

Protesi orale nella terapia delle apnee ostruttive: un'esperienza personale

Oral appliance in obstructive sleep apnea: a personal experience

Riassunto

Introduzione. L'applicazione di una pressione positiva continua alle vie aeree (Continuous Positive Airway Pressure: CPAP) è il trattamento d'elezione della sindrome delle apnee ostruttive indotte dal sonno (OSA), ma talvolta non è tollerata dal paziente. La protesi di protrusione mandibolare (mandibular advancement device: MAD) è un possibile approccio terapeutico alternativo alla CPAP per il trattamento dell'OSA.

Scopo dello studio. Valutare l'efficacia e la compliance nel tempo di una MAD personalizzata nei pazienti con OSA di grado moderato-grave.

Metodo. I pazienti con OSA non tolleranti la CPAP, con riduzione dei diametri anatomici a livello oro-faringeo nei quali non era possibile intervenire chirurgicamente sono stati sottoposti a trattamento con una MAD personalizzata.

Risultati. Nel periodo intercorso fra il 1 febbraio 2006 e il 31 dicembre 2006, 243 soggetti sono stati sottoposti a monitoraggio cardio-respiratorio per sospetta OSA. Di questi 34,6% presentavano un indice di apnea (AHI) < 10, 26,7% fra 10 e 30 e 38,7% > 30. Centoquattro pazienti sono stati trattati con CPAP ma 15 (14,4%) non la tolleravano; di questi 7 sono stati sottoposti a procedure chirurgiche e 8 trattati con MAD personalizzate. L'utilizzo della MAD risultava in una riduzione della sonnolenza diurna e dell'AHI con miglioramento della SaO₂ e del nadir di SaO₂ simile alla CPAP. Tali risultati rimanevano invariati nei follow-up a 3, 12 e 36 mesi. L'aderenza al trattamento con la MAD era elevata nei primi 12 mesi ma notevolmente ridotta a 36 mesi.

Conclusione. Le protesi di protrusione mandibolare possono essere considerate uno strumento alternativo alla CPAP in pazienti con OSA moderata-grave. L'aderenza al trattamento sembra essere legata a un frequente follow-up di controllo del paziente.

Summary

Background. The application of a continuous positive airway pressure (CPAP) to opening airway is the treatment of choice for the obstructive sleep apnea (OSA) but sometimes it is not well tolerated by the patient. The mandibular advancement device (MAD) is a promising alternative therapy for the treatment of OSA in patients with mild to moderate disease.

Aim. Evaluate the effectiveness and adherence of MAD in patients with moderate to severe OSA.

Methods. Patients with OSA who did not tolerate the CPAP, with a reduction of the oropharyngeal diameters and who were not candidate for a surgical intervention were treated with a custom-made MAD.

Results. From 1st February to 31st December 2006, 243 subjects who underwent diagnostic home polygraphy for suspected OSA. Of these, 34.6% presented an AHI < 10, 26.7% from 10 to 30 and 38.7% > 30. Of the 104 patients undergoing CPAP, 15 (14.4%) did not tolerate the treatment, and underwent 7 to surgical procedures and 8 custom-made MAD. MAD and CPAP resulted in similar reduction of Epworth-score and apnea index and in similar improvement of oxygenation. These results remained unchanged during the follow-up at 3, 12 and 36 months. Adherence to treatment with MAD was high in the first 12 months, but significantly reduced at 36 months.

Conclusions. MAD can be considered as an alternative therapy to CPAP in patients with moderate to severe sleep apnea syndrome. The adherence to the treatment appears to be linked to a frequent follow-up of the patient.



Stefania Bertini (foto)
Teresa Renda
Giuseppe Vilella
Annike Augustynen
Gianni Misuri
Tommaso Benedetti
Raffaele Mandarano
Roberto Branchi*
Antonio Corrado

Terapia Intensiva Pneumologica
e Fisiopatologia Toracica, AOU -
Careggi, Firenze, * Dipartimento di
Odontostomatologia, Università di
Firenze

Parole chiave

Protesi di protrusione mandibolare • Apnee ostruttive indotte dal sonno • Efficacia • Aderenza

Key words

Mandibular advancement device • Obstructive sleep apnea • Effectiveness • Adherence

Ricevuto il 20-5-2013.
Accettato il 12-12-2013.



Stefania Bertini
Terapia Intensiva Pneumologica e
Fisiopatologia Toracica,
AOU - Careggi
padiglione 12
largo Brambilla, 3
50134 Firenze
bertinis@aou-careggi.toscana.it

Introduzione

L'applicazione di una pressione positiva continua alle vie aeree (CPAP) mediante maschera nasale o facciale durante respiro spontaneo, è il trattamento d'elezione della sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSA)^{1,2}. Numerosi trials randomizzati e controllati hanno dimostrato l'efficacia della CPAP nel ridurre il numero di eventi apnoici per ora di sonno (AHI), la sonnolenza diurna^{3,4}, e i sintomi associati all'OSA con conseguente miglioramento della qualità di vita⁵.

Tuttavia la terapia mediante CPAP non è sempre ben tollerata soprattutto quando la sintomatologia è limitata al solo russamento senza sonnolenza diurna^{6,7}. Altre volte rendono difficile l'utilizzo della CPAP gli effetti collaterali dovuti alla maschera o l'età del paziente^{8,9}. La compliance a lungo termine al trattamento con CPAP è dell'ordine del 60-70%^{6,10} o addirittura inferiore. Frequentemente i pazienti con OSA presentano una marcata riduzione dei diametri oro-faringei per ipertrofia-iperplasia della base della lingua¹¹, ma la precisa localizzazione della sede d'occlusione durante il sonno non è sempre possibile da individuare nonostante l'impiego di tecniche sofisticate¹¹⁻¹³. Spesso le sedi di occlusione sono più di una e variabili nello stesso soggetto^{14,15} e questo rende difficile un approccio terapeutico di tipo chirurgico, con finalità correttive in alternativa alla CPAP.

Le protesi orali sono un interessante approccio al trattamento dell'OSA¹⁶. Fra esse quelle di protrusione mandibolare (mandibular advancement device: MAD) permettono un avanzamento della mandibola rispetto alla mascella aumentando lo spazio dietro la base della lingua e stabilizzando le pareti del faringe durante il sonno^{7,17}. Le MAD sono indicate nei soggetti che presentano come solo sintomo il russamento e un AHI di grado lieve-moderato (≤ 30)¹⁸.

Le protesi orali di protrusione mandibolare (MAD) sono indicate nei soggetti che presentano come solo sintomo il russamento e un AHI di grado lieve-moderato (≤ 30).

In collaborazione con il Reparto di Protesi Dentarie del Dipartimento di Odontostomatologia dell'Università di Firenze abbiamo ipotizzato che l'implementazione di una MAD personalizzata con la possibilità di fare variare il grado di protrusione della mandibola senza arrecare disturbi all'articolazione temporo-mandibolare, possa indurre una correzione dell'OSA sovrapponibile a quella determinata dalla CPAP.

L'obiettivo del presente studio è di valutare l'efficacia del trattamento e l'aderenza ad esso nel tempo mediante l'uso di MAD aggiustabile nei pazienti con OSA di grado moderato-grave.

Materiali e metodi

I pazienti con sospetta OSA giunti all'osservazione

del Centro per la Diagnosi e Trattamento dei Disturbi Respiratori Sonno Correlati (DRSC) della SOD di Terapia Intensiva Pneumologica dell'AOU Careggi-Firenze nel periodo fra il 1 febbraio 2006 e il 31 dicembre 2006, sono stati considerati possibili candidati per lo studio.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a:

- visita pneumologica specifica per la valutazione del quadro clinico-sintomatologico della OSA, compilazione del questionario di Berlino, Epworth Sleepiness Scale (ESS) per la valutazione della sonnolenza diurna, misura dei parametri antropometrici: peso, altezza, circonferenza del collo;
- monitoraggio cardio respiratorio completo domiciliare per confermare la diagnosi;
- polisonnografia in laboratorio quando il monitoraggio cardio-respiratorio dava risultati dubbi in rapporto al quadro clinico.

I pazienti che necessitavano di trattamento sono stati sottoposti a adattamento a CPAP e alla maschera nasale o facciale e polisonnografia in laboratorio di titolazione.

I pazienti che non tolleravano la CPAP e che presentavano una riduzione dei diametri antero-posteriore e/o latero-laterale del cavo oro-faringeo per ipertrofia della base della lingua evidenziati mediante TC del collo e valutazione otorinolaringoiatrica, nei quali non era possibile intervenire chirurgicamente, venivano indirizzati presso il Reparto di Protesi Dentarie per valutare la possibilità di impianto di una MAD e la costruzione di una protesi personalizzata.

La novità di questa MAD consiste nella tecnica di realizzazione che prevede l'utilizzo dell'arco facciale e dell'articolatore Condylator con la registrazione intra ed extra-orale.

La MAD proposta in questo studio è di tipo monoblocco, ed è costituita da materiale acrilico trasparente. Essa si ancora alle arcate dentali sulla cui impronta è stata costruita. La novità di questa MAD consiste nella tecnica di realizzazione¹⁹ che prevede l'utilizzo dell'arco facciale e dell'articolatore Condylator con la registrazione intra ed extra-orale (Figura 1). Questa tecnica permette di calcolare la protrusione massimale della mandibola rispetto alla mascella senza l'utilizzo di esami radiografici ma misurando il movimento della mandibola sul piano sagittale dalla posizione più retrusa alla posizione più anteriorizzata, movimento eseguito direttamente dal paziente. L'entità dell'avanzamento della mandibola rispetto alla mascella può essere successivamente modificata sull'articolatore sul quale sono montati i modelli in gesso della cavità orale del paziente senza ricorrere a nuove registrazioni anche dopo mesi dalla consegna del primo modello di MAD¹⁹. Le protesi sono state realizzate permettendo uno spostamento in avanti della mandibola rispetto alla mascella inizialmente di circa il 55% dello spostamento massimale. Sono stati necessari per ciascun paziente



Figura 1. MAD montata in articolatore e su calco in gesso (immagine gentilmente fornita dal Prof. Roberto Branchi del Dipartimento di Odontostomatologia Università degli Studi di Firenze).

numerosi fini aggiustamenti per ottimizzare l'avanzamento e minimizzare il discomfort.

Dopo un periodo di due settimane di adattamento, i pazienti ai quali era stata costruita una MAD sono stati sottoposti a compilazione del questionario di Berlino, ESS e polisonnografia in laboratorio con MAD. Se la correzione dell'indice di apnea, ponendo come cut-off 10, non risultava raggiunta con l'iniziale grado di protrusione, questo ultimo veniva aumentato fino a raggiungere il valore prefissato di correzione.

I pazienti venivano rivalutati dall'ortodontista ogni volta che si presentavano effetti collaterali anche minimi al fine di ridurre il discomfort dovuto al trattamento, mentre per valutare l'efficacia del trattamento erano ripetuti: questionario di Berlino, ESS e polisonnografia in laboratorio con MAD a 3, 12 e 36 mesi di distanza dal primo.

Criteria di inclusione

- Età tra 18 e 75 anni.
- Pazienti con OSA di grado grave o moderato associato a sintomi cardiovascolari o ad ipersonnia diurna (ESS > 11), intolleranti al trattamento con CPAP.
- Riduzione del diametro antero-posteriore del cavo oro-faringeo a livello della base della lingua non correggibile chirurgicamente.
- Condizioni dentali naturali o acquisite che permettono l'ancoraggio di MAD.

Criteria di esclusione

- Overlap syndrome.

L'efficacia del trattamento è stata valutata in base alla riduzione dell'AHI, miglioramento del nadir e della Saturazione Ossiemoglobinica (SaO₂), e riduzione

dell'ipersonnia diurna (ESS). Nei pazienti in cui il trattamento è risultato efficace è stato valutato il grado di aderenza nel tempo (follow-up a 3, 12 e 36 mesi). Per aderenza al trattamento si intende l'uso del device per almeno 5 ore/notte, 7giorni/7.

Analisi statistica

I risultati sono stati espressi come valori medi \pm DS per le variabili con distribuzione normale con intervallo di confidenza 95%. Il confronto dei dati è stato effettuato tramite il t di Student per dati appaiati. Le differenze sono state considerate statisticamente significative per valori di $p < 0,05$. L'analisi statistica è stata eseguita tramite MedCalc (versione 11.0.0.0).

Risultati

Dal 1 febbraio 2006 al 31 dicembre 2006 sono giunti all'osservazione del nostro Centro 248 soggetti con il sospetto di OSA. Nella Figura 2 è riportato il profilo dello studio dei pazienti arruolati.

Duecentoquarantatre soggetti sono stati sottoposti a monitoraggio cardiorespiratorio completo. Di questi, 84 (34,6%) presentavano un AHI < 10, 65 (26,7%) un AHI fra 10 e 30, e 94 (38,7%) un AHI > 30. Trentasette pazienti con un AHI fra 10 e 30 non sono stati indirizzati alla terapia ventilatoria in quanto non presentavano ipersonnia diurna o disturbi cardiocircolatori ¹. Centoventidue pazienti, 94 pazienti con AHI > 30 e 28 con AHI < 30 ma con disturbi cardiocircolatori o ipersonnia, sono stati indirizzati verso la terapia ventilatoria ¹. Dei 122 pazienti, 104 sono stati sottoposti a CPAP e 18 a BiLevel per contemporanea presenza di sindrome da ipoventilazione-obesità. Dei 104 pazienti trattati con CPAP 15 (14,4%) non la tolleravano, pertanto sono stati sottoposti a visita otorinolaringoiatrica e TC del collo. Di essi 7 sono stati indirizzati verso procedure

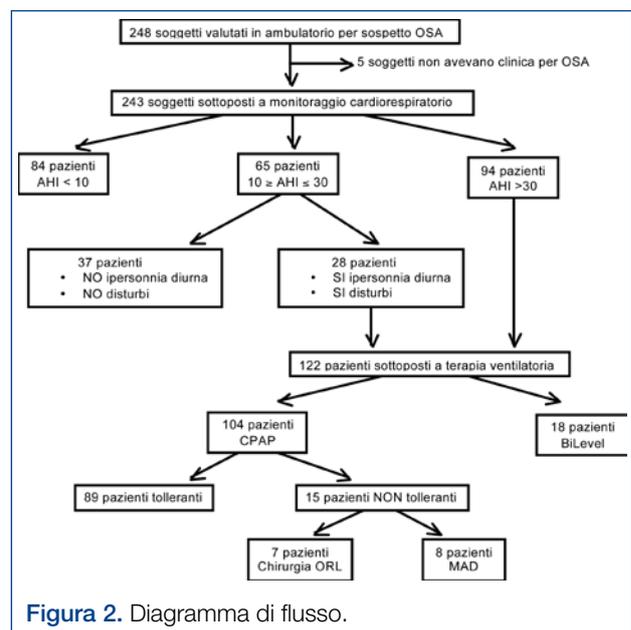


Figura 2. Diagramma di flusso.

Tabella I. Caratteristiche dei pazienti sottoposti a trattamento con MAD.

• N. pazienti	8
• Sesso M/F	6/2
• Et� (anni) media \pm DS	58 \pm 8,2
• BMI media \pm DS	31 \pm 11,9
• Circonferenza del collo (cm) media \pm DS	40,9 \pm 4,5
• ESS media \pm DS	11,4 \pm 3,9
• AHI media \pm DS	29,9 \pm 10,3
• SaO ₂ media \pm DS	91,9 \pm 4,5
• Nadir SaO ₂ % media \pm DS	71,6 \pm 17,4

chirurgiche di tipo otorinolaringoiatrico, e 8 che non presentavano margini di intervento chirurgico sono stati trattati con MAD personalizzate.

Le caratteristiche antropometriche, ESS, AHI, SaO₂, nadir SaO₂ dei pazienti sottoposti a MAD sono riportate in Tabella I.

Nella Tabella II vengono riportati i valori medi di AHI, SaO₂, nadir SaO₂ in condizione basale, durante CPAP e durante MAD. L'AHI si riduceva rispetto alla base in modo statisticamente significativo sia in corso di CPAP ($p = 0,0001$), che di MAD ($p = 0,0001$). Mentre la SaO₂ presentava un lieve incremento non statisticamente significativo con entrambe le metodiche di trattamento, il nadir SaO₂ aumentava in modo significativo sia con la CPAP ($p = 0,012$) che con la MAD ($p = 0,014$). Il confronto tra le due metodiche per le variabili considerate risultava non statisticamente significativo.

Follow-up

I risultati del follow-up a 3 e 12 mesi sono riportati in Tabella III. A 3 mesi tutti i pazienti continuavano a utilizzare la MAD; a 12 mesi 7 pazienti su 8 usavano regolarmente la MAD: 1 paziente abbandonava il trattamento per disconfort e tornava ad utilizzare la CPAP. A 36 mesi 6 pazienti su 8 (75%) avevano interrotto l'uso della MAD: 5 per intolleranza e 1 perch  la protesi non correggeva pi  sufficientemente per incremento ponderale. L'aderenza al trattamento risultava del 100%, 87,5% e 25% rispettivamente a 3, 12 e 36 mesi.

I pazienti del nostro studio hanno manifestato solo effetti collaterali minori quali ipersalivazione (3 pazienti), dolori ai denti (2 pazienti), dolenzia dei muscoli facciali

(4 pazienti). Nei 5 pazienti in cui tali disturbi sono continuati nel tempo questi hanno contribuito all'abbandono del trattamento.

L'utilizzo continuativo della protesi correggeva in modo adeguato l'AHI e i parametri di ossigenazione nei primi 12 mesi come riportato nella Tabella III. I 2 pazienti che continuavano a utilizzare la MAD fino a 36 mesi mantenevano nel tempo la correzione ottenuta rispetto alla base sia per l'AHI (Figura 3 Pannello A) che per i parametri di ossigenazione (Figura 3 Pannello B). Nella Figura 4 viene riportato l'andamento del ESS durante il follow-up: il valore medio basale di 11,4 (\pm 4) si riduceva a 7,6 (\pm 4,1) a 3 mesi ($p = 0,030$), con lieve decremento a 7,14 (\pm 4) a 12 mesi ($p = 0,040$). I 2 pazienti che continuavano a utilizzare la MAD fino a 36 mesi passavano da un ESS iniziale di 11,5 (\pm 6) a 8,5 (\pm 1) a 36 mesi.

Discussione

I nostri dati dimostrano che sia la CPAP che la MAD riducevano l'AHI rispetto alla base e che il livello di efficacia era praticamente sovrapponibile con i due sistemi. Sia la CPAP che la MAD riducevano i picchi di desaturazione durante il sonno rispetto ai valori basali e l'efficacia di protezione risultava praticamente sovrapponibile.

L'alto tasso d'interruzione del trattamento con CPAP a un anno dall'inizio^{10,20} impone la ricerca di strategie terapeutiche alternative di pari efficacia, di facile applicazione, e di maggiore accettabilit  da parte del paziente perch  la correzione dei DRSC   strettamente dipendente dalla continuit  del trattamento con la protesi meccanica.

  stato riportato²¹ che la CPAP rispetto alla MAD permette una maggiore riduzione dell'AHI, del numero di episodi e del nadir di desaturazione, mentre i due trattamenti si equivalgono per quanto riguarda l'ipersonnia diurna e il confort. Tuttavia   stato anche evidenziato che aumentando il grado di protrusione mandibolare aumenta l'efficacia della MAD con riduzione media dell'AHI da 16,5 a 8,4²². I nostri dati dimostrano che l'utilizzo di una MAD personalizzata con la possibilit  di incrementare il grado di protrusione e con verifica polisunnografica del grado di correzione permetteva di

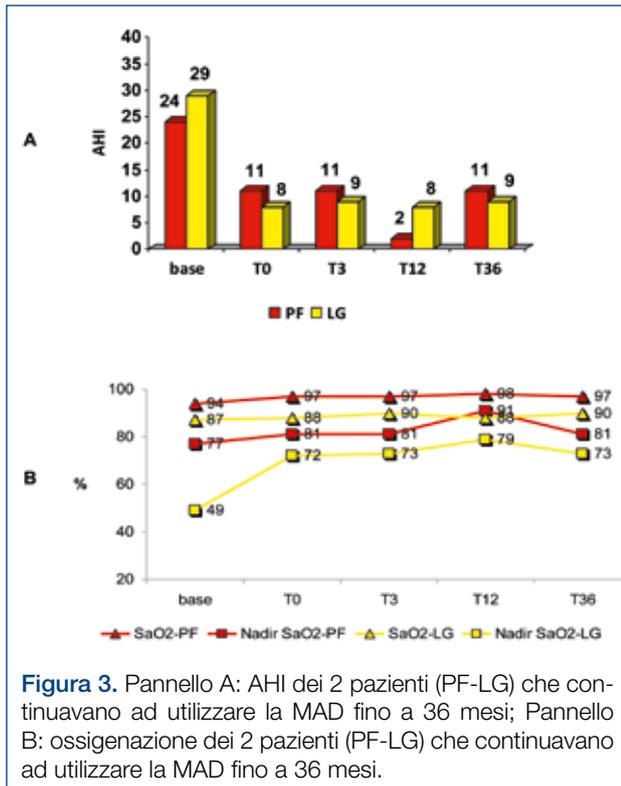
Tabella II. AHI, SaO₂, nadir SaO₂ in condizione di base, a fine adattamento con CPAP e MAD.

	Base* media \pm DS	CPAP ^o media \pm DS	MAD# media \pm DS
• AHI	29,9 \pm 10,3	8,1 \pm 5,8	6,9 \pm 4,6
• SaO ₂ %	91,9 \pm 4,5	93,6 \pm 4,5	92,9 \pm 5,5
• Nadir SaO ₂ %	71,6 \pm 17,4	81,5 \pm 17,6	80,7 \pm 12,6
AHI: ^o 95% IC 15,15 to 29,5, t 6,7, p = 0,0001; [#] 95% IC 14,43 to 31,37, t 6,4, p = 0,000,1; ^o 95% IC -1,83 to 3,98, t 0,87, p = 0,41			
SaO₂ %: ^o 95% IC -5,06 to 1,56, t -1,25, p = 0,251; [#] 95% IC -3,05 to 1,05, t -1,16, p = 0,29; ^o 95% IC -2,03 to 3,53, t 0,63, p = 0,54			
Nadir SaO₂ %: ^o 95% IC -16,78 to -2,98, t -3,38, p = 0,012; [#] 95% IC -15,71 to -2,54, t -3,27, p = 0,014; ^o 95% IC -5,34 to 6,84, t 0,29, p = 0,78			

Tabella III. AHI, SaO₂, Nadir SaO₂: follow-up a 3 e 12 mesi nei pazienti trattati con MAD.

	T0	T3	T12
• Numero pazienti	8	8	7
• AHI media ± DS	6,9 ± 4,6	6,1 ± 5,8	6,51 ± 5,99
• SaO ₂ % media ± DS	92,9 ± 5,5	92,1 ± 6,8	94,43 ± 3,60
• Nadir SaO ₂ % media ± DS	80,8 ± 12,6	78,2 ± 16,3	87,29 ± 4,72
• Aderenza (%)		8/8 (100)	7/8 (87,5)

T0 = controllo iniziale in corso di MAD; T3 = controllo a 3 mesi; T12 = controllo a 12 mesi

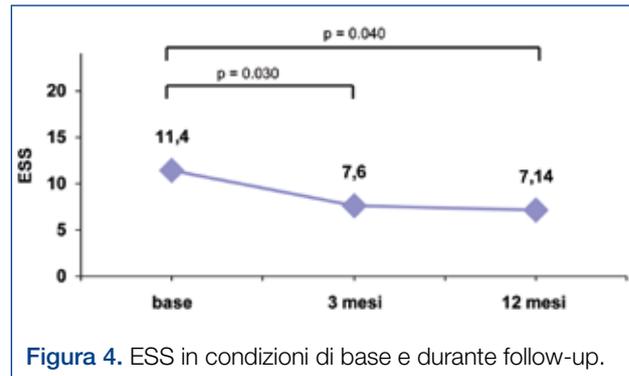


raggiungere un'efficacia sovrapponibile a quella ottenuta con la CPAP.

La protesi mandibolare può essere applicata con successo anche in un contesto clinico di maggior gravità (moderato e moderato-grave) laddove non esistano altre opzioni terapeutiche.

L'indicazione all'uso delle MAD, in accordo con le raccomandazioni Internazionali²³, rimane per i pazienti con semplice russamento o con OSA di grado lieve (AHI < 15), tuttavia tale strategia terapeutica può essere considerata anche per pazienti con OSA di grado moderato o grave quando non tollerano o rifiutano la CPAP²⁴. I nostri dati dimostrano che la protesi mandibolare può essere applicata con successo anche in un contesto clinico di maggior gravità (moderato e moderato-grave) laddove non esistano altre opzioni terapeutiche.

È stato riportato che la MAD è preferita dai pazienti rispetto alla CPAP²¹ tuttavia l'aderenza al trattamento con essa si riduce nel tempo in modo consistente. L'aderenza al trattamento dipende da diversi fattori qua-



li: tipo di MAD utilizzato, comparsa di effetti collaterali, scarsa percezione della efficacia del trattamento e complicanze di tipo tecnico più frequentemente riscontrabili nelle MAD di tipo bi-blocco. La complicanza di tipo tecnico più frequentemente riportata è rappresentata dalla rottura degli attacchi laterali nel 60% dei pazienti con conseguente necessità di sostituzione degli stessi e nel 40% dei pazienti alla sostituzione della intera protesi²⁵. Questo tipo di complicanza rappresenta la ragione più frequente che porta il paziente a visite non programmate dall'ortodontista²⁶. Queste complicanze non solo rendono discontinuo l'uso della protesi con ricadute negative sulla efficacia terapeutica ma aumentano anche il costo del trattamento. Viene riportato che le MAD di tipo monoblocco nel primo anno di trattamento sono meno soggette alle complicanze di tipo tecnico²⁷, ma anche se più robuste e costo efficaci sono tuttavia meno flessibili delle bi-blocco nel graduare la protrusione della mandibola²⁶. I nostri pazienti pur utilizzando una MAD di tipo monoblocco mostrano un'aderenza al trattamento più elevata nel primo anno di terapia rispetto alla letteratura²⁴, questo verosimilmente è da riferire ai numerosi aggiustamenti fatti sulla protesi di ciascun paziente al fine di raggiungere il maggiore confort possibile per il soggetto. Tutti i pazienti del nostro studio hanno continuato a usare la MAD tutte le notti per i primi 3 mesi mentre a 12 mesi continuavano ad utilizzarla 7 pazienti su 8. Questo successo è probabilmente dovuto ai frequenti contatti (visite e telefonate) intercorsi con i pazienti. L'abbandono a 36 mesi è stato dell'ordine del 75% in linea con i dati della letteratura²⁴.

Gli effetti collaterali più comuni dovuti all'uso della MAD sono eventi minori quali eccessiva salivazione, secchezza delle fauci, dolorabilità dei denti, dolore alla masticazione, dolenza dei muscoli facciali che si riducono dopo circa 1 mese di adattamento. Raramente si verifi-

cano effetti collaterali maggiori quali danneggiamento dei denti o dell'articolazione temporo-mandibolare. A lungo termine (2-5 anni) è stato riportato un cambiamento della posizione dei denti e dell'occlusione²⁸⁻³⁰, con possibili cambiamenti della morfologia cranio-facciale³⁰. I pazienti del nostro studio hanno manifestato solo disturbi minori e nessuno ha mostrato effetti collaterali maggiori.

La bassa numerosità della popolazione arruolata rappresenta il maggiore limite e non permette al momento di trarre delle conclusioni generalizzabili. Sulla scorta dei dati ottenuti possiamo comunque concludere che:

- le MAD possono essere utilizzate anche in pazienti con patologia di grado moderato o moderato-grave che non tollerano la CPAP a fronte di un attento follow-up nel tempo;
- l'aderenza al trattamento è legata ad un frequente contatto col paziente;
- ulteriori dati su un campione più elevato di pazienti sono necessari per valutare l'effettiva aderenza al trattamento nel tempo e gli effetti di un trattamento prolungato sulle comorbidità associate o indotte dalla OSA.

Bibliografia

- Loube DI, Gay PC, Strohl KP, et al. *Indications for Positive Airway Pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients. A consensus statement.* Chest 1999;115:863-6.
- White J, Cates C, Wright J. *Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea.* Cochrane Database Syst Rev 2002;(2):CD001106x.
- Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, et al. *Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome.* Lancet 1994;343:572-5.
- Gordon P, Sanders MH. *Sleep 7: Positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome.* Thorax 2005;60:68-75.
- Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, et al. *Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo.* Am J Respir Crit Care Med 2001;164:608-13.
- Engleman HM, Martin SE, Douglas NJ. *Compliance with CPAP therapy in patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome.* Thorax 1994;49:263-6.
- Bennet LS, Davies RJO, Stradling JR. *Oral appliance for the management of snoring and obstructive sleep apnoea.* Thorax 1997;52:362-8.
- Pepin IL, Leger P, Veale D, et al. *Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome.* Chest 1995;107:375-81.
- Sander MH, Gruendl CA, Rogers RM. *Patient compliance with nasal CPAP therapy for sleep apnea.* Chest 1996;90:330-3.
- Kohler M, Smith D, Tippet V, et al. *Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure.* Thorax 2010;65:829-32.
- Suratt PM, Dee P, Atkinson RL, et al. *Fluoroscopic and computed tomographic features of the pharyngeal airway in obstructive sleep apnea.* Am Rev Respir Dis 1983;127:487-92.
- Pepin JL, Ferretti G, Veale D, et al. *Somnofluoroscopy, computed tomography and cephalometry in the assessment of airway in obstructive sleep apnoea.* Thorax 1992;47:150-6.
- Katsantonis GP, Moss K, Miyazaki S, et al. *Determining the site of airway collapse in obstructive sleep apnea with airway pressure monitoring.* Laryngoscope 1993;103:1126-31.
- Rollheim J, Tvinnereim M, Sitek J, et al. *Repeatability of sites of sleep-induced upper airway obstruction: a 2-night study based on recording of air way pressure and flow.* Eur Arch Otorhinolaryngol 2001;258: 259-64.
- Anil N, Shivan H, Clete A, et al. *Sites of obstruction in obstructive sleep apnea.* Chest 2002;122:1139-47.
- Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al. *The European Respiratory Society task force on non-CPAP therapies in sleep apnoea. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea.* Eur Respir J 2011;37:1000-28.
- Chan ASL, Sutherland K, Schwab RJ, et al. *The effect of mandibular advancement on upper airway structure in obstructive sleep apnoea.* Thorax 2010;65:726-32.
- Holley AB, Lettieri CJ, Shah AA. *Efficacy of an adjustable oral appliance and comparison with continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome.* Chest 2011;140:1511-6.
- Branchi R, Fancelli V, De Salvador A, et al. *Sleep apnea. Tecnica originale di realizzazione di un dispositivo mediante l'uso di un articolatore a valore semi-individuale.* Virtual Journal of Orthodontics [serial online] 2005 February 10; 6 (4): p.
- Pepin JL, Krieger J, Rodenstein D, et al. *Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients.* Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1124-9.
- Gagnadoux F, Fleury B, Vielle B, et al. *Titration mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnoea.* Eur Respir J 2009;34:914-20.
- Almeida FR, Parker JA, Hodges JS, et al. *Effect of a titration polysomnogram on treatment success with a mandibular repositioning appliance.* J Clin Sleep Med 2009;5:198-204.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. *Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults.* J Clin Sleep Med 2009;5:263-76.
- Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, et al. *Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review.* Sleep 2006;29:244-62.
- Battagel JM, Kotecha B. *Dental side-effects of mandibular advancement splint wear in patients who snore.* Clin Otolaryngol 2005;30:149-56.
- Martinez-Gomis J, Willaert E, Nogue L, et al. *Five years of sleep apnea treatment with a mandibular advancement device.* Angle Orthodontist 2010;80:30-6.
- Tegelberg A, Wilhelmsson B, Walker-Engstrom ML, et al. *Effects and adverse events of dental appliance for treatment of obstructive sleep apnea.* Swed Dent J 1999;23:117-26.
- Chan ASL, Lee RWW, Cistulli PA. *Dental appliance treatment for obstructive sleep apnea.* Chest 2007;132:693-9.
- Ueda H, Almeida FR, Lowe AA, et al. *Changes in occlusal contact area during oral appliance therapy. assessed on study models.* Angle Orthodontist 2008;78:866-72.
- Doff MHJ, Finnema KJ, Hoekema A, et al. *Long-term oral appliance therapy in obstructive sleep apnea syndrome: a controlled study on dental side effects.* Clin Oral Invest 2013;17:475-82.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.