief	1 B-studie	Er is geen plaats voor primair medicamenteuze behandeling van OSAS	nee ^o

^l Buspiron, mirtazipine, ondansetron, paroxetine, protryptiline en salmeterol.

^m Almitrine, acetazolamide, aminofylline, doxapram, medroxyprogesteron, naloxon, naltrexon en theofylline.

ⁿ Cilazapril, clonidine en mibefradil.

^o Almitrine, aminofylline, doxapram, mibefradil, naloxon en protryptiline staan niet op bijlage 1 van de regeling Zorgverzekering.

Tabel 2 Beoordeling van chirurgische interventies

interventie en vergelijkende behandeling (indien vergeleken)	indicatie	CBO-conclusie			CBO-aanbevelingen	CVZ: te verzekeren zorg ^a
		uitkomstmaat	resultaat	bewijsklasse van onderbouwing ⁱ		
verbetering van neuspassage						
• decongestie (neusdruppels)	OSAS	AHI	geen verbetering	1 C-studie	Er is geen aanbeveling. Er wordt geconcludeerd dat er aanwijzingen zijn dat er geen effect is	nee
• dilatatoren	OSAS	AHI	geen verbetering	10 C-studies	Er is geen aanbeveling. Er wordt geconcludeerd dat er aanwijzingen zijn dat er geen effect is	nee
• neuschirurgie ^a	evidente, geobjectiveerde klachten van verminderde neuspassage	AI, AHI	In 8 studies geen verbetering In 2 studies weinig verbetering	10 C-studies	Bij patiënten met OSAS en falen van andere behandelingen moet neuspassageverbeterende therapie met terughoudendheid worden overwogen. - Slechts als naast de OSAS ook evidente klachten van verminderde neuspassage door de patiënt gemeld worden en bij onderzoek wordt bevestigd, kan een dergelijke behandeling worden overwogen.	nee
uvulopalatofaryngoplastiek (UPPP) ^p	patiënten met retropalatale obstructie met licht tot matige OSAS.	succes ^q	52%	1 meta-analyse van C-studies	UPPP kan worden overwogen	ja
	patiënten met retropalatale obstructie met ernstige OSAS.	NG	NG	NG	Er wordt aangeraden terughoudend te zijn met UPPP	nee
	patiënten met retropalatale obstructie die eerder tonsillectomie ondergingen	NG	NG	1 C-studie	Er wordt aangeraden terughoudend te zijn met UPPP. Bij deze patiënten valt ZPP te overwegen.	nee

^p Onderwerpen waarbij aanvullende searches zijn verricht.

^q Gedefinieerd als percentage patiënten met $\geq 50\%$ daling van de AHI tot postoperatief < 20 (of 50% daling van de AI tot een postoperatieve AI < 10).

interventie en vergelijkende behandeling (indien vergeleken)	indicatie	CBO-conclusie			CBO-aanbevelingen	CVZ: te verzekeren zorg ^h
		uitkomstmaat	resultaat	bewijsklasse van onderbouwing ⁱ		
	patiënten met een BMI >30	NG	NG	1 meta-analyse van C-studies	Er wordt aangeraden terughoudend te zijn met het verrichten van UPPP	nee
	patiënten met licht tot matige OSAS met veel 'webbing' die al een tonsillectomie hebben ondergaan	Succes ^f	16-45%	9 C-studies	Bij deze patiënten kan een vorm van LAUP, met laser of radiofrequentie, worden overwogen	ja
	patiënten met retropalatale en retrolinguale obstructie of alleen retrolinguale obstructie	Succes ^g	5%	1 meta-analyse van C-studies	UPPP alleen wordt niet aangeraden	nee
	patiënten met retropalatale en retrolinguale obstructie	Succes ^g	41-50%	3 C-studies	UPPP gecombineerd met RFTB kan worden overwogen	ja
hypofarynx-operatie ^p						
• radiofrequente thermotherapie van de tongbasis (RFTB)	licht tot matig OSAS	Succes ^g	20-83% ^s	12 C-studies	Voor patiënten met hypofaryngeale obstructie kan een behandeling met RFTB worden overwogen	ja
• genioglossal advancement	matig tot ernstig OSAS	Succes ^g	39-78% ^t	4 C-studies	Genioglossal advancement kan worden overwogen	ja
	ernstig OSAS				Voor patiënten bij wie CPAP-behandeling geen optie (meer) is, kan genioglossal advancement alleen of in combinatie met hyoidthyroidpexie overwogen worden	ja
• midline glossectomie	OSAS	Succes ^g	25-83%	5 C-studies	Er wordt aangeraden terughoudend te zijn met midline glossectomie	nee
• hyoepiglottoplastiek	OSAS	Succes ^g ;	80%;	1 C-studie	Er wordt aangeraden terughoudend te zijn	nee

^f Gedefinieerd als hoeveelheid patiënten met $\geq 50\%$ daling van de AHI tot postoperatief < 20 .

^s 83% is een uitschieter. In de rest van de studies varieerde het percentage tussen 20-45%.

^t In drie studies $> 60\%$, en in één studie 39%.

interventie en vergelijkende behandeling (indien vergeleken)	indicatie	CBO-conclusie			CBO-aanbevelingen	CVZ: te verzekeren zorg ⁿ
		uitkomstmaat	resultaat	bewijsklasse van onderbouwing ⁱ		
• hyoidthyroidpexie	matig OSAS	complicaties	veel complicaties	3 C-studies	met het uitvoeren van hyoepiglottoplastiek met volumevermindering van de tongbasis	ja
	ernstig OSAS	Succes ^q ; complicaties	53%; weinig complicaties	NG	Hyoidthyroidpexie kan overwogen worden	ja
• Repose system	OSAS	NG	NG	NG	Voor patiënten bij wie CPAP-behandeling geen optie (meer) is, kan hyoidthyroidpexie alleen of in combinatie met genioglossal advancement overwogen worden	nee
multi-level operatie ^p	matig tot ernstig OSAS met gelijktijdige obstructie op palatinaal en tongbasisniveau	Succes ^u	20-57%	6 C-studies	Er wordt aangeraden terughoudend te zijn met het gebruik van het Repose systeem	ja
bimaxillaire osteotomie	patiënten met matig tot ernstig OSAS	Succes ^v	23-78%	19 C-studies	Multilevel chirurgie kan overwogen worden bij patiënten bij wie CPAP-behandeling geen optie is en AHI < 55	ja
			97-100%	3 B-studies (vergelijkbaar met CPAP)	Bimaxillaire osteotomie wordt in deze patiënten groep aanbevolen indien CPAP of MRA niet het gewenste effect geven of tot acceptatieproblemen leiden. Daarnaast indien chirurgische interventies zoals een UPPP en/of anterieure mandibulaire osteotomie met hyoidsuspensie onvoldoende effect hebben	ja
			65-97%	8 C-studies ^w		

^u Gedefinieerd als percentage patiënten met > 50% daling van de AHI tot postoperatief < 20.

^v Per studie anders gedefinieerd. Verschillende definities: AHI < 10 postoperatief; AHI < 20 en reductie > 50%; AHI < 15 en AI < 5 postoperatief of > 60% reductie in AHI en AI; AHI < 15 en > 50% reductie postoperatief; AHI < 15.

^w Afkapwaarde van minimaal 10 patiënten gebruikt vanwege groot aantal studies met kleine patiëntenaantallen.

interventie en vergelijkende behandeling (indien vergeleken)	indicatie	CBO-conclusie			CBO-aanbevelingen	CVZ: te verzekeren zorg ^h
		uitkomstmaat	resultaat	bewijsklasse van onderbouwing ⁱ		
tracheotomie ^p	Ernstige OSAS na falen conservatieve of chirurgische behandeling en grotere chirurgie	Succes ^x	96%	4 C-studies	Moet met de grootste terughoudendheid worden toegepast. Er is een indicatie voor tracheotomie als laatste redmiddel van anderszins niet te behandelen ernstig OSAS	ja

Afkortingen: AHI = Apneu-hypopneu index; AI = Apneu index; UPPP = uvulopalatofaryngoplastiek; NG = niet gerapporteerd

^x Per studie anders gedefinieerd.

Tabel 3 Beoordeling van CPAP

interventie en vergelijkende behandeling	indicatie	CBO-conclusie			CBO-aanbevelingen	CVZ: te verzekeren zorg ^h
		uitkomstmaat	resultaat	bewijsklasse van onderbouwing ⁱ		
CPAP vs placebo (schijn-CPAP of tabletten), positietherapie of conservatieve behandeling	ernstig OSAS	AHI, slaperigheid en kwaliteit van leven	CPAP beter	2 meta-analyses van studies van B niveau ^y	CPAP-therapie is de standaardbehandeling	ja ^z
	matig OSAS				CPAP is effectief, maar ook andere behandelopties dienen te worden overwogen	ja
	licht OSAS	"Er zijn geen studies van goede kwaliteit bij patiënten met een AHI van 5 tot 15." (p. 106)			Behandeling met CPAP is bij uitzondering aangewezen	nee

^y Studies van niveau B zijn voor CPAP het hoogst haalbare aangezien deze behandeling niet dubbelblind kan worden toegepast.

^z In de huidige wetgeving is bepaald dat CPAP kan worden toegepast als er sprake is van een klinisch relevant OSAS, waarbij conservatieve maatregelen niet tot het gewenste resultaat hebben geleid. In de wet is gedefinieerd dat er bij een klinische relevant OSAS onder andere sprake is van een AHI ≥ 15 , of een AI > 10 , of een respiratoire arousal index > 10 . Deze definitie zal per 1 januari 2010 vervallen indien de minister de voorstellen van het CVZ voor een functiegerichte omschrijving van de hulpmiddelen voor het ademhalingsstelsel overneemt. Behandeling met CPAP zal dan onder de te verzekeren prestatie vallen onder de voorwaarde dat de toepassing ervan bij de betreffende indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (matig en ernstige OSAS).

Tabel 4 Beoordeling van MRA

interventie en vergelijkende behandeling	indicatie	CBO-conclusie			CBO-aanbevelingen	CVZ: te verzekeren zorg ^h
		uitkomstmaat	resultaat	bewijsklasse van onderbouwing ⁱ		
MRA versus CPAP/UPPP	AHI		MRA effectiever dan UPPP en minder effectief dan CPAP	2 meta-analyses van studies van B niveau ^{aa}	lichte tot matige OSAS: kan worden overwogen als primaire interventie ^{bb}	per 1 januari 2010 ^{cc}
	OSAS	overmatige slaperigheid overdag	even effectief als CPAP/UPPP	CPAP: 2 meta-analyses van studies van B niveau ^{aa} UPPP: 2 meta-analyses van studies van B niveau ^{aa}	ernstige OSAS: vooral als secundaire interventie	per 1 januari 2010 ^{cc}

^{aa} Studies van niveau B zijn voor MRA het hoogst haalbare aangezien deze behandeling niet dubbelblind kan worden toegepast.

^{bb} De effectiviteit van MRA en CPAP-therapie is vergelijkbaar bij lichte tot matige vormen van OSAS (richtlijn p. 62; onderbouwing: 1 meta-analyse van studies van B niveau).

^{cc} Aangezien een wetswijziging nodig is voordat MRA een te verzekeren prestaties is, zal MRA naar verwachting per 1 januari 2010 extramuraal te verzekeren zorg zijn.

Aanvullende searches

Aanvullende searches zijn gedaan indien het bewijs waar de aanbeveling in de richtlijn op is gebaseerd, alleen bestaat uit niet-vergelijkende studies (niveau C). Dit is van toepassing op positietherapie en alle chirurgische interventies behalve bimaxillaire osteotomie. De resultaten van de aanvullende searches worden hieronder beschreven. De kenmerken van de geïdentificeerde studies zijn weergegeven in Bijlage 3.

Positietherapie

Er is sprake van positieafhankelijke slaapapneu als de AHI meer dan twee maal hoger is in rugligging dan in zijligging.

- In een gerandomiseerde cross-over studie (n=20) is een thoracic anti supine band (TASB) waarbij de tennisbal techniek³⁰ wordt nagebootst, vergeleken met nasale CPAP^x. Behandeling was succesvol³¹ in 13/18 vs 16/18 patiënten en reductie van AHI was significant beter in de CPAP-groep (van 22,7 naar respectievelijk 12,0 en 4,9).

Verbetering neuspassage

Er is één systematische review gevonden naar het effect van onder andere neuschirurgie op OSAS^x. Deze review bevestigt de bevinding dat neuschirurgie een minimaal effect heeft op OSAS-symptomen. De auteurs concluderen dat chronische nasale obstructie een minimale rol schijnt te spelen bij de pathogenese van OSAS.

Uvulopalatofaryngo plastiek

Uvulopalatofaryngoplastiek (UPPP) was de eerste chirurgische ingreep specifiek ontwikkeld voor de behandeling van OSAS. Er zijn diverse variaties die alle als doel hebben het lumen te vergroten en/of de collapsneiging van de farynx te verminderen.

- Er zijn twee studies gevonden (C-niveau) waarin alleen UPPP werd toegepast. Het zijn kleine studies (n=22 en n=20, respectievelijk) die de conclusies van de richtlijn bevestigen aangaande de negatieve selectiecriteria voor UPPP (hoge AHI, hoge BMI) en het gebrek aan lange termijn resultaten^{xii,xiii}.
- Er is één studie gevonden waarin laser-geassisteerde uvulopalatofaryngoplastiek (LAUP) werd toegepast (C-niveau)^{xiv}. Deze betrof 20 patiënten met ernstig OSAS die CPAP niet tolereerden. Na vier maanden was er 73% verbetering gevonden van de AHI. Volgens de auteurs was de interventie relatief succesvol vanwege nauwkeurige patiëntselectie.

³⁰ Hierbij wordt een tennisbal bevestigd in de rugzijde van de pyjama om zo te beletten dat op de rug wordt geslapen.

³¹ AHI ≤ 10.

Hypofaryngeale chirurgie

In de aanvullende search is een systematische review (2006) gevonden over hypofaryngeale chirurgie^{xv}. Hoewel de referentie niet in de richtlijn is vermeld, zijn de losse studies die in deze review zijn gevonden wel allen in de richtlijn vermeld. De systematische review wordt hier dan ook niet meer besproken.

Andere hypofaryngeale interventies

Voor radiofrequente thermotherapie van de tongbasis (RFTB), genioglossal advancement, midline glossectomie, hyoëpiglottoplastiek, hyoïdthyroïdpelexie werden geen aanvullende studies gevonden.

Multilevelchirurgie

Met multilevelchirurgie worden gelijktijdig uitgevoerde ingrepen op palatinaal en tongbasisniveau bedoeld. Hierbij komen chirurgische ingrepen zoals UPPP, RFTB, ablaties van het palatum en hyoïdsuspensies aan de orde. UPPP in combinatie met hypofaryngeale technieken wordt het meest beschreven.

- In de aanvullende search werd een recente systematische review inclusief meta-analyse geïdentificeerd^{xvi}. De inclusiecriteria waren ingrepen op tenminste twee niveaus (neus, orofarynx, hypofarynx). Er werden 49 studies gevonden (één RCT, twee retrospectieve vergelijkende studies en 46 case series). Met behulp van een meta-analyse werd een succespercentage van 66% berekend (succes gedefinieerd als een reductie van de AHI van $\geq 50\%$ en een AHI < 20).
- In een retrospectieve cohortstudie werden de uitkomsten van UPPP met RFTB (groep II) onderzocht bij OSAS-patiënten, waarvan de resultaten werden vergeleken met UPPP (groep I). Het succespercentage was 42% versus 49% (ns) in respectievelijk groep I en II^{xvii}.
- Stripf (2007) deed een retrospectief onderzoek (niveau C) bij 25 patiënten gedurende vier jaar: reductie van het neusbot (indien nodig gecombineerd met septumcorrectie), UPPP, neuschirurgie en tonsillectomie en/of RFTB (matig ernstig-ernstig OSAS). Bij 13 van de 25 patiënten was de interventie succesvol (AHI $> 50\%$ reductie en < 20) en bij 11 patiënten was er een significante verbetering van de AHI^{xviii}.
- Er werden 122 patiënten met een minimaal invasieve single-stage multilevel behandeling bij lichte-matig ernstige OSAS retrospectief geëvalueerd. De patiënten hadden een follow-up van 6 maanden en een ingreep op 3 niveaus: nasaal, pillar implants en RFTB. Er was sprake van een succesvolle AHI-verbetering bij 48% van de patiënten^{xix}.

- Hypothyreoïdie werd gecombineerd met orofaryngeale en nasale chirurgie in een cohort van 109 patiënten na minimaal een periode van zes maanden met CPAP. Van de patiënten was 62% 'responder' (AHI < 20). Non-responders hadden pre-operatief een veel hogere BMI en hogere AHI^{xx}.
- In een case serie werden patiënten behandeld met een combinatiebehandeling van UPPP, hypothyreoïdie en RFTB met of zonder genioglossus advancement (one-stage multilevel surgery)^{xxi}. Er werden 22 patiënten met OSAS en obstructie op palatinaal en tongbasisniveau behandeld. De behandeling was succesvol (AHI < 20 en > 50% reductie van AHI) bij 45% van de patiënten. Toevoeging van genioglossus advancement liet geen voordeel zien.

Tracheotomie

Tracheotomie

OSAS ontstaat door obstructie in de bovenste luchtweg. Bij tracheotomie wordt dit deel van de bovenste luchtweg waarin de obstructie plaatsvindt, gebypassed. Er zijn geen aanvullende studies gevonden.

4. Bespreking

De richtlijn

De richtlijn geeft een uitgebreid overzicht van de mogelijke interventies. Voor toekomstige richtlijnen vindt het CVZ het aan te bevelen het stroomdiagram voorin de richtlijn op te nemen in plaats van in de bijlagen. Het is een belangrijk hulpmiddel voor het bepalen van de positie van een behandeling in het behandelarsenaal.

Diagnose

De diagnostische criteria in deze richtlijn zijn verruimd ten opzichte van de 2001 richtlijn (in combinatie met andere klachten: afkapwaarde van AHI ≥ 5 in plaats van ≥ 15). De betrokkenheid van de vele beroepsgroepen bij het opstellen van de richtlijn wijst op consensus op dit gebied. Daarnaast is de afkapwaarde van AHI ≥ 5 in combinatie met andere klachten, ook in een recente Amerikaanse richtlijn en bij Amerikaanse vergoedingsinstanties terug te vinden. Dit wijst op een internationale consensus. Het CVZ ziet dan ook geen reden om van de door de beroepsgroepen bepaalde criteria af te wijken.

Conservatieve maatregelen

4.a. Conservatieve maatregelen

Ter behandeling van patiënten met OSAS zijn de volgende conservatieve maatregelen te verzekeren zorg:

- hulp bij stoppen met roken (onder andere stopadviezen in de eerste en tweede lijn, intensieve vormen van gedragsveranderende interventies en nortriptyline). Uitgesloten van de verzekerde farmaceutische zorg zijn de nicotinevervangende zelfzorgmiddelen (pleisters, tabletten en kauwgom), bupropion (Zyban[®]) voor de indicatie stoppen

- met roken en varenicline (Champix®);
- gewichtsvermindering^t (onder andere dieet- advisering en begeleiding), en;
- positietherapie.

Medicamenteuze behandeling van OSAS is niet effectief gebleken³².

4.b. Chirurgische interventies

4.b.1. Verbetering neuspassage

De aanvullende search bevestigde het beeld dat neuschirurgie een minimaal effect heeft op OSAS-symptomen. Chronische nasale obstructie lijkt een minimale rol te spelen bij de pathogenese van OSAS. Het CVZ concludeert dat neuschirurgie ter behandeling van OSAS **geen** zorg conform stand van de wetenschap en praktijk is.

4.b.2. Andere chirurgische interventies

Problemen met compliance/adherence bij de CPAP- en MRA-therapie en eventuele anatomische problemen doen patiënten en behandelaars uitwijken naar andere mogelijkheden. Los hiervan heeft een operatie het voordeel dat het in principe een eenmalige interventie is met langdurig resultaat, terwijl CPAP en MRA levenslang moeten worden toegepast. Met name bij jongere patiënten speelt deze overweging. De chirurgische technieken hebben als doel de obstructie op nasaal/orofaryngeaal en hypofaryngeaal gebied op te heffen of te reduceren. Hierbij is een nauwkeurige patiëntselectie van groot belang voor de resultaten.

UPPP

Gebruikmaken van stadiëring bij UPPP laat in enkele onderzoeken van C-niveau een beter resultaat zien ten opzichte van UPPP bij niet-geselecteerde patiënten. Bij patiënten met een alleen retropalatale obstructie lijkt UPPP het meest succesvol. UPPP lijkt minder succesvol bij patiënten met een hoge AHI en/of hoge BMI. In 2007 heeft het CVZ geconcludeerd dat UPPP een ingreep conform de stand van de wetenschap en praktijk is, echter niet als primaire behandeling³³. In de richtlijn wordt de behandeling nu ook als eerstelijns-behandeling aanbevolen bij type I patiënten (alleen retropalatale obstructie) met lichte tot matige OSAS.

Hypofaryngeale chirurgie

Het bewijs voor hypofaryngeale chirurgische (one-level) interventies (RFTB, genioglossal advancement, midline glossectomie, hyoepiglottoplastiek, hyoidthyroidpexie) is beperkt. Er is weinig recent onderzoek gedaan.

³² De volgende geneesmiddelen staan niet op 'bijlage 1' van de regeling Rzv, waardoor ze ook los van de indicatie geen te verzekeren zorg zijn: amitrine, aminofylline, doxapram, mibefradil, naloxon en protryptiline.

³³ Uitspraken www.cvz.nl – 26104174 (28092552).
http://www.cvz.nl/resources/SpZ0704%20UPPP%20chirurgie%20bij%20OSAS_tcm28-26714.pdf

Multilevel operatie De multilevel techniek komt voort uit de toenemende kennis van de obstructieniveaus en de inclusie van andere individuele selectiecriteria die invloed hebben op de chirurgische uitkomsten, zoals BMI, omvang van de nek en ernst van de OSAS. De multi-level techniek kan een alternatief zijn voor patiënten die CPAP niet tolereren of bij wie CPAP en alternatieve niet-chirurgische mogelijkheden falen.

Bimaxillaire osteotomie Bimaxillaire osteotomie is bij geselecteerde OSAS-patiënten in het merendeel van de gevallen succesvol. Het is echter wel een belastende behandeling en wordt daarom in het algemeen niet als eerste keuze toegepast. De behandeling kan bij patiënten met matig tot ernstig OSAS worden toegepast indien CPAP of MRA niet het gewenste effect geven of tot acceptatieproblemen leiden. Daarnaast indien chirurgische interventies zoals een UPPP en/of anterieure mandibulaire osteotomie met hyoidsuspensie onvoldoende effect hebben.

Tracheotomie Tracheotomie heeft een hoge morbiditeit en gaat met slechte patiëntenacceptatie gepaard. De behandeling dient alleen toegepast te worden als laatste redmiddel. Het CVZ concludeert dat tracheotomie zorg is conform stand van de wetenschap en praktijk bij anderszins niet te behandelen ernstig OSAS.

Conclusie Gebaseerd op zwakke evidence van voornamelijk niet-vergelijkend onderzoek concludeert het CVZ dat:

- chirurgie (anders dan neuschirurgie) effectief kan zijn bij geselecteerde patiënten;
- chirurgie minder succesvol is bij patiënten met een hoge AHI en/of hoge BMI;
- gezien het feit dat de interventies inmiddels geruime tijd in praktijk worden toegepast, niet te verwachten is dat er bewijslast beschikbaar zal komen van een hoger niveau dan wat reeds beschikbaar is.
- Er is consensus tussen de relevante beroepsgroepen over het toepassen van de technieken bij specifieke patiëntengroepen zoals weergegeven in tabel 5.

Het CVZ concludeert dan ook dat chirurgische ingrepen (exclusief neuschirurgie) zorg conform stand van de wetenschap en praktijk zijn bij geselecteerde patiënten (Tabel 5).

Tabel 5 Prognostisch gunstige factoren (c.q. selectiecriteria) voor chirurgische behandeling van OSAS

Interventie	Ernst van de OSAS*			Aanvullende voorwaarde(n)
	licht	matig	ernstig	
uvulopalatofaryngoplastiek (UPPP)	ja	ja	nee	- retropalatale obstructie, of veel 'webbing' na tonsillectomie - na falen CPAP-behandeling
hypofarynx-operatie:				
<ul style="list-style-type: none"> • midline-glossectomie, • hyoepiglottoplastiek, of • Repose-system 	nee	nee	nee	
<ul style="list-style-type: none"> • radiofrequente thermotherapie van de tongbasis (RFTB) 	ja	ja	nee	- hypofaryngeale obstructie
<ul style="list-style-type: none"> • genioglossal advancement, of • hyoidthyroidpexie 	nee	ja	ja	- hypofaryngeale obstructie + na falen CPAP-behandeling
multi-leveloperatie	nee	ja	ja	- obstructie op palatinaal en tongbasisniveau + na falen CPAP-behandeling
bimaxillaire osteotomie	nee	ja	ja	- na falen CPAP- of MRA-behandeling of primair bij geselecteerde patiënten ³⁴
tracheotomie	nee	nee	ja	- na falen conservatieve of chirurgische behandeling en grotere chirurgie

*De indeling naar ernst is beschreven in de inleiding van dit rapport.

4.c. Hulpmiddelen

CPAP

Op grond van artikel 2.6, onderdeel z en artikel 2.28 van de Rzv omvat de te verzekeren prestatie CPAP-apparatuur. Het gaat daarbij om hulpmiddelen voor continue positieve luchtdruk tijdens het ademen met toebehoren, indien is voldaan aan een van de zorginhoudelijke criteria, die zijn vermeld in bijlage 3, onderdeel 11, van de Rzv. De in deze bijlage genoemde zorginhoudelijke criteria komen er kortgezegd op neer dat er sprake dient te zijn van een klinisch relevant OSAS, waarbij conservatieve maatregelen niet tot het gewenste resultaat hebben geleid. Verder wordt er gedefinieerd dat er bij een klinische relevant OSAS onder andere sprake is van een $AHI \geq 15$, of een $AI > 10$, of een respiratoire arousal index > 10 . Dit komt overeen met de huidige classificatie van matig en ernstig OSAS. Het CVZ wil de indicatievoorwaarden zoals opgenomen in de Rzv overigens laten vervallen, omdat sinds de invoering van de Zvw alle hulpmiddelen moeten voldoen aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Dit criterium geldt altijd in combinatie met een bepaalde indicatie. Het is daarom voor deze groep hulpmiddelen niet nodig om de indicatievoorwaarden te handhaven in de Regeling. Indien de Minister akkoord gaat, zullen de indicatievoorwaarden per 1 januari 2010 vervallen.

³⁴ Afhankelijk van het niveau van obstructie.

MRA

MRA's staan niet op de hulpmiddelenlijst en zijn anno 2009 dus geen te verzekeren zorg. Echter, het CVZ zal maart of april 2009 een advies uitbrengen om hulpmiddelen niet langer specifiek te omschrijven, maar gebruik te maken van functiegerichte omschrijvingen. MRA's zullen dan tot de volgende categorie behoren: 'Uitwendige hulpmiddelen voor het geheel of gedeeltelijk opheffen van beperkingen ten gevolge van een stoornis in de functie van het ademhalingsstelsel. Het CVZ heeft derhalve in 2008 onderzocht of MRA's voldoen aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Het CVZ concludeerde dat voor volwassenen met lichte tot matige OSAS en voor patiënten die CPAP-behandeling niet kunnen verdragen of bij wie CPAP-behandeling niet succesvol is, behandeling met MRA voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Indien de Minister per 1 januari 2010 het advies van de functiegerichte omschrijving van het CVZ overneemt, is MRA per 1 januari 2010 te verzekeren zorg.

5. Inhoudelijke consultatie

Voor inhoudelijke consultatie zijn de relevante wetenschappelijke verenigingen benaderd, de Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde (NVKNO) en de Nederlandse Vereniging voor Artsen Longziekten en Tuberculose (NVALT). De reacties zijn verwerkt in het rapport. Hieronder wordt puntsgewijs ingegaan op *inhoudelijke* punten en wordt aangegeven of deze tot wijzigingen hebben geleid. In zijn geheel kunnen de verenigingen zich goed vinden in de duiding.

- UPPP wordt bij patiënten die al een tonsillectomie gehad hebben niet aangeraden. Dit is volgens de NVKNO en NVALT correct, maar geven aan dat ZPP dan wel is geïndiceerd (ref Friedman). *Het CVZ heeft dit in de tabel verwerkt.*
- De NVALT geeft aan dat de definitie van OSAS reeds vanaf 1999 AHI > 5 + klachten is, echter de indeling naar ernst is van belang: Licht 5-15, matig 15-30, ernstig >30. Vaak wordt diagnose en behandeling door elkaar gehaald. Zo is CPAP geïndiceerd bij alleen matig/ernstig OSAS dus vanaf een AHI > 15. *De indicatie voor CPAP is aangepast van licht, matig en ernstig naar alleen matig en ernstig.*
- De deskundigen attenderen erop dat alcoholverslaving ook een onderdeel kan zijn van het behandelarsenaal. *Het CVZ wijst erop dat in tabel 1 alcoholabstinentie in de avond is weergegeven. Behandeling van alcoholverslaving is niet meegenomen in de duiding aangezien dit niet de richtlijn is weergegeven. Het CVZ heeft zich beperkt tot de interventies in de richtlijn.*
- Er wordt aangegeven dat bij licht OSAS conservatieve

maatregelen effectief kunnen zijn. Bij matig –en ernstig OSAS is de effectiviteit van conservatieve maatregelen beperkt en dienen tevens effectievere behandelingen te worden ingezet. *Dit is aangepast. Wel wil het CVZ erop wijzen dat ongeacht de ernst altijd conservatieve maatregelen moeten worden toegepast indien mogelijk.*

- Er wordt aangegeven dat genioglossal advancement, hyoidthyroidpexie en multi-leveloperatie pas na CPAP falen moet worden toegepast. Bimaxillaire osteotomie en UPPP na falen CPAP-behandeling of primair bij geselecteerde patiënten. *Dit is aangepast in tabel 5.*

6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk

6.a. Conservatieve maatregelen

Zorg conform stand van de wetenschap en praktijk:

- hulp bij stoppen met roken (uitgezonderd de nicotinevervangende zelfzorgmiddelen, bupropion voor de indicatie stoppen met roken en varenicline);
- gewichtsvermindering;
- positietherapie.

Zorg **niet** conform stand van de wetenschap en praktijk:

- medicamenteuze behandeling

6.b. Chirurgische interventies

6.b.1. Verbetering neuspassage

Neuschirurgie ter behandeling van OSAS is **geen** zorg conform stand van de wetenschap en praktijk.

6.b.2. Andere chirurgische interventies

Beoordeling van de weergegeven chirurgische interventies is lastig vanwege de beperkte bewijslast (C-niveau). Indirecte vergelijking is lastig omdat de verschillende interventies op andere niveaus ingrijpen. Echter, bij nauwkeurige patiëntselectie lijken de interventies, afzonderlijk of in combinatie, wel een effect te hebben. Het CVZ concludeert dan ook dat chirurgische ingrepen zorg conform stand van de wetenschap en praktijk zijn bij geselecteerde patiënten (tabel 5).

6.c. Hulpmiddelen

Zorg conform stand van de wetenschap en praktijk:

- CPAP: indien sprake is van een klinisch relevant matig of ernstig OSAS, waarbij conservatieve maatregelen niet tot het gewenste resultaat hebben geleid;
MRA: voor volwassenen met lichte tot matige OSAS en voor patiënten die CPAP-behandeling niet kunnen verdragen of bij wie CPAP-behandeling niet succesvol is.
Aangezien een wetswijziging nodig is voordat MRA een te verzekeren prestatie is, zal MRA op z'n vroegst 1 januari 2010 extramuraal te verzekeren zorg zijn.

Bijlage 1: CBO Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies voor therapeutische interventies

	Interventie
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen

Bijlage 2: Aanvullende searches

Databases: medline + citatie-analyse

Limieten: Publication Date from 2006/01/01 to 2008/12/16, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review

Behandeling	Zoektermen
Positietherapie	sleep position AND obstructive sleep apnea
RFTB	radiofrequent ablation AND tongue base
UPPP	obstructive sleep apnea AND uppp
Genioglossal advancement	genioglossal advancement OR genioglossus advancement
Midline glossectomie	glossectomies AND obstructive sleep apnea
Hyoepiglottoplasty	hyoepiglottoplasty AND obstructive sleep apnea
Hyoidthyroidpexia	hyoidthyroidpexia AND obstructive sleep apnea
Multilevel surgery	obstructive sleep apnea AND multilevel surgery
Tracheotomie	tracheostomy AND obstructive sleep apnea

Bijlage 3: Overzicht studies aanvullende search

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijsklasse
Positietherapie								
Skinner 2008	gerandomiseerde cross-over studie FU: 1 maand	n=20)	thoracic anti supine band (TASB) vs nasalCPAP	Licht tot matig ernstig positie-afhankelijke OSAS	AHI succes ^{II}	Pre: 22,7 Post TASB: 12,0 Post CPAP: 4,9 TASB: 13/18 CPAP: 16/18	Statistisch significant verschil tussen uitkomst AHI TASb vs CPAP (n=0,02)	B
Verbetering neuspassage								
Kohler 2007	Systematische review FU: NG	N=22	CPAP+neuspassage chirurgie vs neuspassage chirurgie	NG	Nasale obstructie adhv VAS	Geblindeerde beoordelaar:- 0,9cm Niet-geblindeerde beoordelaar:- 3,0cm	De auteurs concluderen dat chronische nasale obstructie een minimale rol schijnt te spelen bij de pathogenese van OSAS.	B
UPPP								
Plywaczewski 2007	Retrospectieve case serie FU: 28,5 maanden	N=22	UPPP	Ernstige OSAS in obese mannen	Succes ^{II}	13.6%	De auteurs concluderen dat UPPP niet effect is in de meerderheid van obese OSAS patiënten	C

^{II} AHI ≤ 10

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijsklasse
Walenczak 2007	Retrospectieve case serie FU: 12-14 maanden	N=20	UPPP	Licht tot matige OSAS en BMI<30	Succes ^{kk} Gem RDI	Na 4-6 maanden: 75% Na 1 jaar: 60% Pre: 21 4-6 maanden: 10: 1 jaar: 10	Herhaalde diagnose is noodzakelijk vanwege verslechtering van de initieel behaalde resultaten in de loop van de tijd	C
Chisholm 2006	Prospectieve case serie FU: ≥ 4 maanden	N=20	LAUP	Patiënten met matig tot ernstig OSAS die niet CPAP tolereren	Reductie van AHI	Na minstens 4 maanden 74% reductie (48 ->13)	Er was niet sprake van gewichtsverlies in de patiënten Auteurs wijden success percentage aan nauwkeurige selectie van patiënten	C
Multilevelchirurgie								
Stripf 2007	Retrospectieve case serie FU: 4 jaar	N=25	Reductie van het neusbot (indien nodig gecombineerd met septum plastie), UPPP, neuschirurgie en tonsillectomie en/of RFTB	matig ernstig-ernstig OSAS	Succes ^{jj} Reductie van AHI	52% (13/25) 40->17 (p<0.0001)		C

^{jj} AHI/RDI ≤10.

^{kk} RDI reductie ≥ 50%

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijsklasse
Richard 2007	Prospectieve case serie Gem FU: 4,4 maanden	N=22	One-stage multilevel operatie, waarbij genioglossus advancement	matig ernstig-OSAS met een AHI < 55	Reductie van AHI Succes ^{mmm} Response ⁿⁿ Reductie desaturatie index	49 -> 29 (p < 0.0001) 45% AHI < 55 = 56% AHI > 55 = 0% 27% 32 -> 18 (p < 0.0001).	Geen verschil tussen groepen met en zonder genioglossus advancement Auteurs concluderen dat one stage multilevel surgery een alternatief is voor CPAP na nauwkeurige patiënten selectie bij patiënten met matig tot ernstig OSAS met een AHI<55.	C
Lin 2008	Systematische review inclusief meta-analyse Gem FU: 7,3 maanden	N=1.978 49 studies gevonden (één RCT, 2 retrospectieve vergelijkende studies en 46 case series)	Multilevel-chirurgie van de bovenste luchtwegen De inclusiecriteria waren ingrepen op tenminste twee niveaus (neus, orofaynx,	OSAS	Succes ^{mmm}	66%,	Complicaties in 14.6% Auteurs concluderen dat multilevel-chirurgie resulteert in verbetering, echter het beschikbare	C

^{ll} AHI 50 % en <20

^{mmm} AHI 50 % en <20

ⁿⁿ Reductie van AHI van 20-50%

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijs-klasse
Broek 2008	Retrospectieve cohort studie FU: NG	N=38 vs. 37	UPPP vs. UPPP met RFTB	Licht tot ernstig OSAS met palatale en retroglossale obstructie	Succes ^{oo}	42% versus 49% (ns)	bewijs is van lag niveau Geen ernstige complicaties Auteurs concluderen dat UPPP combineren met RFTB maar tot een kleine verbetering leidt, echter aangezien er geen grote nadelen zijn aan RFTB kan het worden toegevoegd.	C
Friedman 2007	Retrospectieve case serie FU: 6 maanden	N=122	Minimaal invasieve single-stage multilevel behandeling op 3 niveaus: nasaal, pillar implants en RFTB	Licht-matig ernstige OSAS	Succes ^{oo} Reductie van AHI	48% 23 -> 10	Auteurs concluderen dat minimaal invasieve single-stage multilevel behandeling een optie is bij patiënten met Licht-matig OSAS hoewel een tweede behandeling nodig kan zijn	C
Benazzo 2008	Retrospectieve cohort studie	N=109	Hyoidthyreoidpexie werd	OSAS	Succes ^{pp}	62%	Non-responders hadden pre-	C

^{oo} AHI 50 % en <20

^{pp} AHI < 20

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiën- ten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijs- klasse
			gecombineerd met orofangeale en nasale chirurgie na minimaal een periode van zes maanden met CPAP				operatief een veel hogere BMI en hogere AHI	

Afkortingen: BMI= body mass index; FU=follow-up; LAUP= laser assisted uvulalatoplasty; NG= Niet gerapporteerd; UPPP = Uvulopalatofaryngoplastiek ; VAS=visual analogue scale

Literatuurlijst

- ¹ Conceptrychtlijn Diagnostiek en behandeling van het obstructievelaapapneusyndroom bij volwassenen. Utrecht: CBO; 2008.
- ² Hoekema A, Stegena B, Wijkstra PJ, et al. Obstructive sleep apnea therapy. J Dent Res 2008;87:882-7.
- ³ Uyar M, Elbek O, Aydin N, et al. [Clinical profiles of obstructive sleep apnea syndrome]. [Turkisch thoracic journal] Tur toraks der 2008;9:113-6.
- ⁴ Veasey SC, Guilleminault C, Strohl KP, et al. Medical therapy for obstructive sleep apnea: a review by the medical therapy for obstructive sleep apnea task force of the standards of practice committee of the American academy of sleep medicine. Sleep 2006;29:1036-44.
- ⁵ Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. Ann Intern Med 2005;142:187-97.
- ⁶ Kaparianos A, Sampsonas F, Karkoulas K, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome and genes. Neth J Med 2006;64:280-9.
- ⁷ Hiestand DM, Britz P, Goldman M, et al. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population: results from the national sleep foundation sleep in America 2005 poll. Chest 2006;130:780-6.
- ⁸ Institute for Clinical System Improvement (ICSI). Health Care Guideline: Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. 2008. www.icsi.org/sleep_apnea/sleep_apnea__diagnosis_and_treatment_of_obstructive_.html.
- ⁹ Centers for medicare and medicaid services. Continuous positive airway pressure (CPAP) Therapy for obstructive sleep apnea (OSA) - JA6048. 2008. www.cms.hhs.gov/ContractorLearningResources/downloads/JA6048.pdf.
- ^x Skinner MA, Kingshott RN, Filsell S, et al. Efficacy of the 'tennis ball technique' versus nCPAP in the management of position-dependent obstructive sleep apnoea syndrome. Respirology 2008;13:708-15.
- ^{xi} Kohler M, Bloch KE, Stradling JR. The role of the nose in the pathogenesis of obstructive sleep apnoea and snoring. Eur Respir J 2007;30:1208-15.
- ^{xii} Pływaczewski R, Bednarek M, Jonczak L, et al. Uwulopalatofaryngoplastyka (UPPP) jako zabieg nieskuteczny w leczeniu ciężkiego obturacyjnego bezdechu sennego (OBS) [Failure of uvulopalatopharyngoplasty (UPPP) in severe obstructive sleep apnoea (OSA)]. Pneumonol Alergol Pol 2007;75:121-8.
- ^{xiii} Walenczak I, Sieńkiewicz A, Rogowski M, et al. Ocena skuteczności uwulopalatofaryngoplastyki w leczeniu wyselekcjonowanych chorych z łagodną i średnio zaawansowaną postacią zespołu zaburzeń oddechowych podczas snu – pierwszy rok obserwacji pooperacyjnej [The evaluation of the effectiveness of uvulopalatopharyngoplasty in the treatment of selected patients with mild to moderate obstructive sleep apnoea--one year of postoperative follow up]. Pol Merkur Lekarski 2007;22:529-31.
- ^{xiv} Chisholm E, Kotecha B. Oropharyngeal surgery for obstructive sleep apnoea in CPAP failures. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007;264:51-5.
- ^{xv} Kezirian EJ, Goldberg AN. Hypopharyngeal surgery in obstructive sleep apnea: an evidence-based medicine review. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:206-13.

-
- ^{xvi} Lin HC, Friedman M, Chang HW, et al. The efficacy of multilevel surgery of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Laryngoscope* 2008;118:902-8.
- ^{xvii} Broek E van den, Richard W, Tinteren H van, et al. UPPP combined with radiofrequency thermotherapy of the tongue base for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:1361-5.
- ^{xviii} Stripf EA, Kühnemund M, Selivanova O, et al. Practicability of a surgical multilevel therapy in patients with obstructive sleep apnea. *HNO* 2007;55 Suppl 1:E1-6.
- ^{xix} Friedman M, Lin HC, Gurpinar B, et al. Minimally invasive single-stage multilevel treatment for obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Laryngoscope* 2007;117:1859-63.
- ^{xx} Benazzo M, Pagella F, Matti E, et al. Hyoidthyroidpexia as a treatment in multilevel surgery for obstructive sleep apnea. *Acta Otolaryngol* 2008;128:680-4.
- ^{xxi} Richard W, Kox D, Herder C den, van Tinteren H, et al. One stage multilevel surgery (uvulopalatopharyngoplasty, hyoid suspension, radiofrequent ablation of the tongue base with/without genioglossus advancement), in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:439-44.