

# Obstructieve-slaapapneusyndroom: een onderbelichte en behandelbare risicofactor voor beroerte

Obstructive sleep apnea syndrome: an unknown and treatable risk factor for stroke

Mw. M.H. Schipper<sup>1</sup>, dr. K. Jellema<sup>2</sup>, dr. R.J. Schimsheimer<sup>3</sup>, mw. dr. R. Rijsman<sup>3</sup>

## Samenvatting

Het obstructieve-slaapapneusyndroom (OSAS) wordt gekenmerkt door het optreden van herhaaldelijke respiratoire events tijdens de slaap. De diagnose en indeling zijn gebaseerd op basis van de apneu/hypopneu-index (AHI) en slaperigheid overdag. Er is een hoge prevalentie (50-72%) bekend van OSAS bij patiënten die een beroerte of TIA doormaakten. Uit meerdere onderzoeken blijkt dat OSAS een onafhankelijke risicofactor is voor een herseninfarct. Er zijn aanwijzingen dat behandeling van OSAS leidt tot een verlaging van het risico op hart- en vaatziekten. OSAS is een behandelbare aandoening. Herkennen van de aandoening leidt tot optimalisatie van het cardiovasculaire risicoprofiel van patiënten.

(*Tijdsch Neurol Neurochir* 2016;117(2):48-54)

## Summary

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a disorder of repetitive respiratory events caused by pharyngeal collapse during sleep. The diagnosis is based on apnea and hypopnea index (AHI) and daytime sleepiness. There is a high prevalence (50-72%) of OSAS known in patients with a stroke or TIA. Several studies report OSAS as an independent risk factor for stroke after adjustment for other common risk factors. In observational studies there are suggestions that CPAP treatment gives a lower risk of cardiovascular diseases, although there are almost none randomized controlled trials. There are several treatments for OSAS and recognizing it within patients who suffer from a stroke or TIA will lower their cardiovascular risks.

## Inleiding

Het obstructieve-slaapapneusyndroom (OSAS) is een aandoening die gekenmerkt wordt door overmatige slaperigheid overdag en door middel van poly(somno)-grafie (PSG) vastgestelde respiratoire events.<sup>1</sup>

De patiënt die verdacht is voor OSAS moet volgens de International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) voldoen aan de criteria in *Tabel 1* (pagina 49).

Onder respiratoire events worden apneus, hypopneus en 'Respiratory Effort Related Arousals' (RERA's) verstaan. RERA's zijn 'arousals' als gevolg van respiratoire events die niet voldoen aan de criteria voor apneus of hypopneus. Het aantal events per uur wordt de apneu/hypopneu-index genoemd (AHI). Alle respiratoire events worden veroorzaakt door een gehele of gedeel-

<sup>1</sup> aios neurologie, afdeling Neurologie, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag, <sup>2</sup> neuroloog, afdeling Neurologie, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag, <sup>3</sup> neuroloog, afdeling Neurologie en Centrum voor slaap- en waakstoornissen, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag. Correspondentie graag richten aan: mw. M.H. Schipper, aios neurologie, Afdeling Neurologie, Medisch Centrum Haaglanden, Postbus 432, 2501 CK Den Haag, tel.: 070-330 20 00, fax: 070-330 31 13, e-mailadres: m.h.schipper@mchaaglanden.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** beroerte, herseninfarct, OSAS, obstructieve-slaapapneusyndroom, risicofactor.

**Keywords:** obstructive sleep apnea syndrome, risk factor, stroke.

Ontvangen 4 juni 2015, geaccepteerd 22 januari 2016.

**Tabel 1. Criteria voor het vaststellen van obstructieve-slaapapneusyndroom volgens de International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3).<sup>2</sup>**

A. Aanwezigheid van een van de volgende criteria: 1. Klachten van slaperigheid overdag, niet-verfrissende slaap, vermoeidheid overdag of insomnie. 2. Wakker worden van stokkende ademhaling, stikken of happen naar lucht. 3. De bedpartner geeft snurken, ademstops of beide aan. 4. Bekend met hypertensie, stemmingsstoornis, cognitieve disfunctie, coronairlijden, beroerte, hartfalen, atriumfibrilleren of diabetes mellitus type 2.
B. Meer dan 5 respiratoire obstructieve events per uur nachtelijke slaap.
C. Meer dan 15 respiratoire obstructieve events per uur nachtelijke slaap.
NB. Bij A en B of alleen C is sprake van obstructieve-slaapapneusyndroom.

telijke luchtwegcollaps. Respiratoire events komen ook voor bij het centrale-slaapapneusyndroom (CSAS). CSAS heeft verschillende en andere oorzaken en blijft in dit artikel buiten beschouwing.

In de literatuur wordt vaak gesproken over een obstructieve-slaapapneu-beeld (OSA) wat een verhoogde AHI ( $\geq 5$ ) betekent zonder klinische symptomen.

De ernst van OSAS wordt bepaald door de AHI en de slaperigheid overdag. OSAS is een behandelbare aandoening, waarbij de behandeling afhankelijk is van de ernst van OSAS. Voor alle patiënten met OSAS worden leefregels en gewichtsverlies geadviseerd en in geval van positioneel OSAS tevens houdingsadviezen. Bij patiënten met licht OSAS (AHI 5-15) kan een mandibulair repositieapparaat (MRA) worden overwogen. Patiënten met matig OSAS (AHI 15-30) wordt een MRA of 'continuous positive airway pressure' (CPAP) geadviseerd. Bij ernstig OSAS (AHI  $>30$ ) is CPAP geïndiceerd.<sup>1</sup> Enerzijds is OSAS een veelvoorkomende aandoening na een beroerte, waarbij in de literatuur voornamelijk wordt gekeken naar patiënten na een herseninfarct. Anderzijds leidt OSAS tot een verhoogd risico op het krijgen van een beroerte en TIA.<sup>3</sup> OSAS als risicofactor voor beroerte en TIA is onderbelicht bij het in kaart brengen van het individuele cardiovasculaire risicoprofiel.

## Relatie en pathofysiologie van OSAS en hart- en vaatziekten

OSAS wordt gekenmerkt door herhaaldelijke episoden van gehele of gedeeltelijke collaps van de bovenste luchtwegen, hypoxie en 'arousals' die de luchtstroom doen herstellen. Hierdoor ontstaan intrathoracale drukveranderingen, chronisch intermitterende hypoxie, hypercapnie/hypocapnie, toegenomen 'arousals' en slaapfragmentatie met als gevolg activatie van verschillende moleculaire en cellulaire netwerken. Samengevat betreft het ontstaan van oxidatieve stress,

sympathische activatie en het ontstaan van chronische systemische inflammatie door activatie van cytokines en transcriptiefactoren. Dit leidt tot pulmonale en systemische vasoconstrictie, atherosclerose door endotheeldisfunctie, metabole disregulatie en hypercoagulabiliteit door verhoogde concentratie van plasmafibrinogeen en verhoogde activatie van trombocyten.<sup>4,5</sup> Deze mechanismen hebben tot gevolg dat meer cardiovasculaire events optreden. Ook leidt dit tot verhoging van andere cardiovasculaire risicofactoren waardoor het risico op cardiovasculaire eindpunten toeneemt. Hypertensie is een aandoening die geassocieerd is met OSAS; er bestaat een causaal verband tussen het voorkomen van hypertensie en een stijging van de AHI.<sup>6</sup> Ook is de prevalentie van OSAS verhoogd bij patiënten met refractaire hypertensie.<sup>7</sup> Daarnaast is de mate van nachtelijke desaturatie, in tegenstelling tot de AHI, een onafhankelijke voorspeller voor het voorkomen van hypertensie.<sup>8</sup> Er is een sterke relatie tussen OSAS en het voorkomen van het metabool syndroom.<sup>9</sup> Bij patiënten met atriumfibrilleren wordt een sterk verhoogde prevalentie van OSAS gevonden.<sup>10</sup> Tevens zijn er aanwijzingen dat OSAS een onafhankelijke risicofactor is voor het krijgen van een beroerte bij patiënten met atriumfibrilleren.<sup>11</sup> Na een beroerte hebben patiënten met OSAS een slechtere neurologische uitkomst.<sup>12-14</sup> Er is een grotere kans op overlijden, afhankelijkheid bij algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL) en verminderd cognitief functioneren in vergelijking met patiënten zonder OSAS.

## Prevalentie van OSAS na een beroerte

OSAS komt frequent voor in de algemene populatie. De prevalentie van OSAS na een beroerte is hoger dan in de algemene populatie. In de algemene populatie wordt bij 9% van de vrouwen en bij 24% van de mannen een verhoogde AHI gevonden (AHI  $\geq 5$ ). Bij 2% van de vrouwen en 4% van de mannen is er sprake van

**Tabel 2. Studies prevalentie van obstructieve-slaapapneusyndroom (OSAS) bij patiënten na beroerte of TIA.**

Auteur	Studie	Patiënten en methode	Prevalentie OSA(S)
Bassetti, 1999 <sup>18</sup>	- prospectief - controlegroep (25 gezonde vrijwilligers)	128 patiënten met een eerste TIA/ beroerte, waarvan 80 patiënten PSG (gemiddeld 9 dagen na TIA of herseninfarct) OSA(S) indien AHI $\geq$ 10	62,5% (patiënten) versus 12,5 % (controle)
Wessendorf, 2000 <sup>19</sup>	- cross-sectionele analyse - geen controlegroep	170 patiënten met eerste TIA/beroerte, waarvan 147 patiënten PSG (binnen 3 maanden verricht) OSA(S) indien AHI $\geq$ 5	AHI $\geq$ 5: 61,2% AHI $\geq$ 10: 43,5% AHI $\geq$ 15: 32,0% AHI $\geq$ 20: 21,8%
McArdle, 2003 <sup>20</sup>	- gematchte case-control	129 TIA-patiënten, waarvan 86 patiënten PSG en gekoppelde controle (leeftijd en geslacht). Analyse > 1 maand na TIA OSA(S) indien AHI $\geq$ 15	patiënten 50% versus controle 60%.
Dziewas, 2005 <sup>21</sup>	- prospectief - geen controlegroep	102 patiënten: 77 eerste beroerte, 25 recidief analyse < 72 uur OSA(S) indien AHI $\geq$ 10	eerste beroerte 52% recidief 80%
Chan, 2010 <sup>22</sup>	- prospectief - geen controlegroep	213 patiënten met TIA/minor stroke: 66 patiënten volledige analyse OSA(S) indien AHI $\geq$ 5	62% (waarvan 56% AHI $\geq$ 5-15, 24% AHI $\geq$ 15-30, 20% AHI $\geq$ 30)
Johnson, 2010 <sup>23</sup>	- meta-analyse	29 studies (2343 patiënten) met TIA of beroerte. analyse variërend van 1 dag tot 3 jaar OSA(S) indien AHI > 5	72% AHI > 5 62% AHI > 10

AHI=apneu/hypopneu-index, PSG=polysomnografie

OSAS.<sup>15</sup> In Nederland lijkt de prevalentie te worden onderschat, gezien de in 1998 gevonden prevalentie van OSAS van 0,45% bij mannen ouder dan 35 jaar in de huisartsenpraktijk.<sup>16</sup> Er zijn geen gegevens over de prevalentie in Nederland van OSAS bij patiënten die een beroerte of TIA doormaakten.

Er zijn meerdere oorzaken van slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen na een beroerte, waaronder hersenschade (met als gevolg autonome veranderingen en motorische uitval), rugligging van patiënten en reeds bekende risicofactoren bij patiënten zoals hartfalen.<sup>17</sup> In *Tabel 2* zijn een aantal grote studies weergegeven waarin een hoge prevalentie van een verhoogde AHI wordt beschreven bij patiënten na een beroerte of TIA.<sup>18-23</sup> Deze prevalentiestudies verschillen methodologisch nogal van elkaar. De studies zijn gebaseerd op verhoogde AHI en niet op OSAS. Ook zijn er verschillende afkapwaarden gebruikt. In sommige studies wordt als afkapwaarde een AHI van 5 genomen, terwijl andere studies uitgaan van een AHI van 10 of 15, waardoor onderlinge vergelijking van deze groepen niet goed mogelijk is. Daarnaast verschillen de studies in tijdstip van PSG (9 dagen na event, <3 maanden na event, > 1 maand, < 72 uur, aansluitend op event, binnen 1 dag tot 3 jaar nadien).<sup>18-23</sup>

Er zijn ook studies waarin geen toegenomen prevalentie van een verhoogde AHI bij patiënten met een TIA wordt gevonden. In een gematchte case-controlanalyse werd zowel in de studie- als de controlegroep een hoge prevalentie gevonden (patiënten 50%, controle 60%).<sup>20</sup> Beide groepen waren echter vasculair belast en 46% van de controlegroep weigerde deelname. Samengevat komt in de acute fase na een beroerte een verhoogde AHI veel voor. In de subacute fase na een beroerte neemt de AHI af, waarbij voornamelijk het aantal centrale events vermindert.<sup>24</sup> Met de huidige criteria voor OSAS wordt sneller voldaan aan de diagnose OSAS en zal de prevalentie toenemen.

### Is OSAS een risicofactor voor beroerte?

*Tabel 3* (pagina 51) laat zien dat in meerdere studies een verhoogde AHI (AHI  $\geq$ 5) dan wel OSAS (AHI  $\geq$ 15) als onafhankelijke risicofactor is gevonden voor het krijgen van een beroerte. In een grote observationele cohortstudie werd aangetoond dat een verhoogde AHI (AHI  $\geq$ 5) een onafhankelijke risicofactor is voor het krijgen van een herseninfarct.<sup>25</sup> Er is een significant verschil in vergelijking met een controlegroep, ook na correctie voor leeftijd, gewicht, hypertensie, roken en

**Tabel 3. Studies naar obstructieve-slaapapneusyndroom (OSAS) als onafhankelijke risicofactor voor het krijgen van een beroerte.**

Auteur	Studie	Primaire uitkomst	Resultaten	
Yaggi, 2005 <sup>25</sup>	- cohortstudie - AHI $\geq 5$	beroerte/overlijden	1022 patiënten - 697 OSA(S) - 325 controle follow-up 3,4 jaar	hazard ratio 1,97 (95%-BI 1,12-3,48; $p=0,01$ )
Arzt, 2005 <sup>26</sup>	- cohortstudie waarbij cross-sectionele en prospectieve analyse - AHI $\geq 20$	beroerte	1475 patiënten met 22 eerste beroertes follow-up 12 jaar	prevalentie: odds ratio 3,83 (95%-BI 1,17-12,56; $p=0,03$ ) incidentie: odds ratio 3,08 (95%-BI 0,74-12,82; $p=0,12$ )
Munoz, 2006 <sup>27</sup>	- observationele prospectieve analyse (patiënten >70jaar). - AHI $\geq 30$	beroerte	394 patiënten met 20 beroertes follow-up 6 jaar	hazard ratio 2,52 (95%-BI 1,04-6,10; $p=0,04$ )
Redline, 2010 <sup>28</sup>	- cohortstudie - AHI > 15	beroerte	5422 patiënten met 193 beroertes follow-up 8,7 jaar	mannen: hazard ratio 2,86 (95%-BI 1,10-7,39; $p=0,016$ ) vrouwen: hazard ratio 1,21 (95%-BI 0,65-2,24; $p=0,693$ )
Chang, 2014 <sup>29</sup>	- cohortstudie - AHI $\geq 5$	beroerte	29.961 patiënten met 774 beroertes follow-up 4,7 jaar	mannen: hazard ratio 1,21 (95%-BI 1,01-1,24; $p<0,05$ ) vrouwen: hazard ratio 1,44 (95%-BI 1,20-1,72; $p<0,001$ )

diabetes mellitus. Uit de 'Wisconsin Sleep Cohort Study' worden sterk verhoogde 'odds ratios' (OR) gevonden voor de prevalentie (OR 3,83) en incidentie (OR 3,08) van beroerte bij patiënten met OSAS. Ook deze getallen zijn gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, alcohol, roken, diabetes mellitus en hypertensie.<sup>26</sup> In een observationele studie werd ernstig OSAS als onafhankelijke risicofactor gevonden bij ouderen. In deze studie is een correctie toegepast voor geslacht.<sup>27</sup>

In een grote studie uit 2010 is OSAS een onafhankelijke risicofactor voor het krijgen van een eerste beroerte bij mannen ouder dan 40 jaar, gecorrigeerd voor leeftijd, BMI, roken, bloeddruk, diabetes mellitus en ras. Bij vrouwen werd geen relatie gevonden tussen OSAS en het krijgen van een beroerte. De auteurs verklaren het verschil tussen vrouwen en mannen door te wijzen op een gebrek aan een toereikende power van de analyse en dat beroerte bij vrouwen op latere leeftijd optreedt.<sup>28</sup> In een grote studie uit 2014 werd wel een verhoogd risico op beroerte bij vrouwen gevonden. Voor vrouwen van 20-35 jaar werd zelfs een hazard ratio van 4,90 (95%-BI 1,93-12,4) gevonden, waarbij deels gecorrigeerd is voor andere risicofactoren.<sup>29</sup>

Ook in de genoemde studies zijn er belangrijke methodologische verschillen. Er is onderlinge variatie van de definitie van OSAS, variërend van AHI  $\geq 5$  tot AHI  $\geq 30$ ,

en er is veelal niet gekeken naar klinische symptomen. In alle genoemde studies wordt een verhoogde AHI dan wel OSAS gevonden als een onafhankelijke risicofactor voor het krijgen van een beroerte, waarbij in 3 studies is gecorrigeerd voor andere bekende risicofactoren. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat het hebben van OSAS het risico op een beroerte vergroot. Daarbij lijkt het risico per leeftijdscategorie en geslacht te verschillen.

### Is er risicoreductie op hart- en vaatziekten door behandeling?

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken verricht naar de primaire preventie van beroerte of TIA door middel van CPAP-behandeling bij OSAS-patiënten. Voor primaire preventie van hypertensie zijn meerdere gerandomiseerde onderzoeken verschenen. In een meta-analyse uit 2012 werd een significante verlaging van de bloeddruk gevonden bij patiënten met een verhoogde AHI dan wel OSAS (diagnose variërend van AHI  $\geq 5$  tot AHI >30) die behandeld werden met CPAP.<sup>30</sup> In 2014 is een gerandomiseerd onderzoek verschenen onder 318 patiënten met OSAS die zijn ingedeeld in 3 groepen: een groep patiënten die adviezen kreeg over gezonde levensstijl en slaaphygiëne, een groep met CPAP met dezelfde adviezen, en een groep met nachtelijke zuurstof met dezelfde adviezen. In de CPAP-groep werd een

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Obstructieve-slaapapneusyndroom (OSAS) is een veelvoorkomende en behandelbare aandoening.
2. De prevalentie van OSAS bij patiënten die een beroerte doormaakten, is hoog.
3. OSAS is een onafhankelijke risicofactor voor het krijgen van een beroerte of TIA.
4. Er zijn aanwijzingen dat behandeling van matig-ernstig aangedane patiënten met OSAS (AHI >20) leidt tot een lager cardiovasculair risicoprofiel.
5. Screenen op OSAS is van belang bij patiënten na een beroerte of TIA.

significante afname van de bloeddruk na 12 weken gevonden in vergelijking met de andere 2 groepen.<sup>31</sup>

Er zijn meerdere observationele studies verschenen waarin is onderzocht of CPAP-behandeling tot een risicoreductie van nieuwe cardiovasculaire events leidt. In deze studies worden patiënten vergeleken aan de hand van CPAP-compliance.

In 2005 werd bij mannen met ernstig onbehandeld OSAS (AHI > 30, n=235) een significant hoger risico op het krijgen van een nieuw cardiovasculair event gevonden (na correctie voor overige risicofactoren: OR 2,87) in vergelijking met een controlegroep van gezonde mannen. Mannen met CPAP-behandeling bleken geen verhoogd risico te hebben in vergelijking met gezonde mannen (OR 1,05).<sup>32</sup>

In een andere observationele studie werd bij patiënten met licht tot matig OSAS (AHI 5-30, n=288) een significante verlaging gevonden van cardiovasculaire eindpunten bij patiënten die met CPAP behandeld zijn in vergelijking met patiënten die niet voldeden aan de behandelingscriteria.<sup>33</sup>

In een studie met 166 patiënten werd aan patiënten na een eerste herseninfarct met een AHI  $\geq$  20 CPAP-behandeling geadviseerd. Na 7 jaar follow-up hebben de patiënten die CPAP weigerden of niet voldeden aan de behandelingscriteria een significant hoger risico op het krijgen van een nieuwe beroerte of myocardinfarct (na correctie voor overige risicofactoren: HR 2,87 op een niet-fataal en HR 1,76 op een fataal cardiovasculair event) in vergelijking met patiënten met AHI  $\geq$  20 en CPAP, patiënten met AHI 10-19 zonder CPAP en patiënten zonder OSAS (AHI <10).<sup>34</sup>

In een studie bij patiënten (n=126) na een doorgehaakt myocardinfarct werd bij patiënten die een goede CPAP-behandeling kregen (bij een AHI  $\geq$  5) een lager risico op een nieuw myocardinfarct gevonden in vergelijking met patiënten die niet therapietrouw waren voor hun CPAP-behandeling.<sup>35</sup>

In een in 2014 verschenen review werd opgemerkt dat er tot nu toe slechts indirect bewijs is voor het verlagen van cardiovasculaire eindpunten door CPAP-behandeling. Onder andere van belang is dat er veel observationele onderzoeken zijn waarin patiënten met CPAP-behandeling worden vergeleken met patiënten die niet voldoen aan de behandelingscriteria (gekeken naar aantal dagen per week en gebruiksduur per nacht) of CPAP-therapie weigeren. Een groot deel van de patiënten in deze studies heeft geen symptomen en is zeer waarschijnlijk minder gemotiveerd dan patiënten met veel klachten.<sup>36</sup> De genoemde onderzoeken geven aanwijzingen dat behandeling van OSAS met CPAP leidt tot het verlagen van cardiovasculaire eindpunten. Het blijft echter onduidelijk of er sprake is van andere factoren die de 'compliance' aan de behandeling beïnvloeden. Goede gerandomiseerde onderzoeken zijn nodig om aan te tonen of behandeling van OSAS leidt tot risicoreductie van beroertes en andere cardiovasculaire eindpunten.

Aangezien OSAS een risicofactor is voor het krijgen van een beroerte of TIA en er aanwijzingen zijn dat behandeling leidt tot risicoreductie op een (nieuw) cardiovasculair event, adviseren de American Heart Association (AHA) en de American Association of Sleep Medicine (AASM) te screenen op OSAS bij hoog-risicopatiënten (patiënten met een beroerte of bekend met cardiovasculaire risicofactoren).<sup>3</sup> Deze screening omvat een slaapanamnese (waaronder snurken, apneus en slaperigheid overdag), evaluatie van mogelijke gevolgen van OSAS (zoals verkeersongeluk, beroerte) en lichamelijk onderzoek (BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>, nekometrek > 43 cm). Daarnaast kan gebruik worden gemaakt van de Epworth Sleepiness Scale en de Berlin Questionnaire om het risico op OSAS te schatten. Patiënten die een hoog risico op OSAS hebben, op basis van de screening, wordt een PSG geadviseerd voor ver-

dere analyse. Aangezien patiënten met OSAS na een beroerte een slechtere uitkomst hebben, wordt in de literatuur geadviseerd een PSG in de eerste fase na een beroerte te verrichten en zo nodig te starten met behandeling. Het is echter nog onduidelijk of behandeling van OSAS leidt tot een betere uitkomst. Alhoewel het aantal obstructieve events weinig verandert in de tijd, moet overwogen worden om na 3 maanden een nieuwe meting te doen, omdat er in de acute fase meer centrale events voorkomen en deze afnemen in de tijd na een beroerte. Hierdoor neemt de AHI af en mogelijk ook de indicatie voor behandeling.<sup>37,38</sup>

## Conclusie

OSAS komt veel voor bij patiënten die een beroerte of TIA doormaakten (prevalentie 50-72%). Daarnaast zijn er meerdere onderzoeken bekend waaruit naar voren komt dat OSAS een onafhankelijke risicofactor is voor het krijgen van een beroerte. Er zijn aanwijzingen dat behandelde patiënten met OSAS minder cardiovasculaire events doormaken dan onbehandelde OSAS-patiënten, maar dit betreft retrospectief onderzoek. Verder onderzoek zal moeten aantonen of behandeling van OSAS tot een reductie van het risico op beroerte en TIA leidt.

Bij patiënten met een beroerte of TIA is het van belang te screenen op OSAS als onderdeel van de inventarisatie van cardiovasculaire risicofactoren. Bij een hoge verdenking op OSAS wordt verdere diagnostiek en behandeling geadviseerd.

## Referenties

1. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van het obstructieve slaapapneusyndroom bij volwassenen. CBO; 2009.
2. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition: Highlights and Modifications. *Chest* 2014;146:1387-94.
3. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:3754-832.
4. Amardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, et al. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: A review and perspective. *Sleep* 2009;32:447-70.
5. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodríguez F, Barbe F. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med* 2013;1:61-72.
6. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
7. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea; the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011;58:811-17.
8. Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J* 2014;44:931-41.
9. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and

obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364-7.

10. Yaranov DM, Smylis A, Usatij N, et al. Effect of obstructive sleep apnea on frequency of stroke in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:461-5.
11. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;14:1829-36.
12. Turkington PM, Allgar V, Bamford J, et al. Effect of upper airway obstruction in acute stroke on functional outcome at 6 months. *Thorax* 2004;59:367-71.
13. Birkbak J, Clark AJ, Rod NH. The effect of sleep disordered breathing on the outcome of stroke and transient ischemic attack: a systematic review. *J Clin Sleep Med* 2014;10:103-8.
14. Aaronson JA, van Bennekom CA, Hofman WF, et al. Obstructive sleep apnea is related to impaired cognitive and functional status after stroke. *Sleep* 2015;38:1431-7.
15. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
16. Knuijstingh Neven A, Middelkoop HA, Kemp B, et al. The prevalence of clinically significant sleep apnoea syndrome in the Netherlands. *Thorax* 1998;53:638-42.
17. Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology* 2009;73:1313-22.
18. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999;22:217-23.
19. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, et al. Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke. *J Neurol* 2000;247:41-7.
20. McArdle N, Riha RL, Vennelle M, et al. Sleep-disordered breathing as a risk factor for cerebrovascular disease: a case-control study in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 2003;34:2916-21.
21. Dzielwas R, Humpert M, Hopmann B, et al. Increased prevalence of sleep apnea in patients with recurring ischemic stroke compared with first stroke victims. *J Neurol* 2005;252:1394-8.
22. Chan W, Coutts SB, Hanly P. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and minor stroke. Opportunity for risk reduction of recurrent stroke? *Stroke* 2010;41:2973-5.
23. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2010;6:131-8.
24. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke. Diagnosis, risk factors, treatment, evolution and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006;37:967-72.
25. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-41.
26. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1447-51.
27. Munoz R, Duran- Cantolla J, Martínez-Vila E, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006;37:2317-21.
28. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:269-77.
29. Chang C, Chuang H, Lin C, et al. High incidence of stroke in young women with sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2014;14:410-4.
30. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and

- meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med* 2012;8:587-96.
31. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370:2276-85.
32. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
33. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, et al. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1274-80.
34. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Soler-Cataluña JJ, et al. Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2012;39:906-12.
35. Garcia-Rio F, Alonso-Fernández A, Armada E, et al. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013;168:1328-35.
36. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014;383:736-47.
37. Parra O, Arboix A, Bechich S, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375-80.
38. Culebras A. Sleep apnea and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:503.