

Oral apparatur vid behandling av obstruktiv sömnapné.

En randomiserad kontrollerad blindad multicenter studie som jämför effekten av två konstruktioner

Förkortad titel: Oral apparatur sömnapné

Göran Isacsson, leg tandläkare, Docent, Övertandläkare, Västerås

Åke Tegelberg, leg tandläkare, Professor, Västerås

Anette Fransson, leg tandläkare, odont dr, Övertandläkare, Örebro

Västerås 2013-12-28

.....

Göran Isacsson

Docent, övertandläkare

Koordinerande prövare

KONTAKTUPPGIFTER

Västerås - Specialisttandvårdskliniken Bettfysiologi
Adress: Västmanlands sjukhus Västerås, 721 89 Västerås

Koordinerande prövare och ansvarig i Västerås

Göran Isacsson, docent, övertandläkare
e-post: goran.isacsson@ltv.se , tel 021-175470, mobil 076-7766 506

Åke Tegelberg, leg tandläkare, professor, Enheten för kunskapsstyrning och utbildning
e-post: ake.tegelberg@ltv.se , tel 21-17 46 52

Medarbetare

Clara Fodor, leg tandläkare, e-post: clara.fodor@ltv.se , tel 021-175470

Magnus Sturebrand , leg tandläkare, e-post: magnus.sturebrant@ltv.se , tel 021-175470

Sarita Ihanus, tandsköterska, e-post: sarita.ihanus@ltv.se , tel 021-175470

Örebro - Apnéomtagningen Centrum för Specialisttandvård
Adress: Box 1126, 701 11 Örebro

Ansvarig prövare

Anette Fransson, odont dr., övertandläkare,
e-post : anette.fransson@orebroll.se , tel 019-602 40 50

Medarbetare

Eva Wiman Eriksson, leg tandläkare, e-post: eva.wiman-eriksson@orebroll.se, tel 019-602 40 71

Livia Trepp, leg tandläkare, e-post livia.trepp@orebroll.se tel 019-602 40 71

Annbritt Eriksson, tandsköterska, e-post: ann-britt.eriksson@orebroll.se , tel 019-602 4071

Innehållsförteckning

Kontaktuppgifter	2
Synopsis.....	4
Förkortningar och definitioner av termer	5
Introduktion	5
Hypotes och specifik målsättning.....	6
Material och metoder.....	7
Studie design och flödesschema.....	7
Försökspersoner.....	9
Inklusionskriterier	9
Exklusionskriterier	9
Intervention med apnébettskenor	9
Vårdkostnader	11
Behandling vid utebliven effekt	11
Tidigare behandling och annan behandling under studieperioden	11
Studievariabler.....	12
Övriga kliniska registreringar.....	14
Registering av säkerhet	14
Statistiska metoder	16
Randomisering.....	17
Journalföring, Monitorering och datahantering.....	17
Etik	17
Tidsplan.....	18
Betydelse	18
Referenser.....	19

SYNOPSIS

Apnébetskena, ABS, är en etablerad behandling av *obstruktivt sömnapné* OSA. Den drar fram tungan och förhindrar att svalget faller ihop och förhindrar andningsuppehåll.

Två typer av ABS används - en sk monoblock-ABS och en tvådelad sk biblock-ABS; den senare kan justeras utan hjälp av tekniker. Kostnaden för biblock-ABS är 50 % högre mer men risken för skador anses vara mindre i fall med nattlig bruxism. Evidens saknas dock för sådant påstående.

Hypotesen är att biblock-ABS har samma effekt på andningen som monoblock-ABS och att behandlingskosten är jämförbar. Målsättning: att primärt jämföra förändringen av sk. AHI-värdet efter 6 veckor och sekundärt behandlingskosten under ett år.

Denna RCT (2 centra) studie har två parallella grupper (monoblock resp biblock-ABS) om vardera 158 försökspersoner. Besök på kliniken vid 5 planerade tillfällen; urvalsbesök - baseline, efter 3 veckor utlämning av konstruktionen - behandlingsstart, efter 5 veckor kontrollbesök, efter 9 veckor utvärderingsbesök och studieavslut efter ett år. Kliniska us, frågeformulär och undersökning med sk polygrafi, dvs registrering av andning, syresättning, kroppsläge, snarkning, tandgnisslingsljud samt elektromyografi, EMG, av en käkmuskel.

Rekryteringsbasen till studien är de patienter som remitteras till respektive Specialisttandvårdsklinik med diagnosen OSA.

Primär effektvariabel är skillnaden i apné-hyponé-Index, AHI, från baseline utan ABS vs. med ABS vid utvärderingsbesök.

Tidsplan: Studiestart februari 2014; sista utvärderingsbesök juni 2015; och studieslut juni 2016.

Betydelse: Data kommer att bidra till att fylla flera kunskapsluckor i.e. är den dyra biblock-ABS lika effektiv som mono-block ABS, är vårdkostnader jämförbara och vilken inverkan har bruxism på effekt och bieffekter. Studien kommer bli ett värdefullt tillskott till att öka kvalitén och konstruktionsvalet vid behandling av människor med diagnosen OSA. Nyttarisk-balansen i prövningen bedöms därför som positiv.

FÖRKORTNINGAR OCH DEFINITIONER AV TERMER

ABS	ApnéBettSkena
AHI	Apné-Hypopné-Index dvs. antal apnéer + hypopnéer/sovtimma
AI	Apné-Index dvs. antal apnéer/sovtimma
Apné	Totalt bortfall (>80%) av luftflöde genom näsa och mun ≥ 10 sekunder
CRF	Case Report Form (Fallrapporteringsformulär)
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
ESS	Epworth Sleepiness Scale. Skala 0-24 som beskriver dagsömnighet
FOSQ	The Functional Outcomes of Sleep Questionnaire
Hypopné	Luftflödet reducerat med $\geq 50\%$ under minst 10 sek samtidigt som SaO ₂ är reducerat med $\geq 4\%$ eller samtidig arousal
ITT	Intention To Treat
ODI	Oxygen Desaturation Index dvs. antal episoder med SaO ₂ mättnadsreduceringar av $\geq 4\%$ /sovtimma
OSA	ObstruktivSömnApné
Polygrafi	Sömnapné- och samtidig käkmuskelaktivitetsregistrering
PTR	Protrusion -underkäkens framskjutning mätt från buckalytan på överkäks incisiv till underkäksincisiv + horisontell överbitning)
PP	Per Protokoll
SaO ₂	Syremättnad i procent av artärblodets hemoglobin
SaO ₂ nadir	Lägst syremättnad i procent av artärblodets hemoglobin under registreringstiden

INTRODUKTION

Diagnosen obstruktivt sömnapné, OSA, orsakas av förträngningar i svalget som förhindrar eller minskar luftflöde under sömn och är associerat med snarkningar och ofta dagsömnighet. Svårighetsgraden av andningsstörningen graderas med Apné-Hypopné Index, AHI, som är ett mått på antalet apnéer och hypopnéer per timme under sömn. OSA-graderingen är lätt (AHI 5-14), måttlig (AHI 15-29) och uttalad (AHI ≥ 30). AHI värden < 5 anses vara normala (1). Det finns en samvariation mellan OSA och hjärt- kärlsjukdom inklusive stroke och förtida död hos män (2).

Behandlingen av OSA brukar omfatta olika behandlingsalternativ som generella livsstilsråd (viktminskning), kirurgi, apnébetskena, ABS, och CPAP, Continuous Positive Airway Pressure, dvs en andningsmask för övertrycksandning. Rekommendationen är att primärt behandla måttlig/uttalad OSA med CPAP och lätt/måttlig OSA med apnébetskena, ABS (3). De som inte tolererar CPAP erbjuds som regel ABS(3).

Behandling av OSA med ABS syftar till att lyfta fram tungan/tungbasen för att på så sätt förhindra att svalget faller ihop vid sömn. Med en effektiv ABS förhindras inte bara snarkningar och andningsuppehåll utan även dagsömnigheten minskar och svalgets slemhinnor sväller av (4). Svalglumen ökar med graden av underkäkens framflyttning (4) samtidigt som risken för bettpåverkan ökar(5). Risken för biverkningar i form av smärta från käkmuskler och käkleder med åtföljande gap- och tuggsvårigheter ökar också med graden av framflyttning.

Den traditionella formen av ABS är en sk monoblock-ABS, dvs en konstruktion i ett stycke som greppar om tänder i både över- och underkäke och käken hålls låst i ett framskjutet läge. Under senare år har två-delade ABS, sk biblock-ABS, börjat saluföras. Då framställs en skena för vardera käken och de två skenorna förbinds på sådant sätt att underkäken tvingas till ett framskjutet läge med utbytbara länkar. Biblock-ABS kan justeras av tandläkaren i behandlingsstolen medan monoblock-ABS måste sändas till tandtekniker för ändring vilket medför ett extra behandlingsbesök. Detta skulle kunna spara vårdtid och därmed kostnader, men detta påstående saknar idag evidens. Risken för skador på ABS-konstruktionen anses vara mindre med en biblock-ABS i fall med nattlig bruxism, men evidens saknas för sådant påstående. Däremot är det bekräftat att motorisk bruxism-aktivitet reduceras vid användning av ABS(6, 7). Det finns också indikationer på att bruxism-aktiviteten reduceras mer med en ABS jämfört med de traditionella ocklusala bettskenorna(7).

Biblock-ABS kostar ca 50 % mer än monoblock-ABS. Det finns också indikationer på att biblock-ABS i vissa fall ökar andningsuppehållen (opublicerade data från sökandes klinik).

Vid årsskiftet 2010-2011 påbörjades i Sverige behandling med biblock-ABS med varumärket "Narval" (8) (kallat biblock-ABS i fortsättningen) vid Specialisttandvårdskliniken Bettfysiologi Västmanlands sjukhus Västerås liksom på Apné-mottagningen Centrum för Specialisttandvård, Örebro. Vårdkostnaden och behandlingsutfallet för biblock-ABS jämfört med monoblock-ABS är inte känd.

HYPOTES OCH SPECIFIK MÅLSÄTTNING

Hypotesen är att biblock-ABS har samma effekter på andningen som monoblock-ABS vid behandling av OSA efter 6 veckors behandling och att behandlingskostnaden under ett år är jämförbar .

Den primära målsättningen med denna studie är därför att jämföra en typ av biblock-ABS med en typ av monoblock-ABS efter 6 veckors användning med avseende på reduktionen av AHI-värdet.

De sekundära målsättningarna är att utvärdera skillnaden i den totala behandlingskostnaden som inkluderar skenornas inköpspris plus tandläkarkostnader under ett år. Under samma tidsperiod utvärderas följsamheten i användningen av respektive konstruktion liksom dagsömnighet.

Den sekundära målsättningen efter 6-veckors användning inkluderar förändringar av dagsömnighet, respirationsparametrarna ODI, SaO₂ nadir, tid med SaO₂ <90%, medel SaO₂, försökspersonens upplevelse av ABS, försökspersonens och anhörigs bedömning av snarkning och andningsuppehåll och biverkningar.

Dessutom utvärderas graden av bruxism som confounder till behandlingsutfall och biverkningar.

MATERIAL OCH METODER

Studie design och flödesschema

Denna studie på patienter med OSA designas som en randomiserad enkelblind, kontrollerad multicenter (2 centra) prövning med två parallella grupper om vardera 158 försökspersoner där en grupp behandlas med monoblock-ABS och en grupp med biblock-ABS. Försökspersonerna är konsekutivt remitterade patienter till respektive klinik med diagnosen OSA.

Studieteamet vid varje centra består av två tandläkare och en studiesköterska. Till studien kopplas en oberoende person som analyserar polygrafidata baserat enbart på försökspersonens enrulleringsnummer och helt blindad till valet av behandling.

Försökspersonerna besöker kliniken vid 5 planerade tillfällen.

Besök 1: Urval, försökspersoninformation. Informerat samtycke inhämtas. Tilldelning av enrulleringsnummer. Tandläkare #1 går igenom inklusions- och exklusionskriterier och registrerar kliniska variabler. Försökspersonen fyller i frågeformulär. Tandläkare #1 assisterad av studiesköterskan tar också avtryck av över- och underkäke i alginat och index för ABS-framställning. Materialet förs sedan över till annat rum där studiesköterskan plockar fram randomiseringskuvert med randomiseringsnummer, packar materialet och sänder till teknikerlab som skall framställa den typ av skena som randomiseringen angav. Tandläkare #1 är blindad i valet av ABS. Polygrafiutrustning utlämnas efter att försökspersonen instruerats i hur utrustningen sätts på kroppen inför en natts sömn. Data samlade denna dag och efterföljande natt betecknas som baselineregistreringar.

Polygrafiutrustning återlämnas till studiesköterskan påföljande dag.

Besök 2: Behandlingsstart. Kontroll av inklusionskriterier. Utlämning av konstruktionen tre veckor \pm 7 dagar efter besök 1. Tandläkare #2 justerar in ABS i munnen. Försökspersonen instrueras i hur konstruktionen skall användas och skötas. Vid slutet av besöket tillfrågas försökspersonen att om de upplevt något hälsoproblem under besöket.

Besök 3: Kontrollbesök två veckor (\pm 3 dagar) efter behandlingens start. Tandläkare #2 kontroller konstruktionen i munnen och gör ev justeringar.

Om försökspersonens återkoppling indikerar att ABS inte haft avsedd effekt på andningsuppehåll/snarkning/dagsömnighet eller om symptom från käkarna uppkommit, så justeras underkäkens framskjutningsgrad. Justering av biblock-ABS görs i behandlingsstolen vid detta besök. Justering av monoblock-ABS kräver nytt index. Skena med modeller och index sänds sedan till tekniker. Försökspersonen återkommer inom en vecka (± 2 dagar) för inpassning av den omsatta konstruktionen.

Försökspersonen tillfrågas att om de upplevt några hälsoproblem sedan behandlingen inleddes.

Extrabesök: Monoblock-ABS som krävt teknikerjustering eller biblock-ABS annan som krävt ytterligare teknisk justering. Tandläkare #2 är alltid ansvarig. Antalet extrabesök registreras.

Besök 4: Utvärderingsbesök 6 veckor ± 7 dagar efter besök 3. Tandläkare #1 gör ensam den kliniska undersökningen, efterhör muntligen hälsoproblem och samlar in frågeformulär utan att ha fått vetskap om vilken typ av skena som använts. Polygrafi-utrustning utlämnas för att återlämnas dagen efter.

Försökspersonen meddelas per telefon eller brev de resultat som registrerades vid baseline och vid utvärderingsbesöket. De försökspersoner som enligt klinikens rutin inte har fått fullgod behandlingseffekt av sin ABS remitteras vidare till lung- eller ÖNH-klinik för bedömning och ev. alternativ behandling, men då utanför försöksprotokollet.

Besök 5: 1-års utvärdering. Tandläkare #1 gör klinisk undersökning efter att försökspersonen fyllt i frågeformulär.

Tabell 1. Schema över provningshändelser från urvalsbesök till studieslut

	Besök 1 Urvalsbesök Baseline	Besök 2 Behandlings start	Besök 3 Kontroll- besök	Besök 4 Utvärderings- besök	Besök 5 1-års studieslut
	0v	3v	5v	9v	1 år
Inklusions- exklusionskriterier	x	x			
Informerat samtycke*	x				
Randomisering**	x				
Klinisk undersökning	x			x	x
Frågeformulär	x			x	x
Avtryck käkar	x				
Utlämnning ABS		x			
Polygrafi	x			x	
Biverkningar öppen fråga		x	x	x	x
Biverkningar observerade		x	x	x	x

* Allokering av enrolleringsnummer

** Allokering av randomiseringsnummer

Försökspersoner

Rekryteringsbasen till studien är de patienter som remitteras till Specialisttandvårdskliniken från ÖNH- eller lungkliniken Västmanlands sjukhus Västerås och från lungkliniken Örebro Universitetssjukhus, Örebro med följande inklusions och exklusionskriterier:

Inklusionskriterier

- Diagnosen obstruktiv sömnapné med respirationsdata $AHI \geq 15$ utan andningshjälpmedel enl ingående remiss
- Odontologiskt status som medger retention av ABS-konstruktion i munnen och med minst en molar i vardera käk-kvadranten
- Maximal protrusion ≥ 6 mm
- Är villig att ingå i studien och ger skriftligt samtycke till deltagande
- Förstår och kan kommunicera på svenska
- Bedöms kunna förstå instruktioner och sätta på sig/ta av polygrafiutrustning i hemmet
- Valida respirationsdata vid baseline polygrafi

Exklusionskriterier

- Ålder < 18 år
- BMI > 35
- Käkfunktionsbesvär som krävt behandling under senaste året
- Smärta eller låsningar av käken i samband med urvalsbesöket
- Bedöms av undersökande tandläkare inte klara av att följa studieanvisningarna
- Överkänslighet till de material som ingår i apnébetskenorna
- Pågående CPAP eller ABS-behandling eller att sådan behandling avslutats senaste månaden

Intervention med apnébetskenor

Biblock-ABS

Fabriceras alla av företaget ResMed enligt en modell kallad "Narval", en CAD/CAM framställd polyamid-konstruktion med en skena i vardera käken som förbinds med en länkarm som håller fram underkäken. Med konstruktionen på plats kan försökspersonen gapa till del samtidigt som underkäken behåller sin framskjutna position. Konstruktionen kan lätt justeras vid behandlingsbesöket. Greppet kring tänderna justeras med värmepistol och underkäkens framskjutningsgrad kan ändras genom att byta till en kortare eller längre länkarm.

Före utvärderingsbesöket tillåts inga extra arrangemang för att förbinda över- och underkäksdelen av konstruktionen.

Monoblock-ABS

Framställs alla av två företag, Boxholm Tandteknik och Folktandvårdens tandtekniska laboratorium, Örebro, efter individuell uppvaxning av konstruktionen som sedan överförs till varmpolymerisad metylmetakrylat. Konstruktionen fixerar underkäken i ett av tandläkaren förutbestämt läge. Om underkäkens läge behöver justeras för att skapa bättre behandlingsresultat så krävs, dels ett nytt index för underkäkens läge, dels medverkan av tekniker för omsättning av konstruktionen. Detta medför ett extra behandlingsbesök.

Handhavande av ABS

Handläggningen av de två gruppernas försökspersoner följer samma vårdrutin. Avtryck av både under- och överkäken görs i alginat. Med hjälp av ett instrument (George Gauge™) mäts underkäkens totala protrusion, PTR, dvs avståndet från ett maximalt tillbakafört läge till ett maximalt framskjutet läge av underkäken. Instrumentets bitgaffel (2 mm tjocklek) fixeras i ett läge som är 75% av maximal PTR eller minst 5 mm och ett index i Tenaxvax framställs. Laboratoriet gör gipsmodeller av alginatavtrycken och index definierar hur underkäken skall förhållas till överkäken i konstruktionen.

Försökspersonen uppmanas använda sin ABS varje natt och under hela natten under hela projektiden.

Om försökspersonen i samband med kontrollbesöket två veckor efter behandlingsstart rapporterar ofullständig effekt så görs en justering av konstruktionen. Denna syftar till att avancera underkäken ytterligare vilket för monoblock-ABS-behandlade försökspersoner innebär ett extra besök. De försökspersoner som rapporterar symptom från käkleder/käkmuskulatur omhändertas individuellt beroende på problemets karaktär.

De försökspersoner, oavsett konstruktion, som enligt egen bedömning behöver få konstruktionen justerad eller som får symptom från käkar eller tänder erbjuds tid för extra besök.

Följsamhet till behandlingen - Compliance

Försökspersonen noterar på formulär hur mycket konstruktionen avvänts. En användning med konstruktion i munnen $\geq 75\%$ av sovtiden anses vara valid för en ”per protokoll” analys. Varje försöksperson fyller också i en sömndagbok där tid för sänggående, insomnande och uppvaknande fylls i varje dag från enrolleringsbesöket till utvärderingsbesöket.

Vårdkostnader

Kostnaden för behandlingen under den 1 år långa behandlingstiden beräknas enl följande:

- konstruktionens pris från laboratoriet (+ev extrakostnader för justeringar)
plus
- tandläkartid beräknas schablonmässigt som 1 timme för 1a besöket och 30 min för alla övriga besök

Tandläkarkostnaden beräknas enligt Tandvårds- och Läkemedelsförmåns Verket, TLV prislista per 1 juli 2014.

Behandling vid utebliven effekt

Under studieperioden genomgår försökspersonen behandling med enbart en av de två konstruktionerna. Vid utvärderingsbesök och om polygrafidata indikerar ofullständig effekt av apnébetskenan, erbjuds försökspersonen CPAP eller annan adekvat behandling enligt etablerad rutin på respektive klinik. Detta sker utanför studieprotokollet. Vid studieslut efter ett år registreras försökspersonen då som ”avbruten behandling pga ofullständig effekt”.

Tidigare behandling och annan behandling under studieperioden

ABS-naiva försökspersoner inkluderas. Försökspersoner som tidigare behandlats med CPAP tillåts ingå under förutsättning att sådan behandling avslutades minst 1 månad före inklusion i denna studie. Ingen behandling förutom den randomiserade apnéskenan är tillåten under studieperioden.

Polygrafi

Respirationsundersökning som bas för primär inklusion i studien görs av respektive sjukhus fysiologklinik med hjälp av 3-kanalig polygrafiutrustning (Embletta™, ResMed) under en natt.

Inom ramen för studien görs registrering av respirationsparametrar med hjälp av en portabel utrustning, NOX-T3™, för hembruk¹. Alla studiedeltagare går igenom en natts undersökning vid baseline och en natt i samband med utvärderingsbesöket.

NOX-T3™ är en utrustning som med en nasal grimma som registrerar luftflöde och pulsoximeter för mätning av arteriell syremättnad och puls. Vidare registreras kroppsläge samt bröst- och bukrörelser. Snarkning registreras med integrerad mikrofon. Elektromyografi, EMG, mäter aktivitet i m. masseter.

Med mjukvaran Noxturnal™² och individuell tolkning av polygrafidata beskrivs dess utfallsvariabler. En tränad biomedicinsk analytiker kopplad till Fysiologmottagningen Västmanlands sjukhus utför alla analyser blindad till valet av behandling.

¹ <http://www.noxmedical.com/products/>

Data anses valida vid en total registreringstid av ≥ 4 timmer. Om registreringstiden är kortare upprepas undersökningen inom de närmsta dygnet och behandlingsstart sker då valida baseline-värden erhållits. De personer som inte levererat valida NOX-T3™ - data efter två försök exkluderas från studien.

EMG och bruxism

I samband med att försökspersonen instrueras i användandet av polygrafiutrustningen appliceras EMG elektroder över i ena sidans m. masseter och jordelektrod över samma sidas nyckelben. I vanligt sammanbitningsläge uppmanas personen att bita samman så hårt som möjligt och den maximala amplituden av EMG-signalen registreras.

Från undersökningsnatten identifieras alla masseter-EMG potentialer associerat med bruxismaktivitet på audioregistreringarna. De signaler som då har en amplitud av minst 20% av maximal frivillig kontraktion markeras som bruxismeruption(7). Episoder av bruxism separeras genom intervaller av minst 3 sekunder

En nattlig bruxist definieras enl Lavigne et al(9) när följande tre kriterier uppfylls

- > 4 bruxepisoder per timme
- > 6 eruptioner av bruxism per episod och/eller 25 eruptioner av bruxism per sovtime
- ≥ 2 episoder med tandgnissningsljud uppmätt med mikrofon på NOX-T3-utrustningen

Studievariabler

Primär effektvariabel

Den primära effektvariabeln är skillnaden i AHI från baseline utan skena vs. med skena vid utvärderingsbesök 9 veckor efter baseline.

Sekundära effektvariabler

- Polygrafidata
 - ODI
 - AI
 - SaO₂ nadir
 - Tid med SaO₂ $< 90\%$
 - Medel SaO₂
 - Bruxism
 - Snarkning
 - Sleep efficiency

² <http://support.noxmedical.com/entries/20804878-Noxturnal-Software-Manuals>

- Försökspersonrapporterade variabler

Sömnighet under dagen	Numerisk graderingsskala 0-10. 0= ingen sömnighet och 10= värsta tänkbara sömnighet
ESS	Epworth Sleepiness Scale. Verbal skala för bedömning av dagsömnighet med 8 frågor som vardera graderas aldrig, liten, måttlig, stor. Graderingen transkriberas till numeriska värden 0-3 för vardera frågan och skalan får då ett omfång från 0 till 24 (10)
FOSQ	Psykometriskt instrument om konsekvenserna av sömnstörningar. Validerat på svenska OSA patienter(11)
Uppvaknande under natten	Ja/nej; antal ggr/natt. Ett genomsnitt senaste veckan
Andningsuppehåll	Ja/nej. Störs/vaknar själv, Sängpartner orolig
Snarkningar	Ja/nej. Störs av egna snarkningar, Snarkningar stör andra
Egna problem med snarkning	Fri text
Gradering av hur viktig ABS är för försöksperson/partner	Numerisk graderingsskala. 0= ingen betydelse; 10=största möjliga betydelse
Effekten av ABS-behandlingen	Verbal predefinierad skala (0-7) väldigt mycket sämre, mycket sämre, lite sämre, oförändrad, lite bättre, mycket bättre, väldigt mycket bättre
Problem när skenan användes	Fri text

Följsamhet till behandlingen

Antal nätter/v med ABS	Antal: 0 till 7
Andel av sovtid med ABS	0 till 100%
Om ej använt ABS	Anledning till varför ABS inte har använts hela natten: fri text

Kliniska registreringar för bedömning av inklusion och biverkningar

Ocklusionskontakter	Ja/nej. Normala ocklusionskontakter på ena eller båda sidorna. Operatören håller en Millerpincett med ett ocklusionsfolie mellan tandraderna samtidigt som försökspersonen biter samman lätt
Palpationsömheter käkmuskler	Ja/nej. Ömhet vid palpation över ena eller båda sidors m. masseter och/eller m. temporalis
Käkrörelsesmärta käkmuskler	Ja/nej. Försökspersonen rapporterar käkrörelsesmärta vid maximal gapning från ena eller båda sidornas m. masseter och/eller m.

temporalis.

Kondyltranslation inskränkt	Ja/nej. Kondyltranslation inskränkt på ena eller båda sidorna - bedöms av operatören som håller fingrarna på huden över käklederna i samband med maximal gapning
Käkledsljud	Ja/nej. Käkledsljud från ena eller båda käklederna. Operatören bedömer förekomst av ljud genom att lyssna utan hjälpmedel och samtidigt lätt beröra huden framför käklederna i samband med gapning
Käkrörelsesmärta käkled	Ja/nej. Käkrörelsesmärta från ena eller båda käklederna. Försökspersonen rapporterar smärta och pekar ut aktuell led vid maximal gapning
Palpationsömhet käkleder	Ja/nej. Ömhet vid palpation över ena eller båda sidors kondylpol och/eller perikondylärt

Käk- och käkfunktionsmått

Maximal PTR (mm) i premolarområdet	Avståndet mellan retruderat käkläge till maximalt framskjutet läge. Operatören gör vertikal markering på först överkåkens andra premolar. Med ett lätt tryck mot hakan guidas underkåken till ett retruderat läge och en markering görs på den underkåkstand som står i vertikal linje till överkåkens markering. Därefter ombeds försökspersonen att skjuta fram underkåken till ett maximalt framskjutna läge och med en ställinjal i ocklusionsplanet mäts framflyttningen.
Maximal gapförmåga (mm).	Avståndet mellan incisalskären vid maximal gapning utan assistans + vertikala överbitningen

Övriga kliniska registreringar

Protrusion av underkåken med ABS på plats (mm)	Mäts i premolarområdet. De markeringar som anges ovan används för bedömning av underkåkens protrusion med monoblock-ABS som är gjord i genomskinlig plast. Biblock- ABS: Samma typ av mätning som för monoblock-ABS men markeringarna görs på skenan i överkåken resp skenan i underkåken med/utan konstruktionen kopplad
--	--

Registrering av säkerhet

Incident (adverse event) definition: En incident är ett oavsiktligt och ogynnsamt tecken eller symptom på sjukdom associerat till användningen av en ABS oavsett om det har ett orsakssamband med konstruktionen. Svårighetsgraden bedöms som "allvarlig" eller "icke-allvarlig"

En allvarlig incident definieras som

- Resulterar i dödsfall
- Är livshotande
- Kräver inläggning på sjukhus eller som förlänger pågående sjukhusvistelse
- Resulterar i bestående eller signifikant funktionsnedsättning
- Kongenital anomali/födelsedefekt

Prövaren skall bedöma orsakssambandet mellan behandlingen och den allvarliga incidenten enl följande klassificering:

1. Troligen relaterad. Det föreligger ett tidsmässigt orsakssamband. Inga andra orsaksfaktorer föreligger.
2. Möjligen relaterad. Det föreligger ett tidsmässigt orsakssamband. Andra orsaksfaktorer kan föreligga.
3. Inte relaterad. Inget tidsmässigt orsakssamband eller tveksamt och/eller andra säkra eller sannolika faktorer föreligger

Procedurer för incident registrering: Information kring incidenter registreras från tidpunkten för utlämnandet av ABS till studieslutet en månad efter behandlingen.

Vid slutet av behandlingsbesöket, vid utvärderingsbesöket och vid 1-års utvärderingen kommer försökspersonen att tillfrågas om de upplevt någon incident genom följande standardiserade frågor:

"Har du haft några hälsoproblem sedan du påbörjade behandlingen?"

"Har du haft några hälsoproblem med din käke/mun sedan du påbörjade behandlingen?"

"Har du haft några hälsoproblem sedan du lämnade kliniken?"

"Har du haft några hälsoproblem med din käke/mun sedan du lämnade kliniken?"

Dessutom registreras incidenter spontant rapporterade av försökspersonen eller som observeras av studiepersonalen från tidpunkten av utlämnandet av ABS till studieslut. Alla incidenter registreras på CRF.

Intensitet av incident graderas som mild, måttlig och uttalad:

Mild: Medveten om kliniska fynd eller symptom men som är lätt tolererad

Måttlig: Obehag av sådan grad att det påverkar normala aktiviteter

Uttalad: Prestationsnedsättande i sådan grad att normala aktiviteter inte kan utföras

Symptom av sjukdomen under studien: Lokala reaktioner kommer att rapporteras som incident om det föreligger en signifikant förändring jämfört med baseline. Ofördelaktiga förändringar i respirationsdata från tidpunkten av utlämnandet av ABS till studieslut kommer att registreras som en effektparameter och inte som en incident.

Rapport av incidenter och biverkningar: Koordinerande prövare/sponsor är ansvarig för att Etikprövningsnämnden informeras om eventuella allvarliga biverkningar.

Statistiska metoder

Beräkning av sample storlek (power)

Primärvariabeln, AHI är en kontinuerlig responsvariabel. Storleksordningen av skillnaden i AHI värde utan och med ABS-behandling samt skattning av förväntad standarddeviation (SD) baseras på data från en open-label förstudie på 113 patienter behandlade med monoblock-ABS och 58 patienter med bi-block-ABS vid Specialisttandvårdskliniken Bettfysiologi Västmanlands sjukhus.

När storleken av samplet i varje grupp är 144, baserat på operat t-test med ensidig signifikansnivå 0.025 (samma som dubbelsidig 0.05), har studien 80% power att förkasta nollhypotesen att test och standard inte är ekvivalenta (medeldifferenserna, $\mu_T - \mu_S$, är 5.0 eller längre från noll i samma riktning i favör till den alternativa hypotesen att medeldifferensen är 0.0 och den förväntade SD är 15.0 och samma i de båda grupperna. Powerberäkning är gjord med programvaran Nquery Advisor³. Bedömningen är att det kan bli ett bortfall på 10% till utvärderingsbesöket 9 veckor efter baseline och därför inkluderas 158 försökspersoner i vardera gruppen.

Analysmetoder

Biblock-ABS gruppen kommer att jämföras med monoblock-ABS med hjälp av operat t-test där medeldifferensen av AHI mellan grupperna kommer att redovisas med 95% konfidensintervall på patienternas absoluta förändring av AHI utan ABS vid baseline och med ABS vid utvärderingsbesök.

Polygrafiregistrering av m. masseter aktivitet vid baseline utgör basen för klassificering av försökspersonen som "bruxist" resp "icke bruxist". Wilcoxon rank sum test kommer att användas för att testa effekten av bruxism på både effektparametrar och biverkningar.

Sekundära variabler kommer analyseras med deskriptiv statistik.

Randomiserad, men ej behandlad försöksperson bedöms inte som valid för analys. Försökspersoner som vid baseline inte har valida respirationsdata är inte heller valid för analys. Bortfallet och dess orsak kommer att redovisas.

Studiens huvudanalys görs på en Intention-To-Treat, ITT, population där alla försökspersoner som randomiserats och påbörjat behandling kommer att omfattas. Alla saknade observationer extrapoleras genom att tillämpa "last observation-carried-forward" förfarande.

³ Statistical Solutions Ltd, Cork, Ireland

Randomiserade försökspersoner som utesluts av skäl som inte är relaterat till biverkningar kommer att ersättas med samma antal.

När samtliga försökspersoner har passerat utvärderingsbesöket kommer en oberoende statistiker göra en interimanalys för den första delen av studien dvs den del som omfattar huvudfrågeställningen och primärvariabeln med associerade data dvs data från baseline till utvärderingsbesöket 9 veckor efter baseline. Den andra delen av studien som innefattar 1-årsuppföljningen utvärderas när samtliga försökspersoner passerat 1-årskontrollen och koden bryts.

Randomisering

Randomisering kommer att genereras via <http://randomization.com>. Förseglade kuvert märkta med randomiserad behandlingsmetod och randomiseringsnummer iordningställs av person som inte är knuten till prövningen.

Journalföring, Monitorering och datahantering

Två från studien oberoende monitorer från Centrum för Klinisk Forskning (CKF) Västmanlands Läns Landsting och Odontologiska forskningsenheten, Örebro läns landsting kommer att kontrollera studiens källdata mot de uppgifter som anges för studiens variabler liksom för säkerhetsregistreringar, allt enl särskild monitoreringsplan (bifogas ej). CRF från de olika centra kommer att tas in av monitor och associerad personal kommer mata in data i forskningsdatabas och etablera "clean file" när samtliga studiedata är inmatade och kontrollerade.

I patientjournalen skall framgå prövningens namn, randomiseringsnummer, datum då försökspersonen undertecknat informerat samtycke, uppgift om att alla kriterier för inklusion/exklusion uppfyllts, samt datum när försökspersonen avslutar eller avbryter studien. I journalen ska också framgå hur koden kan brytas i akuta fall.

Prövaren och sponsorn upprättar och förvarar de handlingar som innehåller registrerade uppgifter från prövningen. Uppgifterna görs tillgängliga i läsbart skick under hela arkiveringstiden som är 10 år efter avslutad prövning. Arkiveringen av studiens alla data sker vid Västerås CKF och datafilerna skyddas där av sekretessregler enligt, arkivförordningen och patientdatalagen. Respektive klinik arkiverar också uppgifterna från sina försökspersoner under samma regelsystem.

ETIK

Etikprövning kommer att sändas in till Etikprövningskommittén i Uppsala enligt tidsplan. Denna studie kommer att utföras enligt Helsingforsdeklarationens principer.

Det finala studieprotokollet inkluderande försökspersoninformation och blanketten för informerat samtycke, måste vara godkänt av Etikprövningsnämnden innan någon försöksperson enrolleras i studien.

Prövaren är ansvarig att varje försöksperson får en fullständig och adekvat muntlig och skriftlig information om studien och dess utförande, syfte, risker och fördelar. Tid skall också ges så att försökspersonen kan ställa frågor och, om möjligt, ges tid för övervägande. Prövaren är ansvarig för att alla försökspersoner ger ett skriftligt medgivande innan enrolling görs.

Försökspersonen skall också informeras om att denne när som helst kan avbryta sin medverkan i studien utan att det påverkar dennes omhändertagande på respektive klinik.

TIDSPLAN

- Etikprövning insändes januari 2014
- Kalibrering av centra/personal och logistikplanering december 2013 - jan 2014
- Studiestart februari 2014 för att avslutas juni 2015 för alla utvärderingsbesök och juni 2016 för studieslut.
- Databearbetning, analys och resultatredovisning juni - november 2016

BETYDELSE

Resultat av denna studie kommer att bidra till att fylla flera kunskapsluckor i behandlingen av apnépatienter. Är den dyra biblock-ABS lika effektiv som den billigare mono-block ABS, har de två konstruktionerna jämförbara vårdkostnader och vilken inverkan har bruxism på effekt och bieffekter. Studien kommer bli ett värdefullt tillskott av fakta med syfte att öka kvalitén och konstruktionsvalet vid behandling av människor med diagnosen OSA. Nytt-risk-balansen i prövningen bedöms därför som positiv.

REFERENSER

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89. Epub 1999/08/18.
2. SBU. Obstructive Sleep Apnoea Syndrome. A Systematic Literature Review. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). 2007;SBU-report # 184E. ISBN 978-91-85413-16-4.
3. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr., et al. Practice parameters for the treatment of snoring and Obstructive Sleep Apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep*. 2006;29(2):240-3. Epub 2006/02/24.
4. Fransson AM, Svenson BA, Isacsson G. The effect of posture and a mandibular protruding device on pharyngeal dimensions: a cephalometric study. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2002;6(2):55-68. Epub 2002/06/21.
5. Fransson AM, Tegelberg A, Svenson BA, Lennartsson B, Isacsson G. Influence of mandibular protruding device on airway passages and dentofacial characteristics in obstructive sleep apnea and snoring. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 2002;122(4):371-9. Epub 2002/11/02.
6. Landry ML, Rompre PH, Manzini C, Guitard F, de Grandmont P, Lavigne GJ. Reduction of sleep bruxism using a mandibular advancement device: an experimental controlled study. *The International journal of prosthodontics*. 2006;19(6):549-56. Epub 2006/12/15.
7. Landry-Schonbeck A, de Grandmont P, Rompre PH, Lavigne GJ. Effect of an adjustable mandibular advancement appliance on sleep bruxism: a crossover sleep laboratory study. *The International journal of prosthodontics*. 2009;22(3):251-9. Epub 2009/06/25.
8. Vecchierini MF, Leger D, Laaban JP, Putterman G, Figueredo M, Levy J, et al. Efficacy and compliance of mandibular repositioning device in obstructive sleep apnea syndrome under a patient-driven protocol of care. *Sleep medicine*. 2008;9(7):762-9. Epub 2007/11/06.
9. Lavigne GJ, Rompre PH, Montplaisir JY. Sleep bruxism: validity of clinical research diagnostic criteria in a controlled polysomnographic study. *Journal of dental research*. 1996;75(1):546-52. Epub 1996/01/01.
10. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5. Epub 1991/12/01.
11. Korpe L, Lundgren J, Dahlstrom L. Psychometric evaluation of a Swedish version of the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire, FOSQ. *Acta odontologica Scandinavica*. 2013;71(5):1077-84. Epub 2012/11/21.