

Leerdoel

- Wat betekent het idee van typering van slaap apneu voor de praktijk voor slaapgeneeskunde anno 2024?
- Programma:
 - 1. Introductie typering
 - 2. Huidige dilemma's
 - 3. Nieuwe ontwikkelingen
 - 4. Wat is feno- en endotypering
 - 5. Verdieping aan de hand van casuïstiek
 - 6. Conclusies



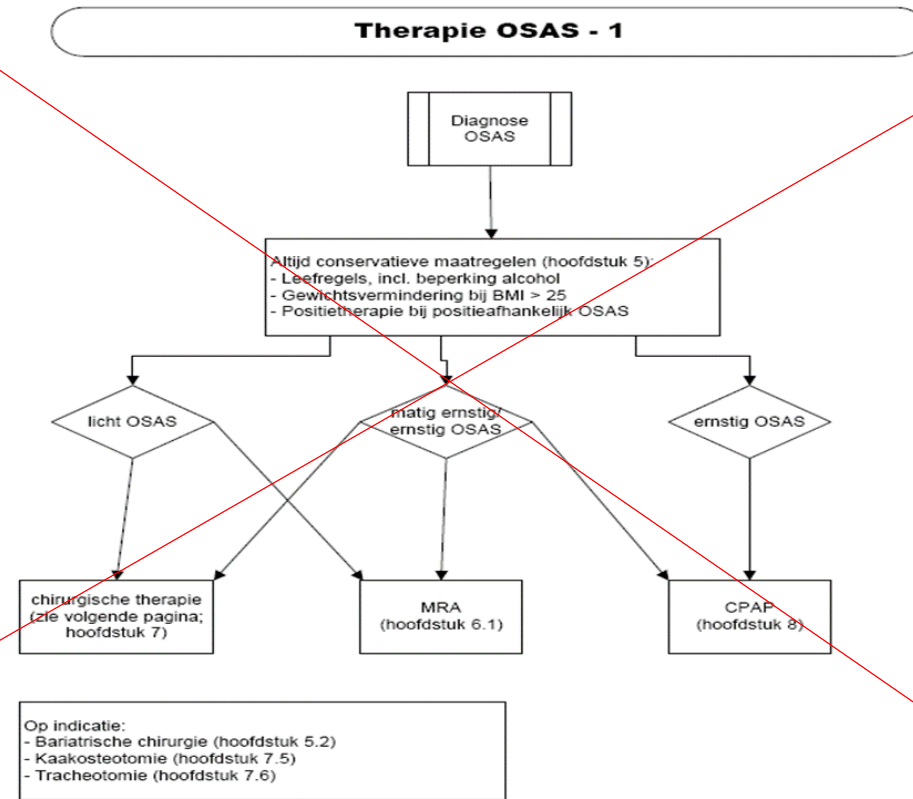
Vroeger (anno
1990) was het
makkelijk!

- Klachten (slaperig) + AHI = CPAP, tenzij de patiënt eerst bij de KNO-arts kwam (dan UPPP/TE)



Welk schema hanteren we nu ?

Stroomdiagram behandeling van patiënten met OSAS



Twée actuele problemen

- I: Ongeveer 50% van de patiënten is na 3 jaar gestopt met CPAP (Frankrijk)
- II. Juiste behandeling voor juiste patiënt? Op grond waarvan?
- De AHI?
- De Anamnese ?
- Uitkomsten?



De AHI ligt onder vuur: een samenvatting

obstructive sleep apnea

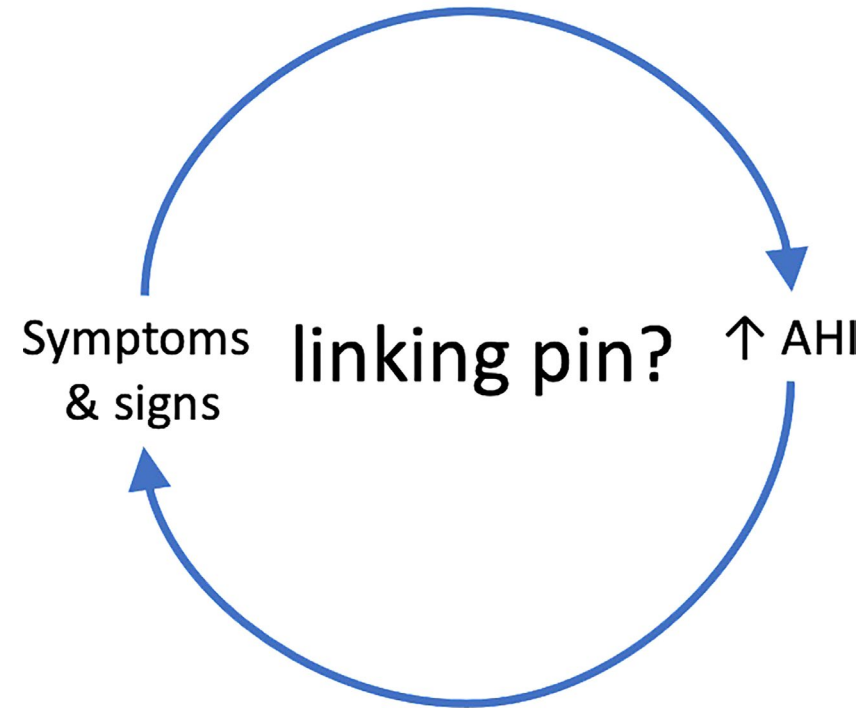
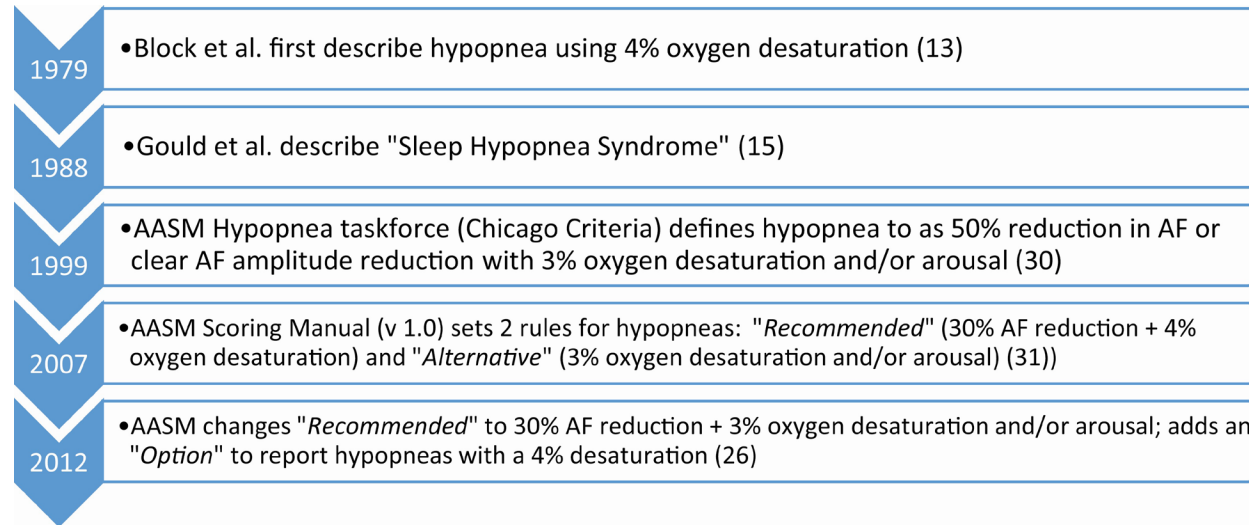


Figure 1. Timeline of hypopnea definitions.



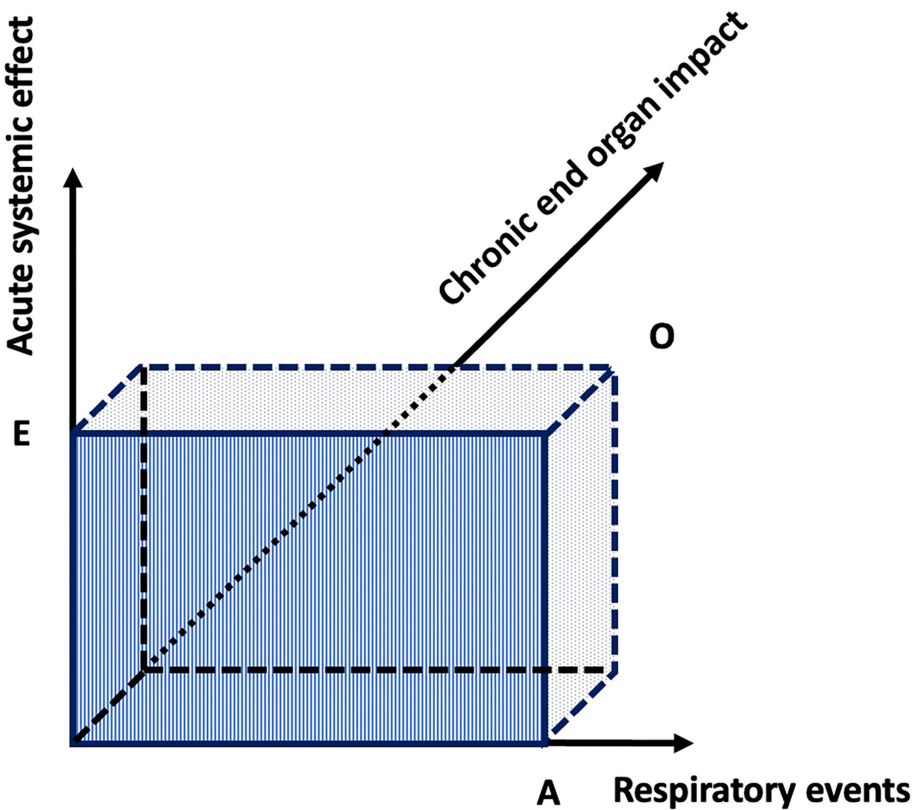
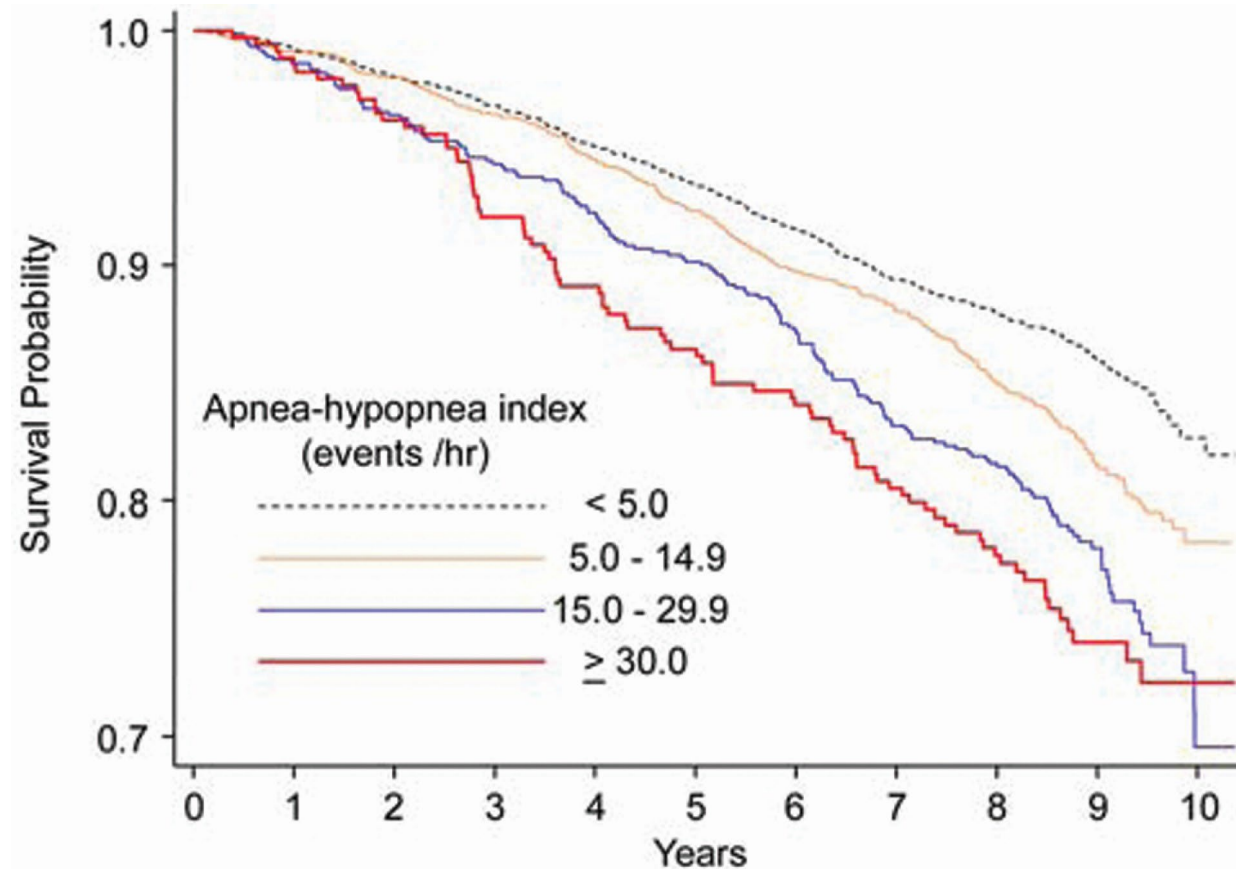


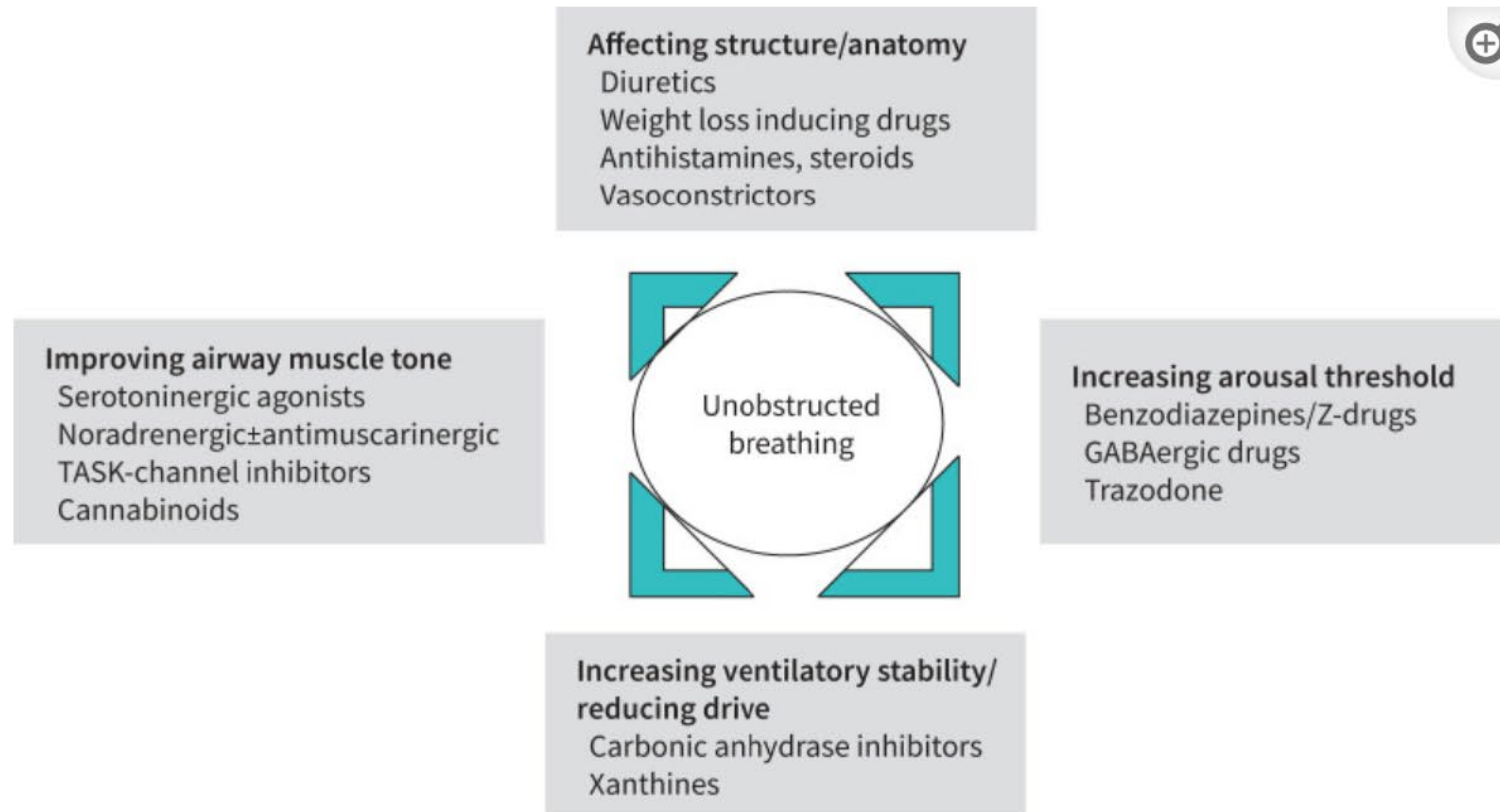
Figure 3. Kaplan-Meier survival curves across categories of apnea-hypopnea index (AHI-4%). [Reproduced from Punjabi, et ...



Komen er toch eindelijk medicijnen voor slaap
apneu?

Ontwikkeling Geneesmiddelen

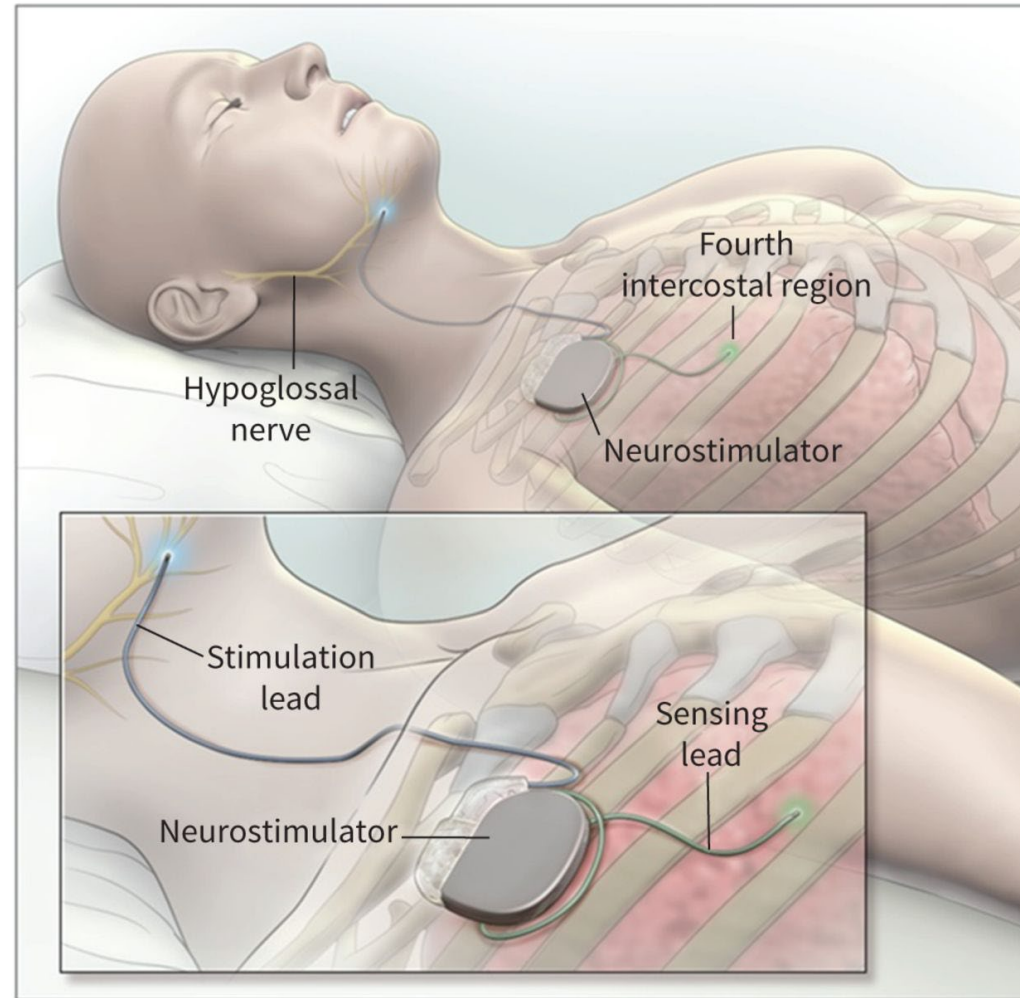
FIGURE 6



Principal current strategies for drug development in obstructive sleep apnoea. GABA: γ -aminobutyric acid.

Nieuwe behandelingen?

Example of an upper airway stimulator system which is based on delivering stimulation to the hypoglossal nerve via a unilateral cuff electrode.



Jean-Louis Pépin et al. Eur Respir J 2022;59:2101788

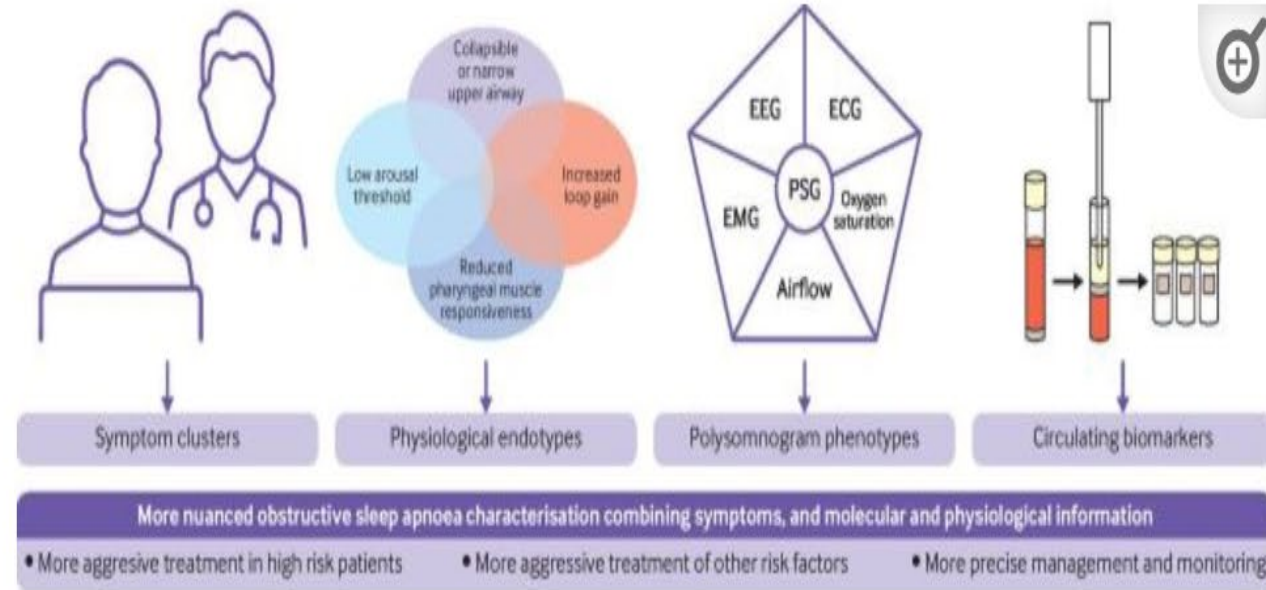
Wat is fenotypering/endotypering?

- Fenotypering: Eigenschappen van de patiënt zoals deze zich presenteert, zoals anamnese, lichamelijk onderzoek, in het kort patiënt data, ook wel symptoom clusters
- Endotypering: Eigenschappen van het onderzoek/pathofysiologie bij patiënt, zoals PSG/PG

FIGURE 1



Figure 1

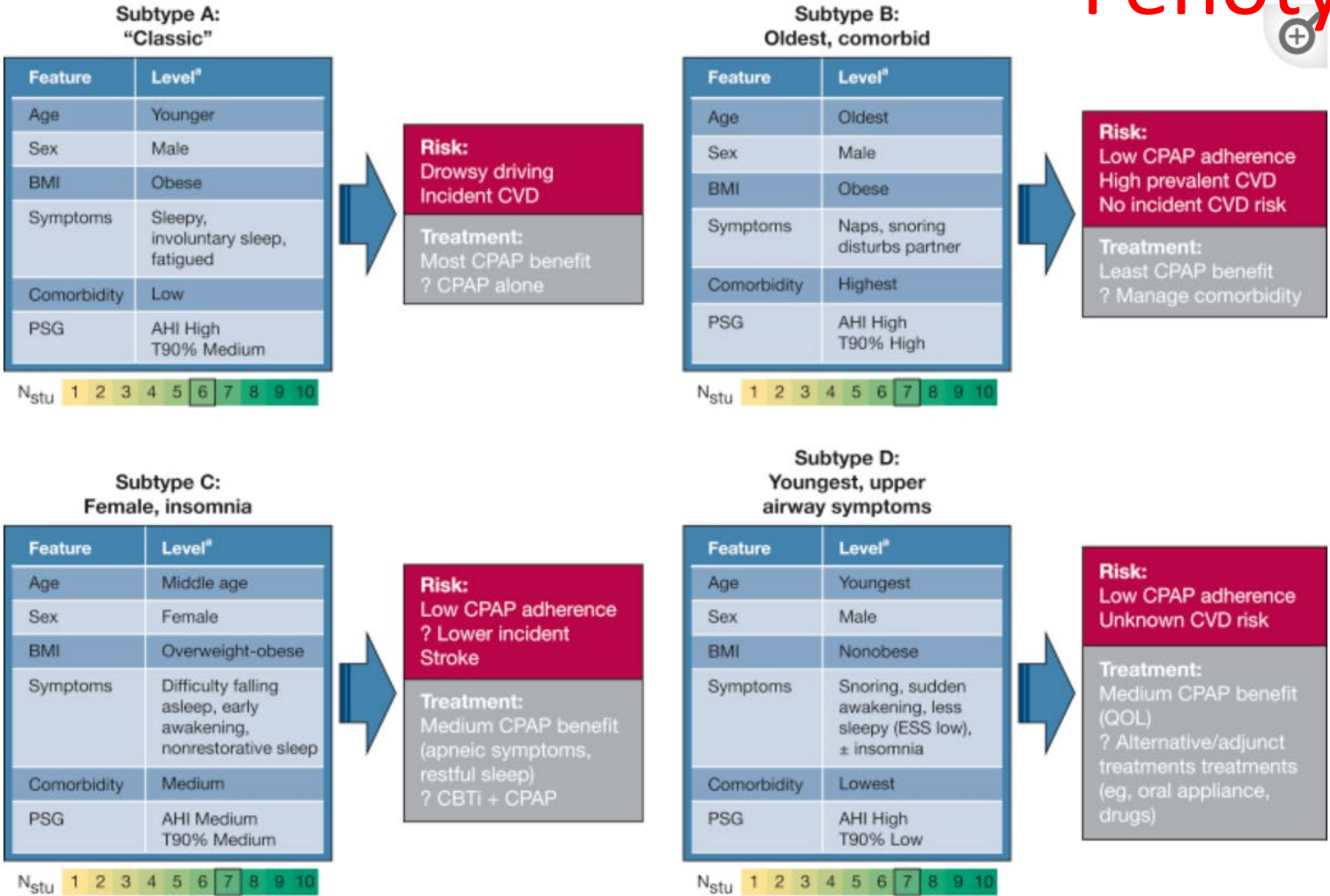


Precision care management for obstructive sleep apnoea with symptom clusters, polysomnogram phenotypes, physiological endotypes, and circulating biomarkers.

PSG=polysomnography; EEG=electroencephalography; ECG=electrocardiography; EMG=electromyography

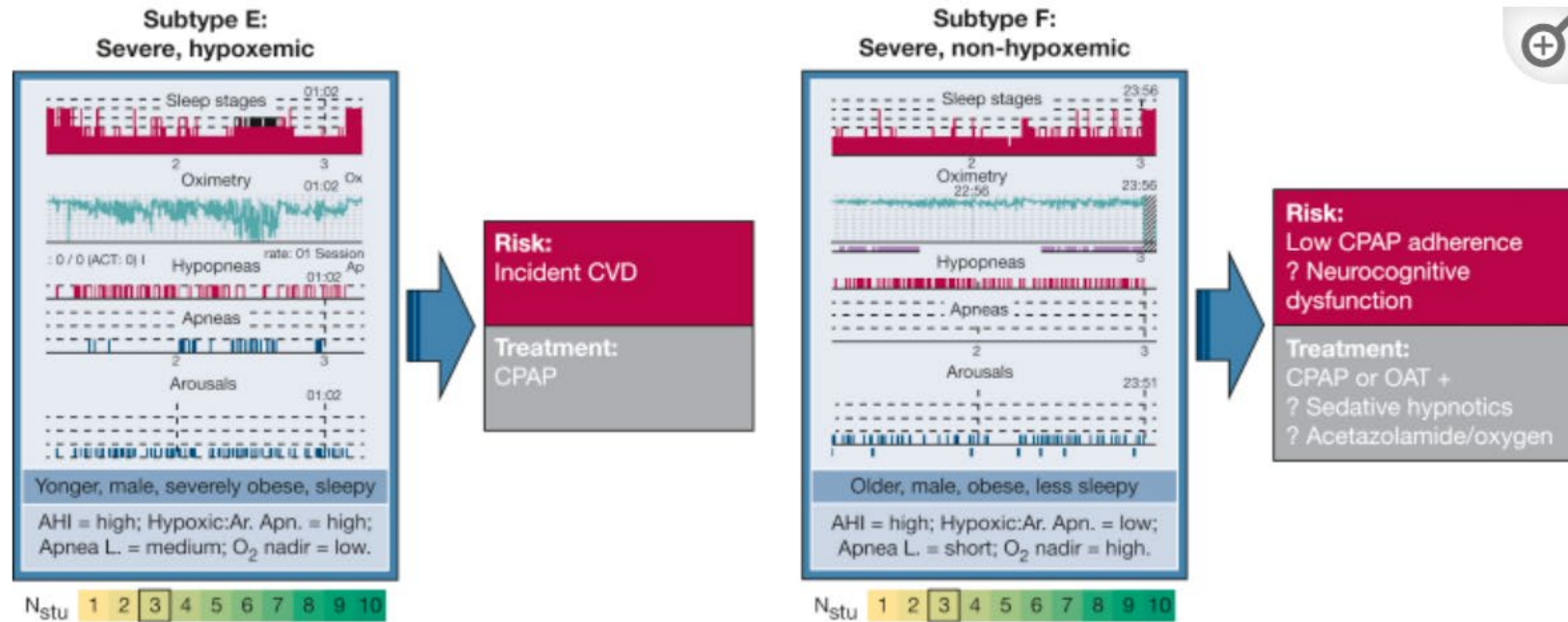
Figure 1

Fenotyping

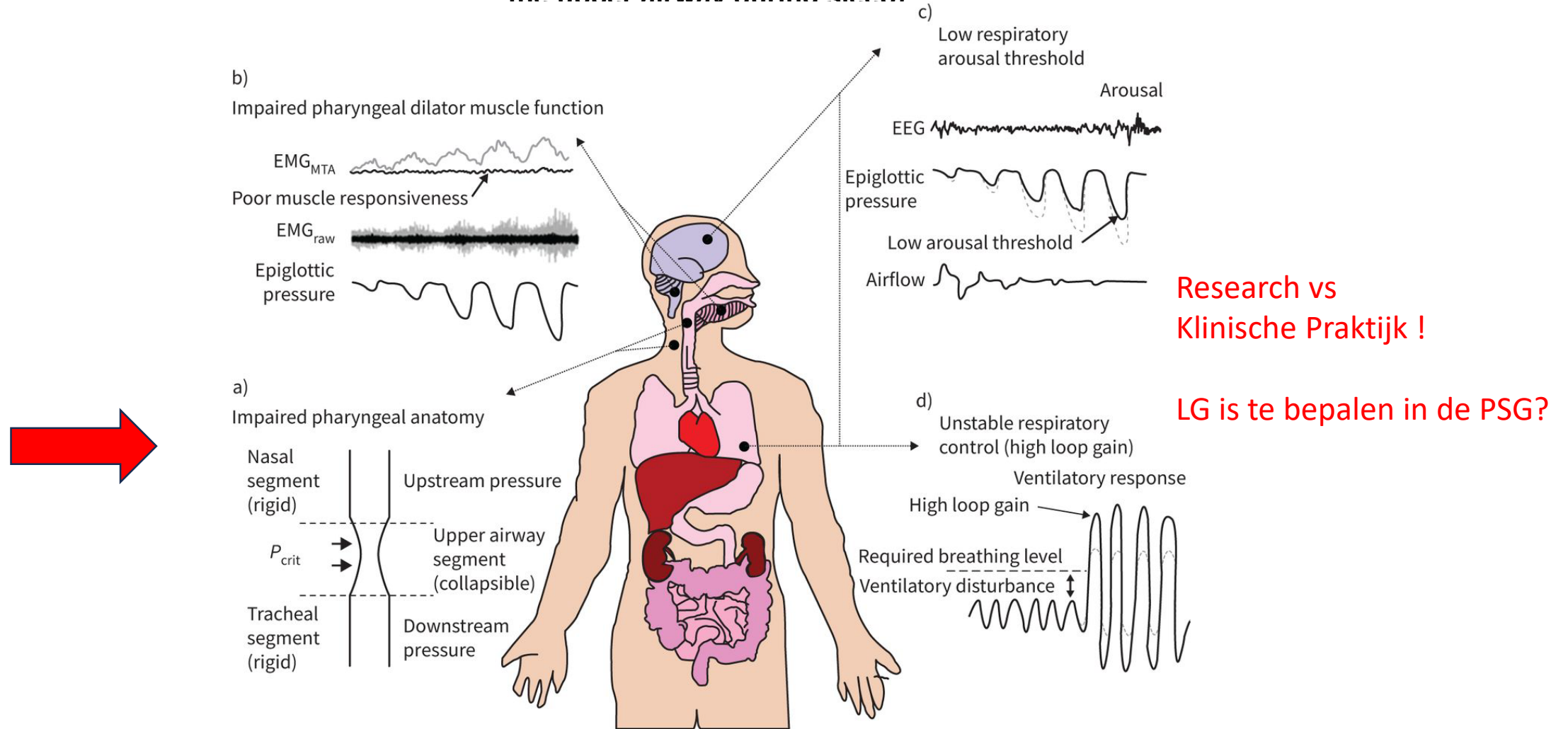


PSG typing

Figure 2

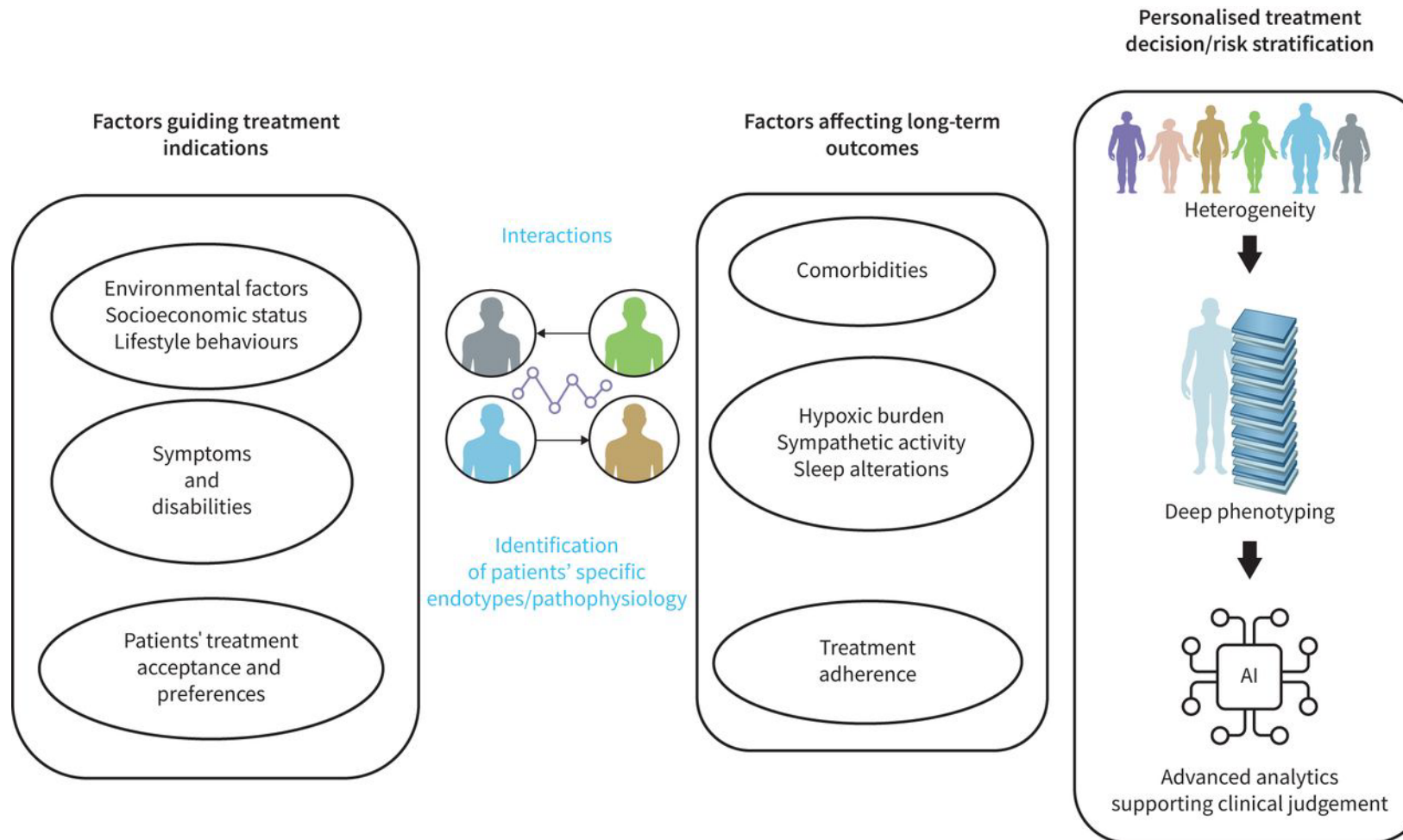


Schematic of the four key **endotypic traits that contribute to obstructive sleep apnoea (OSA) pathophysiology. a) Impaired pharyngeal anatomy (elevated critical closing pressure (P_{crit}) of the upper airway during sleep)**



Jean-Louis Pépin et al. Eur Respir J 2022;59:2101788

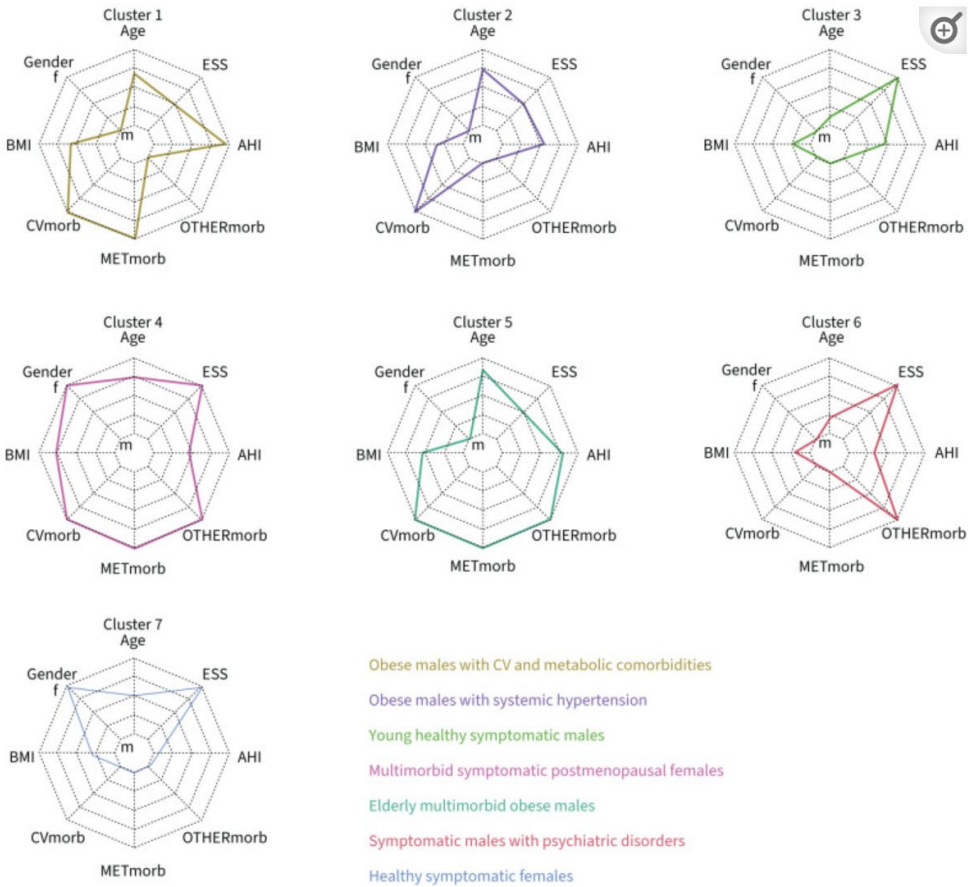
Routine management of obstructive sleep apnoea can now be conducted using analytical step-by-step approaches and reasoning, distinguishing symptomatic versus nonsymptomatic phenotypes and easy-to-identify endotypes (treatable conditions), and predicting poo...



Jean-Louis Pépin et al. Eur Respir J 2022;59:2101788

Phenotyping: using data

FIGURE 2

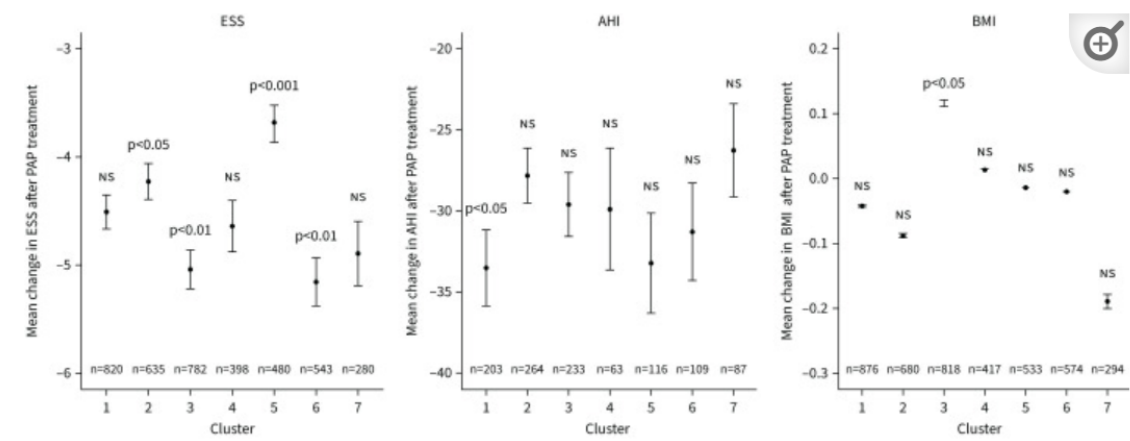


Spider charts of characteristics of obstructive sleep apnoea (OSA) patients to highlight the differences among the seven clusters. The variables displayed in the spider charts that reflect characteristics of OSA patients are body mass index (BMI), age, sex, apnoea–hypopnoea index (AHI), Epworth sleepiness scale (ESS), cardiovascular comorbidities (CVmorb), metabolic comorbidities (METmorb) and other comorbidities (OTHERmorb). For the respective clusters the median (categorical variables) or mean (continuous variables) value was calculated for each of the variables and represented by solid lines in the spider chart. For cardiovascular, metabolic and other comorbidities the related median values are either 0 (comorbidities not present) or 1 (comorbidities present). For sex, the related median values correspond to males (m) or females (f). In the spider plot the continuous variables are ranked from lowest mean (in the centre of the spider plot) to highest mean (edge of the spider plot). See [table 1](#) for the range of mean values for continuous variables and [table 2](#) for the comorbidities summary statistics.

Yassen ERJ 2022

- ESADA
- 20000 ptes
- 7 clusters
- PAP FU in 5000

FIGURE 3

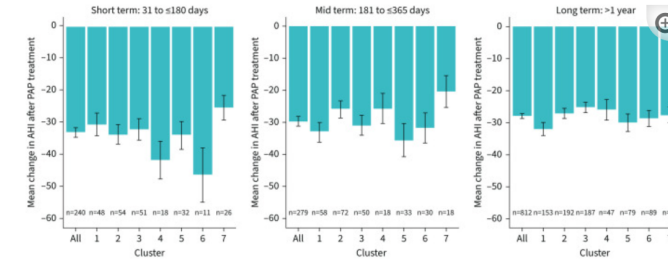


Mean±SE change in Epworth sleepiness scale (ESS), apnoea-hypopnoea index (AHI) and body mass index (BMI) at follow-up visit 1 for each cluster in patients treated with positive airway pressure (PAP). The number of obstructive sleep apnoea patients (n) and p-values (ANOVA) (NS: not significant) are depicted for each cluster.

Commentaar:

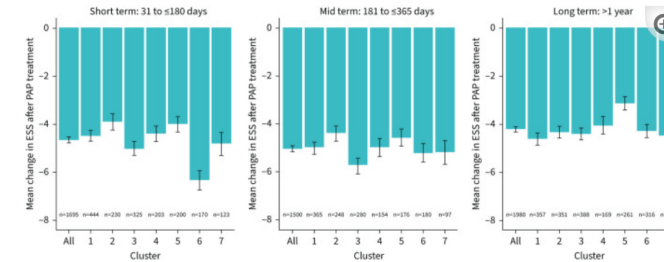
- Grote dataset
- Data @ AHI
- AHI data?
- Data FU 15000 niet beschikbaar?
- Prospectief?
- Verschillen clusters klinisch bruikbaar?

FIGURE 4

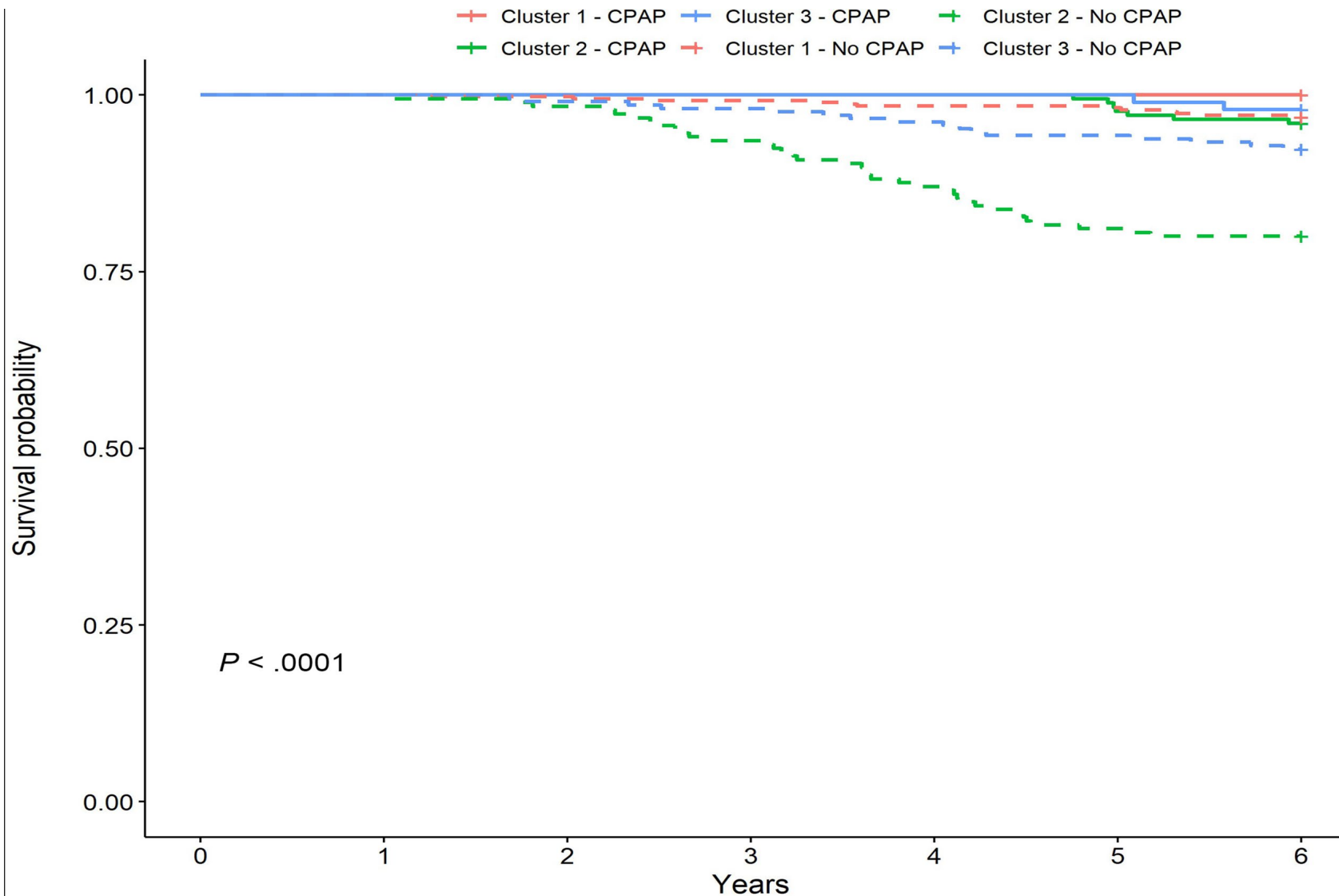


Mean±SE change in apnoea-hypopnoea index (AHI) at follow-up visit 1 or 2 for the full population (All) and for each cluster stratified by time of visit (short-term: 31 to ≤180 days; mid-term: 181 to ≤365 days and long-term: >1 year) relative to baseline visit. There was no statistically significant difference in the AHI change between clusters (ANOVA p=0.11 for short-term: 31 to ≤180 days; ANOVA p=0.22 for mid-term: 181 to ≤365 days, ANOVA p=0.34 for long-term: >1 year). PAP: positive airway pressure.

FIGURE 5



Mean±SE change in Epworth sleepiness scale (ESS) score from baseline to follow-up visit 1 or 2 is shown for the full population (All) and for each cluster stratified by time of visit (short-term: 31 to ≤180 days; mid-term: 181 to ≤365 days and long-term: >1 year) relative to baseline visit. Statistically significant difference in the ESS change from baseline between clusters within each class of visit time was observed (ANOVA p<0.001 for short-term: 31 to ≤180 days, ANOVA p<0.05 for long-term: >1 year). No statistically significant (ANOVA p=0.08) differences in ESS change was observed in the visit window mid-term: 181 to ≤365 days. PAP: positive airway pressure.



Silveira JCSM 2022

- 1200 ptes
- 3 clusters
- C 1 M/ModOSAS
- C 2 M/CV!/Sev
- C 3 F/COMISA
- Retrospective
- C 3 +/- CPAP
- Significant

Polysomnographic characteristics of excessive daytime sleepiness phenotypes in obstructive sleep apnea



An international study of 2083 adult patients diagnosed with OSA with in-laboratory diagnostic polysomnographic studies

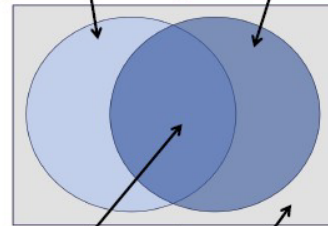
Sleepiness Phenotypes

At Risk of Dozing defined as ESS>10

Feeling Sleepy defined as Reported Daytime Sleepiness ≥ 3 times/week

Feeling sleepy only

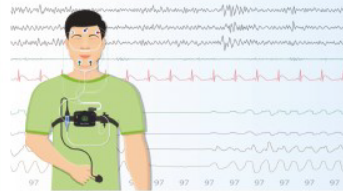
Risk of dozing only



Both at risk of dozing and feeling sleepy

Non-sleepy

Polysomnographic characteristics



- OSA severity and hypoxia
- Duration of Stages of Sleep
- Sleep Latency
- Wake after Sleep Onset
- Arousals and Limb Movements
- EEG Characteristics
- Odds Ratio Product (ORP)

Results

Compared to other sleepiness phenotypes, the group “both at risk of dozing and feeling sleepy” had:

- Higher OSA event indices
- More severe hypoxia
- Greater arousal intensity

Compared to “non-sleepy” or “feeling sleepy only” phenotypes, the two groups at “risk of dozing”:

- Spent less time awake
- Had a shorter sleep latency
- ORP traits indicating more wakefulness

Overall, effect sizes indicated a weak association between the sleepiness phenotypes and polysomnographic characteristics

Maar nu de vertaling naar de praktijk!

Wat gaan wij met deze inzichten doen?



Fenotypering lijkt een bijdrage te kunnen leveren aan de behandeling van slaap apneu, maar nog beperkte data



Nieuwe inzichten inclusief plaats medicatie en nieuwe behandelingen zijn nog niet toe aan richtlijn vorming



Endotypering is mogelijk, maar vaak technisch nog lastig. Ook voor dit onderwerp nog geen richtlijnen



Medicatie vraagt een precieze diagnose!

Begin of ga door met denken in termen van typering !

- We kennen typering al. Bijvoorbeeld OHS, vrouw en OSAS, COMISA.
- Beschrijf essentiële zaken uit anamnese en LO ook in conclusie
- Idem voor slaap onderzoek
- Probeer te typeren en rationale behandeling toe te lichten
- Denk alvast maar aan typering!

COMISA : anamnese, man 55 jaar

- Slaapt al jaren slecht, slaapt goed in maar doorslapen is een probleem.
- Heeft een stressvolle jaren achter de rug met dochter.
- Moest met name alert zijn in de nacht..
- Is nu redelijk onder controle.
- Slaap cursussen hielpen niet, kreeg ook EMDR.
- Gaat naar bed om 2245, doet eerst meditatie.
- Hoofd is dan wel leeg.
- Wordt tussen 0130 en 0400 wakker.
- Kan dan pas 1 a 2 uur later in slaap vallen.
- Gaat er om 0700 uit.
- Is een snurker, geen ademstops.
- Staat moe op.
- Voelt druk in het hoofd, hele dag.
- Doet overdag geen dutten, ligt wel voor meditatie.
- Kan wel dommelen, bijvoorbeeld TV kijken.
- Autorijden gaat goed.
- Heeft last van problemen met concentratie.
- Geen RLS of parasomnia.
- BMI 28, ISI 19, ESS 3

COMISA : data

BESCHRIJVING:

Totale Slaap Tijd: 08:00:00

Slaaplatentie: 1,8 minuten

Slaap efficiëntie: 95,1 %

REM periodes: 5 REM latentie: 82 min

TST(= Totale Slaap Tijd):

NREM1: 14,1 %

NREM2: 52,1 %

NREM3: 22,2 %

REM slaap: 11,7 %

Arousals:

Alle Arousals (index)= 6,2 /h Aantal periodes WASO= 14

Resp Arousals (index)= 1,8 /h

Apneu/hypopneu index:

AI= 15,4 /h (OI:6,2 /h, CI: 8,9 /h, MI:0,2 /h) HI= 17,9 /h

AHI= 33,2 /h

Rugligging: AHI= 59,1/h (rug in TST= 49,3 %)

AHI links= 6,4/h AHI rechts= 18,6/h

REM AHI= 7,5/h NREM AHI= 36,7/h

Non rug AHI= 8,1/h (non rug in TST= 50,7 %)

SpO2:

Basis O2= 93% , gemiddelde O2: 93 % met een minimum O2 van: 86 %

Tijd O2 onder 90%: 00:13:34 uur.

O2 desaturatie index (afname = 3%)= 28,9 /h

O2 desaturatie index (afname = 4%)= 15,1 /h

Hartslag: gb

Gemiddelde= 60 bpm

(P)LM's:

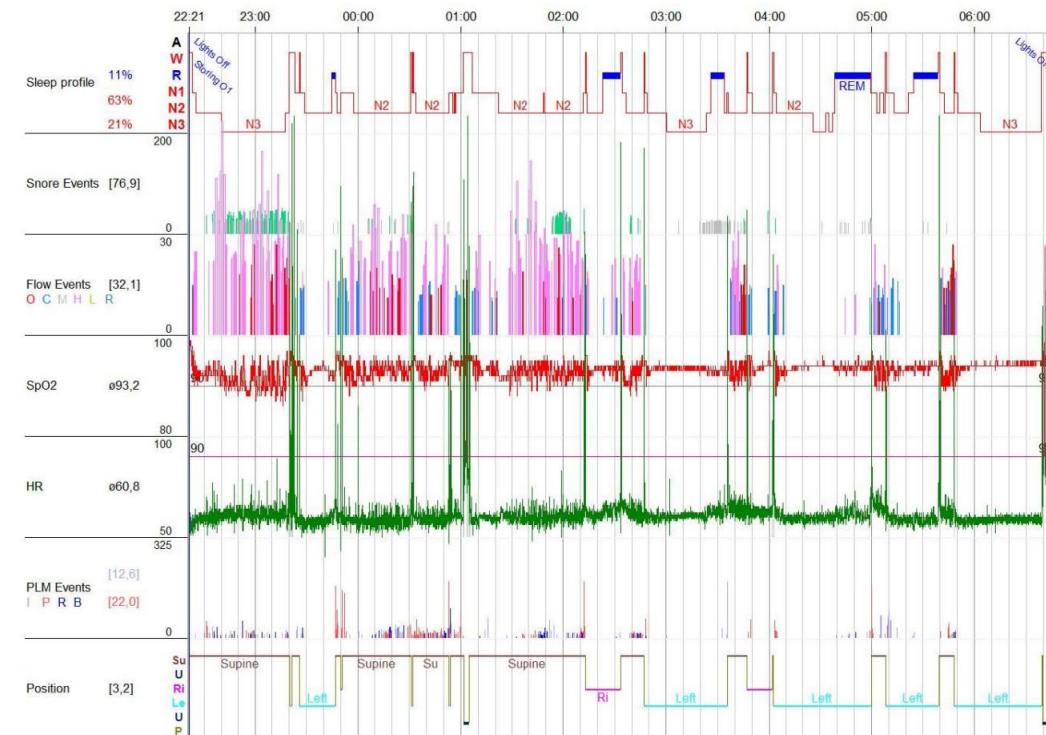
PLM-Index= 14,5 /h

PLM's met arousal index= 1,1 /h

SAMENVATTING:

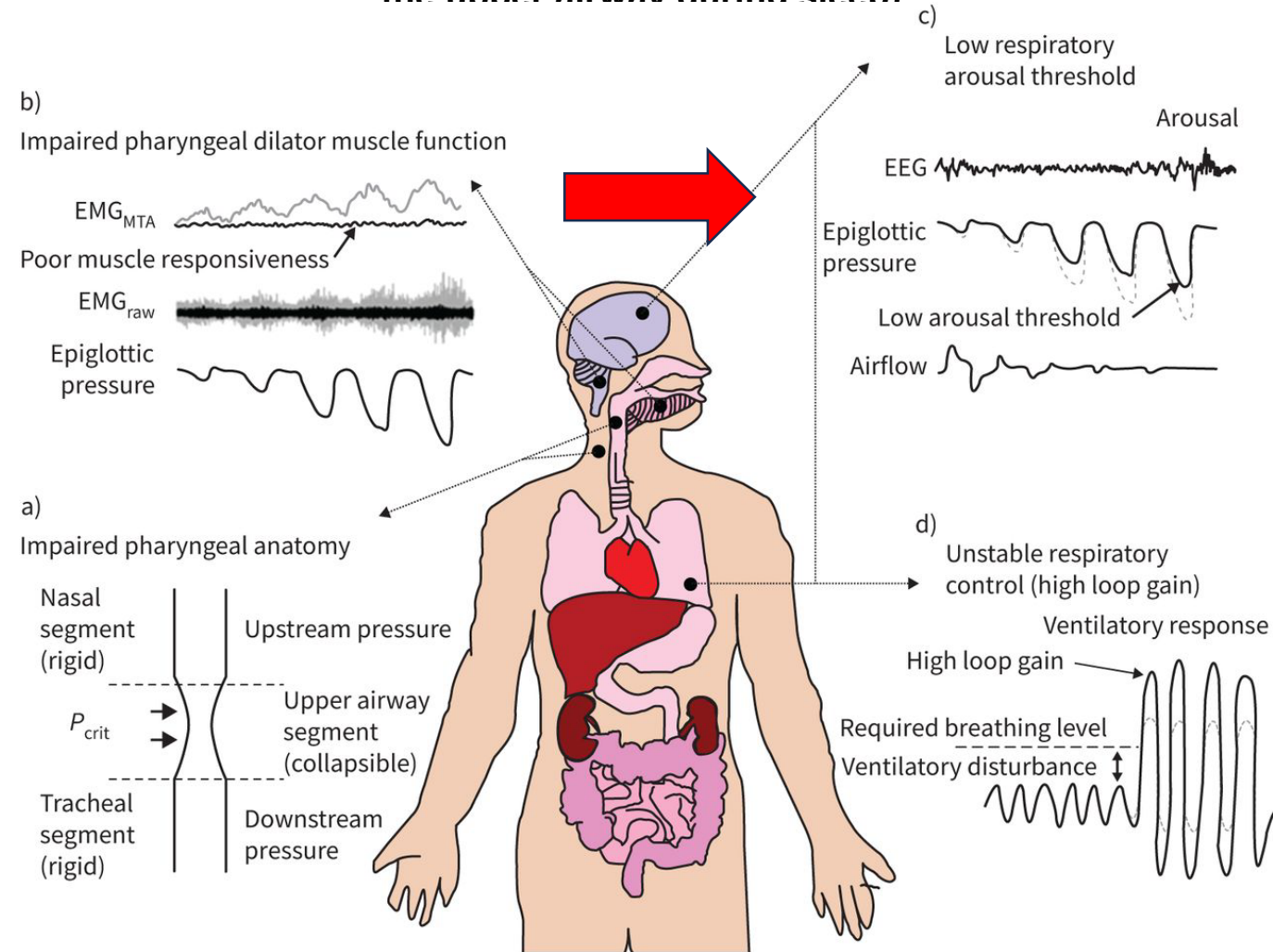
- Hypnogram: cycli met lichte slaap, diepe slaap en REM slaap 14 periodes WASO
- AHI = 33,2 /h (Rugligging AHI= 59,1/h rugligging in TST= 49,3 %)
- AI= 15,4 /h (OI:6,2 /h, CI: 8,9 /h, MI:0,2 /h) HI= 17,9 /h Non rug AHI= 8,1/h
- Snurken (%TST)=2%
- ODI = 28,9 /h , 00:13:34 uur onder gesatureerd. Minimale SPO2 van: 86 %
- PLM-Index= 14,5 /h PLM's met arousal index= 1,1 /h

CONCLUSIE:



Bartels R.G.J., Measurement date 12-2-2024

Schematic of the four key **endotypic traits that contribute to obstructive sleep apnoea (OSA) pathophysiology. a) Impaired pharyngeal anatomy (elevated critical closing pressure (P_{crit}) of the upper airway during sleep)**



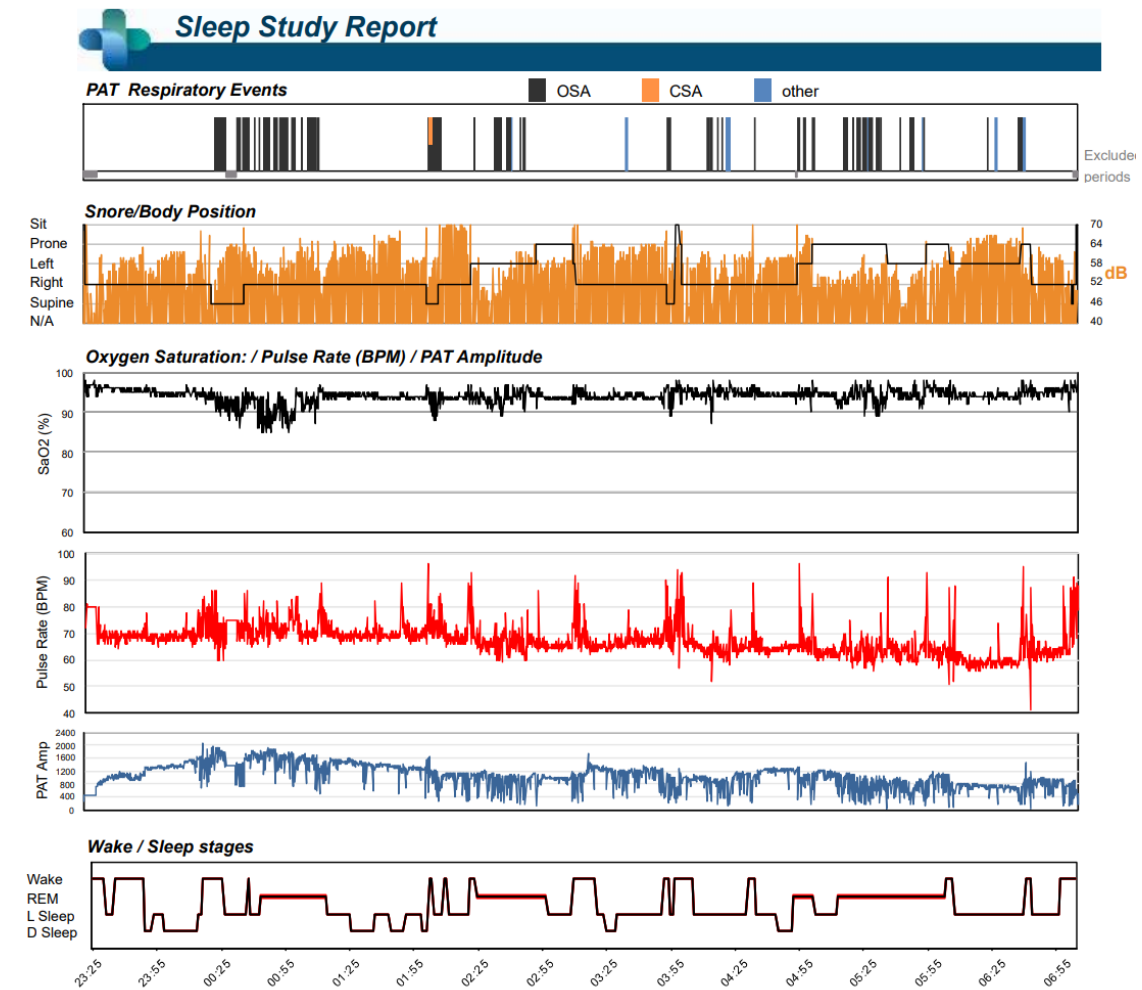
Jean-Louis Pépin et al. Eur Respir J 2022;59:2101788

COMISA :conclusie

- Anamnese past bij combinatie van insomnia en slaap apneu.
- Rol psychiatrie!
- Insomnia als hypervigilantie aandoening uitgelegd.
- Herkent zich daarin zeker gezien ook de huiselijke omstandigheden van de laatste jaren.
- Daarnaast is er ook snurker en slaap apneu met name in rugligging.
- Met als caveat dat een polysomnografie rugligging uitlokt!
- Uitgelegd dat bij insomnia de factor slaap apneu doorslaapstoornissen kan uitlokken.
- Mijn suggestie is als eerste te beginnen met APAP behandeling voor slaap apneu (APAP 5-10).
- Evaluatie na 3 maanden. PM is een MRA of SPT mogelijk (ivm de POSAS).

OSAS en CV risico

- Anamnese:
- **Man 45 jaar**
- Is een luide snurker, is sociaal hinderlijk
- Partner bemerkt ademstops
- Slaapt zelf goed, maar wordt niet uitgerust wakker
- Slaapt tussen 2215 en 0600
- Inslapen gaat goed.
- Gaat voor mictie er 1 x uit.
- Geen andere slaapproblemen
- Is overdag moe en slaperig
- Indien op de bank dan in slaap
- TV kijken geeft slaap
- Autorijden gaat goed
- Is bekend met jicht en hypertensie
- BMI: 35,8



AHI 13,9

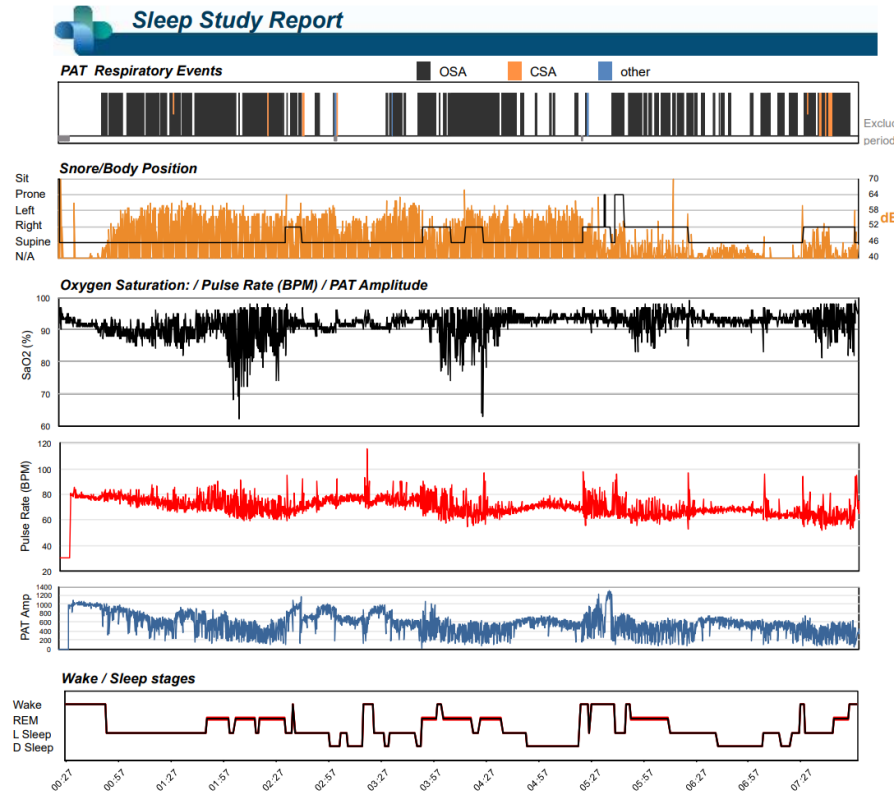
OSAS en CV risico

- **Conclusie:**
- Verhaal, BMI en hypertensie passen goed bij de aanwezigheid van slaap apneu
- De heer is partieel edentaat dus de optie MRA vervalt
- Hij is gemotiveerd om te gaan slapen met CPAP

Asymptotisch OSAS, man 63 jaar

- **Anamnese:**
- Op verzoek vrouw. Zij zag ademstops. Tot 30 sec. aan toe.
- Ging er over lezen. Herkent toegenomen slaapbehoefte
- Snurkt, kan sociaal hinderlijk zijn.
- Soms droge mond.
- Heeft last van een verstopte neus, slaapt met open mond
- Werkt in de nacht, 5 nachten per week
- Slaapt van 04.00 tot lunchtijd.
- Is vrachtwagenchauffeur
- Heeft geen problemen met autorijden
- Geen ongelukken
- Hoeft de auto niet stil te zetten.
- Voelt zich soms moe, zelden op vakantie een dut na het eten.
- Kan tijdens TV kijken slaperig zijn.
- BMI 35, ESS 2, ISS 4
- Gaat cardiopulmonaal goed.
- Geen tijd voor sport

Asymptomatisch OSAS



Sleep Study Report

Sleep Summary

Start Study Time:	12:27:10 AM
End Study Time:	7:57:32 AM
Total Recording Time:	7 hrs, 30 min
Total Sleep Time	6 hrs, 31 min
% REM of Sleep Time:	27.8

Respiratory Indices

	Total Events	REM	NREM	All Night
pRDI:	333	71.4	43.4	51.2
pAHI 3%:	327	70.9	42.4	50.3
ODI 3%:	322	68.1	42.4	49.5
pAHIc 3%:	9	0.6	1.7	1.4
% CSR:	0.0			
pAHI 4%:	264			40.6
ODI 4%:	246			37.8

Indices are calculated using technically valid sleep time of 6 hrs, 30 min.

Oxygen Saturation Statistics

Mean:	91	Minimum:	62	Maximum:	99
Mean of Desaturations Nadirs (%):	88				

Oxygen Desatur. %:	3-9	10-20	>20	Total
Events Number	247	66	9	322
Total	76.7	20.5	2.8	100.0

Oxygen Saturation:	<90	<=88	<85	<80	<70
Duration (minutes):	67.4	47.0	15.0	5.2	0.8
Sleep %	17.2	12.0	3.8	1.3	0.2

Pulse Rate Statistics during Sleep (BPM)

Mean:	70	Minimum:	52	Maximum:	97
-------	----	----------	----	----------	----

Asymptomatische OSAS

- **Conclusie:**
- Ernstig nagenoeg asymptomatisch slaap apneu.
- Nachtwerker!
- Met name problemen met snurken
- Heeft CV risico's en overgewicht
- Is akkoord met start CPAP 8 cm
- Mag volgens het CBR niet meer rijden tot goed ingesteld en jaarlijkse controle
- Zo snel mogelijk starten en revisie 6 weken

Take home

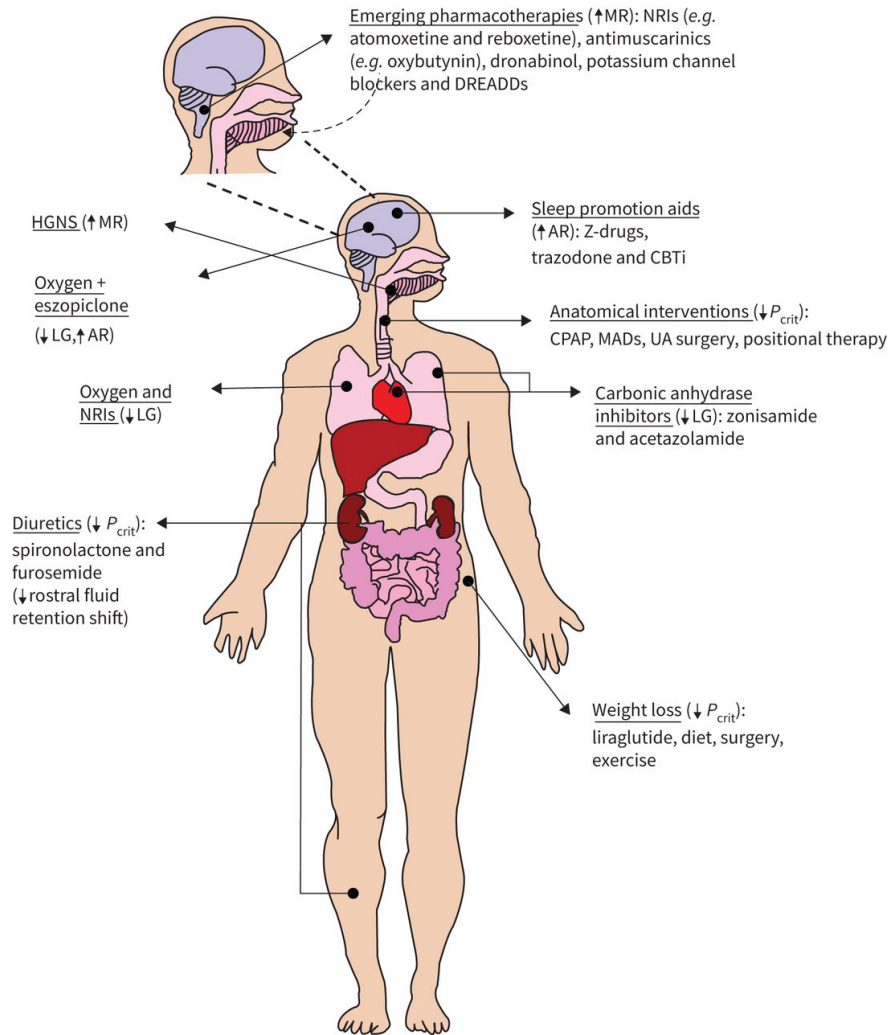
Fenotypering is een onderwerp in ontwikkeling, maar nog niet doorgedrongen tot richtlijnen

Nieuwe ontwikkelingen zoals medicatie en de hypoglossus stimulatie vragen om een precieze diagnose

De ontwikkeling van slaapgeneeskunde van 'AHI geneeskunde' naar een meer gepersonifieerde aanpak is al gaande

Maak vast een descriptieve 'typerende' diagnose van met elementen uit anamnese, medische info en slaaponderzoek

Schematic highlighting examples of existing and emerging targeted therapies for obstructive sleep apnoea.



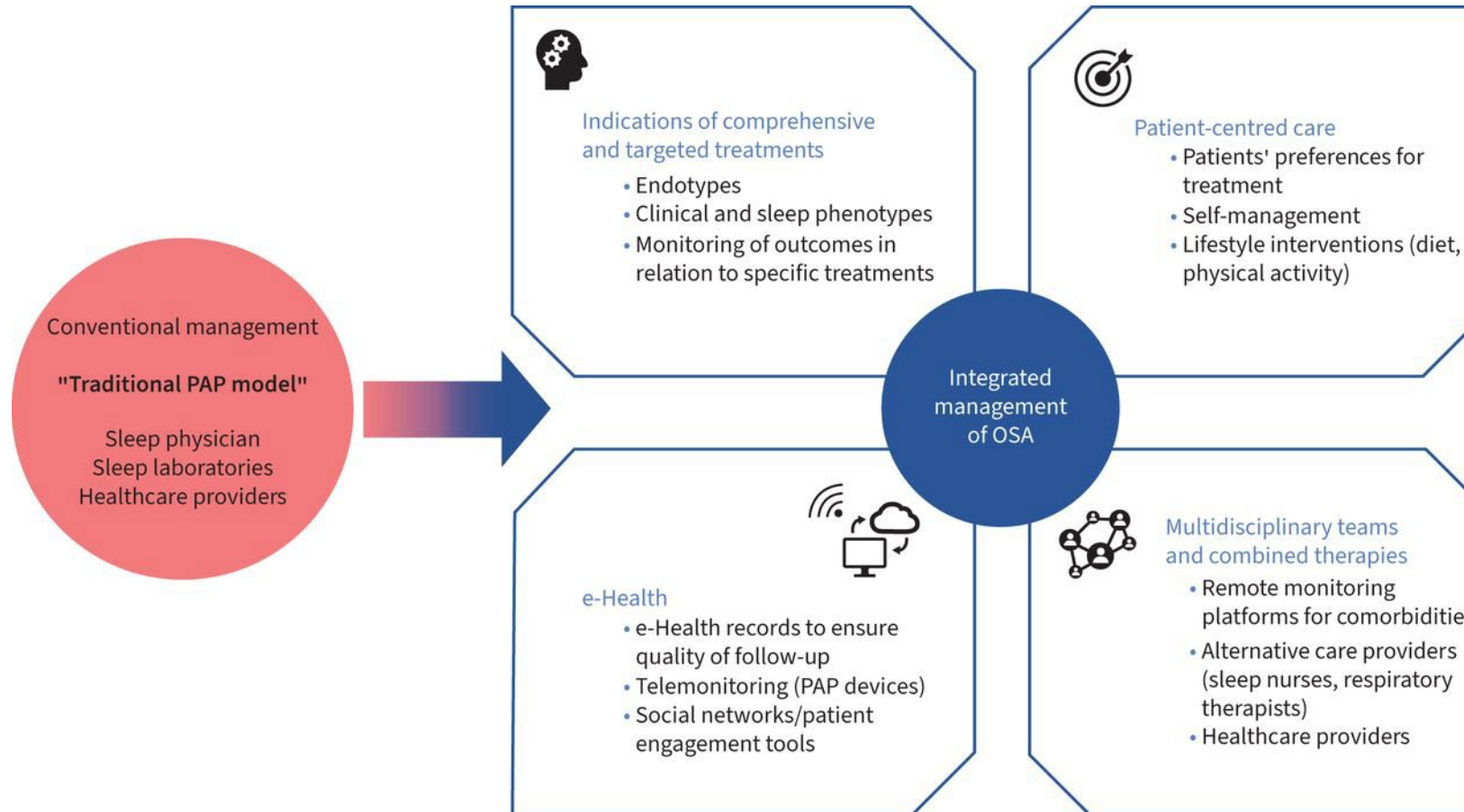
Jean-Louis Pépin et al. Eur Respir J 2022;59:2101788

Agenda voor verder onderzoek (naar Zinchuk 2020)

TABLE 2] Summary of Gaps and Future Directions

- Anchor phenotypic clusters to clinically meaningful outcomes, including patient-centered measures (eg, quality of life, function)
- Assess reproducibility and stability of phenotypic clusters within and across study cohorts
- Harmonize methods for assessment of features used in cluster analyses
- Incorporate novel features with mechanistic implications (eg, physiologic OSA traits, hypoxic burden, arousal intensity)
- Evaluate biomarker profiles within phenotypic subtypes and incorporate them into multi-domain analyses
- Develop simple prediction tools for OSA subtypes with clinical implications
- Include broad age ranges, women and racial/ethnically diverse participants in future studies

Reshaping sleep apnoea care: moving from conventional to integrated management of obstructive sleep apnoea (OSA) and value-based care.



Jean-Louis Pépin et al. Eur Respir J 2022;59:2101788

Vragen??