
Die Hypoglossusnerv-Stimulation – aktueller Stand der Evidenz und Bedeutung für die Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe in Deutschland



Healthcare Heads GmbH

Fleethörn 7 | 24103 Kiel | Germany

+49 431 800 147 0 | info@healthcareheads.com

www.healthcareheads.com

CEO: Dr. med. Susanne Habetha MPH, Sven Sauermann

Sitz: Kiel | Amtsgericht Kiel | HRB 21293 KI

Die Hypoglossusnerv-Stimulation – aktueller Stand der Evidenz und Bedeutung für die Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe in Deutschland

Dr. med. Susanne Habetha MPH
Sven Sauermann

Healthcare Heads GmbH

Fleethörn 7
24103 Kiel

Kiel, Juli 2022

1 Vorwort

Die obstruktive Schlafapnoe ist eine häufige Erkrankung, welche die betroffenen Patienten, deren Familien und die gesamte Gesellschaft belastet. Für eine kleinere Anzahl schwer betroffener Patienten bietet die Therapie mittels des Goldstandards, die Atmungsunterstützung durch Überdruck, keine nachhaltige Behandlungsoption. Für diese Patienten bietet die Hypoglossusnerv-Stimulation eine wirksame Behandlungsoption. Gleichzeitig ergibt sich aus der täglichen Arbeit im Kontext des deutschen Gesundheitswesens die Erfahrung, dass ein Vermittlungsbedarf zwischen medizinischem Versorgungsanspruch und Vergütungsrealität besteht.

Die Hypoglossusnerv-Stimulation wird seit der Zulassung des ersten Stimulationssystems 2010 in zahlreichen Ländern angewendet. Mittlerweile ist die Methode weltweit (z.B. USA, Deutschland, Japan, Australien, Schweiz, Niederlande, Großbritannien, Schweden, Italien und Spanien) im Einsatz.

Die vorliegende Zusammenstellung basierend auf der aktuellen klinischen Evidenz und den aktuellen und spezifischen Rahmenbedingungen der Vergütungssituation in Deutschland ist aus der Motivation entstanden, anhand eines transparenten, systematischen Vorgehens ein Dokument bereitzustellen, welches allen an der Versorgung beteiligten Akteuren hilft, die Bedeutung der Behandlung mit der Hypoglossusnerv-Stimulation in der Routineversorgung in Deutschland einzuschätzen.

Im Ergebnis ist das vorliegende umfangreiche Werk entstanden, welches allen Entscheidern auf verschiedenen Ebenen eine evidenzbasierte Orientierung und Diskussion untereinander ermöglicht. Dazu wollen wir allen danken, die an der Entstehung des Dokuments beteiligt waren: der Firma Nyxoah für den Auftrag und die Finanzierung für dieses Projekt, die Bereitstellung von Literatur und Informationen zum Behandlungsverfahren bzw. den Produkten, Gerd Gottschalk (GERD Consulting) für den kooperativen Austausch zur Konzeption der Arbeit und die vielfältigen fachlichen Diskussionen und Revisionen sowie dem gesamten Team von Healthcare Heads GmbH, welches dieses Projekt an unterschiedlichen Stellen nach den Kriterien der guten wissenschaftlichen Praxis unterstützt hat.

Inhalt

1	Vorwort.....	3
	Inhalt.....	4
	Abbildungsverzeichnis	6
	Tabellenverzeichnis	6
	Disclaimer.....	7
	Die Autoren	8
2	Abkürzungen.....	9
3	Einführung und Zielsetzung.....	12
4	Zusammenfassung.....	13
5	Beschreibung der Erkrankung.....	15
5.1	Obstruktive Schlafapnoe	15
5.2	Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe	16
5.3	Bedeutung der obstruktiven Schlafapnoe für den Patienten und die Gesellschaft	17
6	Therapie der obstruktiven Schlafapnoe	18
6.1	Leitlinien.....	18
6.2	Behandlungsziel	19
6.3	Behandlungsmöglichkeiten.....	19
6.3.1	Nächtliche Überdruckbeatmung	19
6.3.2	Andere konservative Therapieverfahren	20
6.3.3	Chirurgische Therapieverfahren.....	21
6.4	Einschränkungen der nächtlichen Überdruckbeatmung.....	22
6.5	Behandlung mit der Hypoglossusnerv-Stimulation	24
6.5.1	Wirkmechanismus	24
6.5.2	Zugrundeliegende Technologie	25
6.5.3	Technologie-übergreifende Bewertung.....	27
6.5.4	Indikationsstellung und Voraussetzungen für die Behandlung.....	29
6.5.5	Behandlungsablauf.....	32
6.5.6	Verbreitung der Methode	34

7	Kodierung und Vergütung im Krankenhaus.....	36
7.1	Kodierung für die Implantation des Neurostimulators zur Hypoglossusnerv-Stimulation	37
7.1.1	ICD-Kodierung der obstruktiven Schlafapnoe.....	37
7.1.2	OPS-Kodierung der Implantationsprozedur.....	37
7.2	Vergütung im aG-DRG-System 2022.....	39
8	Systematische Literaturrecherche und -auswahl	41
8.1	Fragestellung	41
8.2	Einschlusskriterien für die Literatúrauswahl	42
8.3	Literaturrecherche	42
8.4	Literatúrauswahl	43
8.5	Ergänzende Recherche	44
9	Systematische Literatúrauswertung	46
9.1	Bewertung der Studienqualität.....	46
9.1.1	Basis der Bewertung.....	46
9.1.2	Bewertung der Studien.....	47
9.2	Darstellung der Studienergebnisse	51
9.2.1	Parameter zur Bewertung der Wirksamkeit.....	52
9.2.2	Ergebnisse zur Sicherheit.....	60
10	Versorgungslücke in der Therapie der obstruktiven Schlafapnoe	63
10.1	Begrenzte Wirksamkeit der Überdruckbeatmung durch mangelnde Adhärenz	63
10.2	Limitationen weiterer Therapien	64
10.2.1	Limitationen der konservativen Therapien	65
10.2.2	Limitationen der klassisch-chirurgischen Verfahren	66
10.3	Die Hypoglossusnerv-Stimulation schließt eine Versorgungslücke.....	67
10.3.1	Patientenperspektive.....	67
10.3.2	Vorteile der HGNS gegenüber klassisch-chirurgischen Verfahren	68
10.3.3	Relevanz der korrekten Indikationsstellung für die Hypoglossusnerv-Stimulation.....	70
10.3.4	Hohes Sicherheitsniveau der Hypoglossusnerv-Stimulation	71
11	Erfüllung der besonderen Anforderungen des SGB V.....	73
11.1	Zweckmäßigkeit der Behandlung	73

11.2	Ausreichende und notwendige Versorgung	75
11.3	Wirtschaftlichkeit der Behandlung	75
11.4	Aktueller Stand der medizinischen Erkenntnisse	77
11.5	Anwendung nach den Regeln der ärztlichen Kunst	78
11.6	Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative	78
11.6.1	Gesetzliche Grundlagen	78
11.6.2	Die Hypoglossusnerv-Stimulation bietet das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative	80
11.6.3	Aspekte der aktuellen Rechtsprechung	82
11.7	Der Nutzen der Hypoglossusnerv-Stimulation wird als erbracht angesehen.....	83
12	Herausforderungen für die Hypoglossusnerv-Stimulation.....	85
12.1	Belastbarkeit des Befundes „CPAP-Unverträglichkeit“	86
13	Zusammenfassende Bewertung	87
14	Literaturverzeichnis.....	90
Anhang 1:	Tabellarische Zusammenfassung der Studien	103
Anhang 2:	Suchstrategien	186
Suchstrategie	Medline via PubMed (zuletzt aktualisiert am 19.09.2021)	186
Suchstrategie	Cochrane Library (zuletzt aktualisiert am 19.09.2021).....	187

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 8-1:	PRISMA Ablaufdiagramm der Literatursuche	45
----------------	--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 6-1:	Anzahl der OPS-Kodes für die Implantation eines Neurostimulators zur HGNS 2014 bis 2020 (61–67).....	35
Tabelle 8-1:	PICOS Kriterien für die systematische Literatursuche und -auswahl.....	43
Tabelle 9-1:	Überblick über die ausgewerteten Publikationen und relevante Merkmale.....	47
Tabelle 9-2:	Zuordnung der ausgewerteten Publikationen zu den Evidenzstufen gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (74).....	48

Disclaimer

Die Informationen in diesem Dokument stellen keinerlei Therapieempfehlungen zur Anwendung der Hypoglossusnerv-Stimulation oder anderer Methoden im Einzelfall dar. Informationen über die Anwendung der Produkte zur Durchführung der Hypoglossusnerv-Stimulation sind in der jeweiligen Gebrauchsanweisung hinterlegt.

Alle Aussagen in diesem Dokument wurden mit größtmöglicher Neutralität, basierend auf einem systematischen, transparenten und nachvollziehbaren Ansatz unter Einhaltung wissenschaftlicher Kriterien recherchiert und ausgewertet. Alle darüber hinaus im Gesamtzusammenhang, basierend auf der Expertise der Autoren im Rahmen der Zielsetzung dieses Dokuments getätigte Aussagen, werden durch weitere Quellen belegt.

Soweit sich die Informationen auf juristische Inhalte, wie Gesetzestexte und Rechtsprechungen, beziehen, so dienen diese der Information und Einordnung und als Grundlage für die Einschätzung der Autoren und ersetzen unter keinen Umständen eine Rechtsberatung durch einen Juristen.

Bezüglich der Angaben zur Kodierung und Vergütung ist zu beachten, dass alle Informationen mit den im Jahr 2022 gültigen Klassifikationen recherchiert und ermittelt wurden und diese Informationen auch nur für dieses Jahr gelten können. Darüber hinaus ist im Einzelfall die vollständige und korrekte Kodierung der Behandlung vor Ort ausschlaggebend, die zu abweichenden Leistungsbezeichnern und damit zu einer abweichenden DRG-Zuordnung und damit auch Vergütung führen kann. Für die richtige und vollständige Kodierung des Einzelfalls ist laut den Deutschen Kodierrichtlinien der behandelnde Arzt verantwortlich und es gelten stets die aktuellen Bestimmungen der jeweils gültigen Versionen von ICD-10-GM und OPS sowie des aG-DRG-Systems, inklusive der Deutschen Kodierrichtlinien.

Alle Informationen sind nach bestem Wissen recherchiert und dargestellt, erheben allerdings keinen Anspruch auf Richtigkeit und Vollständigkeit.

Die Autoren übernehmen daher keinerlei Haftung in diesem Zusammenhang.

Die Autoren

[Dr. med. Susanne Habetha MPH](#)

Dr. Susanne Habetha ist Ärztin und hat ergänzend zu ihrer medizinischen Ausbildung und klinischen Tätigkeit einen Master of Public Health mit dem Schwerpunkt „Management im Gesundheitswesen“ erworben. Im Rahmen ihrer mehrjährigen Tätigkeit im InEK (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH) hat sie an der Entwicklung des G-DRG-Systems mitgewirkt. Frau Dr. Habetha ist Mitgründerin und Geschäftsführerin von Healthcare Heads GmbH – Market Access Navigators und im Rahmen der Entwicklung von Market Access Lösungen auf die evidenzbasierte Bewertung von Therapieverfahren spezialisiert.

[Sven Sauermann](#)

Sven Sauermann ist Facharzt für Chirurgie und hat an der Entwicklung und Einführung des G-DRG-Systems im InEK (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH) mitgewirkt. Weiterhin hat er betriebswirtschaftliche Expertise mit dem Schwerpunkt Gesundheits- und Sozialwirtschaft an der Fachhochschule in Remagen erworben und war in verschiedenen Positionen für Medizinunternehmen in den Bereichen Reimbursement, Market Access und Hospital und Health Economics tätig. Herr Sauermann ist Mitgründer und Geschäftsführer des Beratungsunternehmens Healthcare Heads GmbH – Market Access Navigators.

[Gerd Gottschalk](#)

Gerd Gottschalk verfügt über eine breite Qualifikation und langjährige Erfahrung im Bereich der Gesundheitssysteme in Deutschland und international. Er hat in verschiedenen Medizinprodukteunternehmen Strategien zum Marktzugang neuer Therapieverfahren entwickelt und umgesetzt. Darüber hinaus berät Herr Gottschalk als Gründer von GERD Consulting das Leitungsmanagement von Start-up Unternehmen bei der Markteinführung und der Etablierung neuer Therapie- und Behandlungsmethoden.

Herr Gottschalk ist Mitglied des Expertenpools des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und zertifizierter Businesscoach beim „European Innovation Council and SMEs Executive Agency (EISMEA)“ der Europäischen Kommission.

2 Abkürzungen

ADHERE	Adherence and Outcome of Upper Airway Stimulation (UAS) for OSA International Registry
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BDI	Beck-Depressions-Inventar Beck Depression Inventory
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Bundessozialgericht
BWR	Bewertungsrelation
CCC	Complete Concentric Collapse (vollständiger konzentrischer Kollaps der oberen Atemwege im Weichgaumen)
CEBM	Oxford Centre for Evidence-based Medicine
CGI	Clinical Global Impression of Improvement
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DGHNO-KHC	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DISE	Drug-Induced Sleep Endoscopy (Schlafendoskopie)
DKR	Deutsche Kodierrichtlinien
DRG	Diagnosis Related Group
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FOSQ	Functional Outcome of Sleep Questionnaire
G-DRG-System	German-Diagnosis Related Groups-System
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPM-Studie	German Post-Market Studie
HGNS	Hypoglossusnerv-Stimulation (auch gebräuchliche Abkürzung: HNS)

HST	Home Sleep Testing
ICD-10 GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
M.	Musculus (Muskel)
MAUDE	Manufacturer and User Facility Device Experience database
MCID	Minimum Clinically Important Difference (geringster klinisch relevanter Unterschied)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
N.	Nervus (Nerv)
NRS	Numerische Ratingskala
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
ODI	Oxygen Desaturation Index
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PAP	Positive Airway Pressure
PICOS	Patient/Intervention/Outcome/Comparison/Study design
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
PRO	Patient Reported Outcome (Patienten-berichtete Endpunkte)
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PSG	Polysomnografie
REM	Rapid Eye Movement
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
SAQLI	Sleep Apnea Quality of Life Index
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SoC	Standard of Care

STAR	Stimulation Therapy for Apnea Reduction
Std.	Stunde (z.B. in „Ereignisse/Std.“)
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se) (Adverse event(s))
UPS	Unterkieferprotrusionsschiene/n
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
ZE	Zusatzentgelt

Gender Hinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung unterschiedlicher geschlechtsspezifischer Bezeichnungen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

3 Einführung und Zielsetzung

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine chronische Erkrankung, die eine erhebliche Belastung sowohl für den einzelnen Patienten als auch für die Gesellschaft bedeutet. Die erfolgreiche Therapie der obstruktiven Schlafapnoe hat daher eine entsprechend große Relevanz. Die Methode der Hypoglossusnerv-Stimulation (HGNS) stellt eine Behandlungsmöglichkeit der obstruktiven Schlafapnoe dar.

Mit dem vorliegenden Dokument wird die Bedeutung der Hypoglossusnerv-Stimulation für die Versorgung im deutschen Gesundheitswesen anhand von wissenschaftlicher Evidenz dargestellt. Die klinische Evidenz wurde dafür systematisch, transparent und nach definierten Kriterien, recherchiert, ausgewertet, dargestellt und bewertet. Die systematische und transparente Vorgehensweise ermöglicht es, die Bewertung nachzuvollziehen.

Die Bedeutung der Hypoglossusnerv-Stimulation im deutschen Versorgungskontext wird vor dem Hintergrund der zahlreichen Limitationen der verfügbaren Therapien dargestellt. Insbesondere die nächtliche Überdruckbeatmung, die derzeit als Goldstandard gilt, aber auch andere Therapieoptionen werden dafür in die Bewertung mit aufgenommen. Für die Verfügbarkeit der Behandlung mit der Hypoglossusnerv-Stimulation in der klinischen Routine ist die Frage der Vergütung essenziell, weshalb geprüft wird, ob die Hypoglossusnerv-Stimulation die im Sozialgesetzbuch V (SGB V) verankerten Anforderungen für die Vergütung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland erfüllt.

Das Dokument richtet sich explizit nicht nur an Mediziner oder Wissenschaftler, sondern an alle im Versorgungskontext beteiligten Fachkreise, inklusive der Entscheider im Bereich der Leistungserbringer und der Kostenträger. Um eine gemeinsame Informationsbasis zu schaffen, die für alle Gruppen nachvollziehbar ist und die fachliche Diskussion ermöglicht, werden die medizinisch-wissenschaftlichen Inhalte sprachlich möglichst einfach dargestellt, ohne die Inhalte zu stark zu reduzieren. Zusätzlich werden dort, wo dies für das Verständnis und den Gesamtzusammenhang hilfreich erscheint, grundlegende Informationen zur Erkrankung und anderen relevanten Aspekten ergänzt.

Die Struktur dieses Dokuments folgt der dargestellten Zielsetzung, indem einleitend Informationen zur Erkrankung der obstruktiven Schlafapnoe und den therapeutischen Optionen sowie der Vergütung der Hypoglossusnerv-Stimulation im stationären Sektor dargestellt werden. Es folgt die Darstellung der systematischen Literaturrecherche und -auswertung mit den Ergebnissen aus 33 Publikationen als Basis für die Beurteilung der Bedeutung der HGNS für die Versorgung im deutschen Gesundheitswesen. Zunächst wird die Bedeutung der Hypoglossusnerv-Stimulation im medizinischen Kontext und nachfolgend die Erfüllung der sozialrechtlichen Anforderungen erörtert. Den Abschluss bildet eine zusammenfassende Bewertung der Methode.

4 Zusammenfassung

Die vergleichsweise junge, aber nicht mehr neue Methode der Hypoglossusnerv-Stimulation (HGNS) ist ein Neurostimulationsverfahren zur Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe (OSA). Der Nervus hypoglossus (N. hypoglossus) wird dabei stimuliert, um Kontraktionen der Zungenmuskulatur auszulösen und so die der Erkrankung zugrundeliegende Obstruktion der oberen Atemwege durch eine abnorme Erschlaffung der Zungenmuskulatur zu verhindern.

Die obstruktive Schlafapnoe ist eine häufige chronische Erkrankung, die infolge eines behinderten Luftstroms in den oberen Atemwegen den Schlaf der Patienten massiv beeinträchtigt und zu zahlreichen Symptomen und Gesundheitsrisiken führt. Die Patienten sind insbesondere bei den schwereren Verläufen durch eine exzessive Tagesschläfrigkeit und reduzierte Lebensqualität beeinträchtigt und haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und andere Begleiterkrankungen (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall) bis hin zum Tod. Daher ist auch die Gesellschaft durch erhebliche direkte und indirekte Kosten von der Erkrankung der obstruktiven Schlafapnoe mit betroffen.

Mit der nächtlichen Überdruckbeatmung (CPAP-Therapie) steht eine wirksame und sichere nicht-chirurgische Therapie zur Verfügung, die gemäß den klinischen Leitlinien als Erstlinientherapie angesehen wird. Aufgrund einer mangelnden Therapieadhärenz kann die obstruktive Schlafapnoe in etwa der Hälfte der Fälle mit der Überdruckbeatmung nicht wirksam behandelt werden, so dass ein relevanter Teil der Patienten weiterhin den gesundheitlichen Beeinträchtigungen und Risiken durch die OSA ausgesetzt bleibt. Die therapeutische Lücke kann durch die verfügbaren konservativen und klassisch-chirurgischen Methoden aufgrund Therapie-spezifischer Einschränkungen und Risiken nur teilweise geschlossen werden. Daher besteht Bedarf an weiteren Behandlungsmethoden wie der Hypoglossusnerv-Stimulation.

Um zu prüfen, inwieweit die Hypoglossusnerv-Stimulation dazu beitragen kann, die Versorgungslücke zu schließen und dabei die sozialrechtlichen Vorgaben für die Vergütung von Leistungen im stationären Sektor in Deutschland erfüllt, wurde eine systematische Literaturrecherche und -auswertung durchgeführt (s. Abschnitt 8 „Systematische Literaturrecherche und -auswahl“, 9 „Systematische Literatúrauswertung“ und Anhänge). Es wurden 33 Publikationen identifiziert, die hinsichtlich relevanter Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der Methode der Hypoglossusnerv-Stimulation systematisch ausgewertet wurden. Die Auswertung erfolgte technologie-übergreifend, da die technischen Unterschiede einzelner Neurostimulationssysteme keine unterschiedlichen Methoden begründen.

Mit zwei randomisierten kontrollierten Studien, einer nicht-randomisierten Parallelgruppenstudie, acht einarmigen prospektiven Behandlungsstudien, drei retrospektiven Studien, einer Fallserie, drei Metaanalysen sowie Registerauswertungen

basiert die hier vorliegende Beurteilung der Methode der Hypoglossusnerv-Stimulation auf einer sowohl umfangreichen als auch hochwertigen Evidenz inklusive Langzeitergebnissen bis zu fünf Jahre sowie Daten aus der Routineversorgung. Die systematische Auswertung zeigt konsistente Ergebnisse der langfristig wirksamen Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe mit der Hypoglossusnerv-Stimulation bei geringen Risiken.

Die Methode der Hypoglossusnerv-Stimulation ist wirksam und sicher und trägt dazu bei, eine Versorgungslücke zu schließen, da es Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe gibt, die derzeit nicht ausreichend behandelt werden. Die Anwendung der Hypoglossusnerv-Stimulation wird darüber hinaus in der S3-Leitlinie der Fachgesellschaft (DGSM) bei CPAP-Unverträglichkeit bzw. -ineffektivität empfohlen. Die Methode erlaubt es invasivere, irreversible und aufwändigere Methoden bei weniger Nebenwirkungen zu ersetzen und die Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe für bestimmte Patienten zu optimieren. Damit erfüllt die Methode die sozialrechtlichen Anforderungen zur Leistungsvergütung im stationären Sektor, da anhand der ausgewerteten Evidenz einerseits der Nutzen der Methode als belegt gelten kann bzw. die Voraussetzungen für das „Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative“ nach § 137c Abs. 1 SGB V gegeben sind und die Methode ausreichend, zweckmäßig, wirtschaftlich und notwendig ist sowie dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe mit Hilfe der Hypoglossusnerv-Stimulation stellt demnach einen für die Patienten und die Gesellschaft wertvollen Beitrag zur Verbesserung der Versorgung in Deutschland dar.

Im Ergebnis ist die Methode der Hypoglossusnerv-Stimulation als Zweitlinientherapie nach erfolgloser Überdruckbeatmung als eine wirksame und sichere Ergänzung der bestehenden Therapieoptionen bei mittelschwerer bis schwerer obstruktiver Schlafapnoe anzusehen, welche bereits Teil der Routineversorgung nicht nur in Deutschland ist und für die eine reguläre Vergütung in Form eines Zusatzentgelts etabliert ist.

5 Beschreibung der Erkrankung

5.1 Obstruktive Schlafapnoe

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine schlafbezogene Atmungsstörung (SBAS). Gemäß der internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-3) wird die OSA beim Erwachsenen und beim Kind unterschieden (1). Dieses Dokument bezieht sich auf die Versorgungsrealität der Behandlung der OSA bei Erwachsenen mit der Hypoglossusnerv-Stimulation (HGNS) in Deutschland.

In Deutschland werden derzeit keine Kinder mit der HGNS behandelt (in den Jahren 2019, 2020 und Januar bis Mai 2021 wurden in der Altersgruppe bis unter 18 Jahren keine Behandlungen dokumentiert (2)) und die aktuelle S3-Leitlinie zur OSA, als evidenzbasierte Orientierung für Diagnostik und Therapie, bezieht sich nur auf Erwachsene (3,4). Daher wird in diesem Dokument ausschließlich die OSA beim Erwachsenen thematisiert.

Die OSA ist dadurch gekennzeichnet, dass es im Schlaf zu einer Obstruktion der oberen Atemwege kommt und damit die Atmung aussetzt (Apnoe). Generell kommt es während des Schlafes zu einer Entspannung der Muskulatur der oberen Atemwege. Im gesunden Schlaf werden die oberen Atemwege durch ein komplexes Zusammenspiel der Rachenmuskulatur (u.a. Muskeln im Bereich der Zunge und des Gaumens) offengehalten. Bei Patienten mit OSA führt die Muskelentspannung dagegen zu einer Verlegung (Obstruktion) der oberen Atemwege. Durch diese wiederholt auftretenden Obstruktionen kommt es zur Apnoe oder zu Phasen mit reduzierter Atmung (Hypopnoe), in denen keine oder weniger Luft in die Lungen strömt und der Gasaustausch somit behindert wird. Damit kommt es zu Sauerstoffentsättigungen (Sauerstoffmangel) im Blut, die auf Dauer unterschiedliche Folgen für den Körper haben. Eine unmittelbare Folge der Atemstörung ist Sauerstoffmangel in verschiedenen Organen (z.B. Gehirn, Herz), der u.a. mit Ausschüttung von Stresshormonen einhergeht, was wiederum zu einer Weckreaktion (Arousal) und Unterbrechung des Schlafes führt.

Dieser wiederkehrende Ablauf von Sauerstoffmangel und nachfolgender Schlafunterbrechung (Schlaffragmentierung) bedingt u.a. das Symptom der Tagesschläfrigkeit (5). Tagesschläfrigkeit wird als das häufigste und wichtigste Symptom der OSA angesehen (6). Sie führt bis hin zum unfreiwilligen Einschlafen, stellt einen Risikofaktor für Unfälle dar und beeinträchtigt die kognitive Leistungsfähigkeit sowie soziale Kompatibilität und Lebensqualität der Patienten (4).

Die OSA ist außerdem mit zahlreichen weiteren Erkrankungen (Komorbiditäten) assoziiert (6). Zu diesen zählen kardiovaskuläre Erkrankungen, wie z.B. Bluthochdruck, Herzinfarkt und Schlaganfall, Diabetes mellitus Typ II und psychiatrische Erkrankungen (6,7). Die OSA stellt einen unabhängigen Risikofaktor für Komorbiditäten dar (4,7,8).

Die Sterblichkeit von Patienten mit OSA ist erhöht (7). Dies ist zum einen auf die potenziell lebensbedrohlichen Komorbiditäten und zum anderen auf die OSA selbst zurückzuführen. In einer großen prospektiven Kohortenstudie mit 6.294 Teilnehmern war für Männer unter 70 Jahren auch das für mögliche Störfaktoren (z.B. Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen) adjustierte Mortalitätsrisiko bei schwerer OSA erhöht (9). Das Mortalitätsrisiko kann je nach Schwere der OSA bis zum Dreifachen (AHI ≥ 30 Ereignisse/Std., schwere OSA) im Vergleich zu keiner OSA (AHI < 5 Ereignisse/Std.) ansteigen (6).

Das Auftreten einer OSA wird durch verschiedene Faktoren bestimmt, zu denen unter anderem der Body-Mass-Index (BMI), das Alter, das Geschlecht, Rauchen, und Alkohol zählen (4).

5.2 Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe

Die Diagnosestellung erfolgt, um die Einleitung einer effizienten, bedarfsgerechten, wirtschaftlichen und nebenwirkungsarmen Therapie der OSA (4) zu ermöglichen. Der Schweregrad, begleitende Störungen und die Ausprägung der Folgen sollen abgeschätzt werden (4). Zur Erfassung des Schweregrads der OSA dient der sogenannte Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) in Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik und den komorbiden Erkrankungen (4). Der AHI kann entweder mittels einer Polygraphie zu Hause gemessen werden oder im Rahmen eines Aufenthaltes im Schlaflabor typischerweise mit einer Polysomnografie (PSG). Er ergibt sich aus der Anzahl der Apnoe und Hypopnoe Ereignisse von jeweils mindestens 10 Sekunden Dauer bezogen auf eine Stunde Schlafzeit und bildet den diagnostischen Hauptbefund der OSA (4). Eine OSA liegt vor, wenn entweder ein AHI ≥ 15 Ereignisse/Std. Schlafzeit oder ein AHI ≥ 5 Ereignisse/Std. Schlafzeit in Kombination mit einer typischen klinischen Symptomatik oder relevanten Komorbidität vorliegt und die Atmungsstörung durch keine andere Schlafstörung oder medizinische Erkrankung oder durch Medikamente oder andere Substanzen erklärbar ist (1).

Die OSA wird anhand des AHI in drei Schweregrade eingeteilt:

- Leichte OSA: AHI ≥ 5 Ereignisse/Stunde
- Mittelschwere OSA: AHI ≥ 15 und < 30 Ereignisse/Stunde
- Schwere OSA: AHI ≥ 30 Ereignisse/Stunde

Der Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI, Oxygen Desaturation Index), die Schlafzeit mit einer Sauerstoffsättigung unter 90% und verschiedene Parameter der Schlafarchitektur (z.B. Dauer der Schlafphasen) sind weitere relevante Parameter, um die Auswirkungen der OSA und des nicht erholsamen Schlafes zu objektivieren. Sie werden daher auch zur Beurteilung eines Behandlungserfolgs in wissenschaftlichen Studien erhoben (s. Abschnitt 9).

Zusätzlich kommen in der Diagnostik auch Fragebogen zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit (z.B. Epworth Sleepiness Scale, ESS) sowie Leistungs- und Vigilanztests zum Einsatz.

Für den Einsatz der verschiedenen diagnostischen Instrumente hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2004 in Anlage A der Richtlinien zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (BUB-Richtlinien) eine „Stufendiagnostik“ festgelegt (10), auf die hier nicht näher eingegangen wird.

5.3 Bedeutung der obstruktiven Schlafapnoe für den Patienten und die Gesellschaft

Der umfangreichen Evidenz zum Thema OSA ist zu entnehmen, dass die Erkrankung sowohl für den einzelnen Patienten als auch für die Gesellschaft eine große Bedeutung hat. Der Patient selbst leidet, wie im Abschnitt 5.1 beschrieben, unter zahlreichen und schweren Beeinträchtigungen der Gesundheit und des täglichen Lebens. Auch der Partner des Patienten ist, insbesondere durch lautes Schnarchen, mit betroffen (11). Die Beeinträchtigungen des Einzelnen wirken sich auf die Gesellschaft in Form von erheblichen direkten und indirekten Kosten durch Folgeerkrankungen, Unfälle, Arbeitsausfall und die Behandlung selbst aus (12–14) und haben damit eine bedeutende gesundheitsökonomische Relevanz. Hierfür sind insbesondere die schweren Erkrankungsformen der OSA verantwortlich. Ökonomische Untersuchungen zeigen, dass 65% bis 82% der medizinischen Kosten durch ein Drittel der Patienten verursacht werden, und zwar den Patienten, die den höchsten Kostenverbrauch haben und am schwersten erkrankt sind (15).

Die OSA ist die häufigste schlafbezogene Atmungsstörung (5). Männer sind häufiger von OSA betroffen als Frauen und das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Alter an (4). In einer systematischen Literaturlauswertung wird die Prävalenz der OSA in der deutschen Bevölkerung im Alter zwischen 30 und 69 Jahren mit ca. 26 Mill. (60,1%) Betroffenen (AHI \geq 5 Ereignisse/Std., alle Schweregrade der OSA) bzw. mit ca. 14 Mill. (32,9%) Betroffenen (AHI \geq 15 Ereignisse/Std., mittelschwere/schwere OSA) angegeben (16). In einer Auswertung mehrerer internationaler Studien liegt die Prävalenz der OSA (AHI \geq 5 Ereignisse/Std.) bei 22% (9% bis 37%) für Männer und bei 17% (4% bis 50%) für Frauen (6).

Schwere Erkrankungen der OSA sind seltener bei gleichzeitig höherer Morbidität und sie haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (7). In Verbindung mit dem Symptom der exzessiven Tagesschläfrigkeit liegt die Prävalenz für einen AHI \geq 5 Ereignisse/Std. (alle Schweregrade) in internationalen Studien bei 6% (3% bis 18%) für Männer und bei 4% (1% bis 17%) für Frauen (6).

6 Therapie der obstruktiven Schlafapnoe

Eine erfolgreiche Behandlung der OSA kann Gesundheitsrisiken der OSA und ihrer Komorbiditäten reduzieren (4,7,8). Hierzu werden mehrere konservative (nicht-chirurgische) Therapiemethoden, insbesondere die nächtliche Überdruckbeatmung, sowie unterschiedliche chirurgische Methoden, inklusive der Hypoglossusnerv-Stimulation (HGNS), zur Behandlung der OSA eingesetzt.

In Deutschland stehen über die klinischen Leitlinien der zuständigen medizinischen Fachgesellschaften evidenzbasierte Empfehlungen zur Anwendung der unterschiedlichen Therapieverfahren zur Verfügung. Dementsprechend stellen die Leitlinien den „Standard of Care“ (SoC), also die auf Basis entsprechender Evidenz allgemein anerkannte therapeutische Vorgehensweise, dar. Im Folgenden werden zunächst die relevanten Leitlinien vorgestellt und anschließend die Therapiemethoden auf Basis der Empfehlung in den Leitlinien erläutert.

6.1 Leitlinien

Für die Behandlung der OSA wurden bei der in Deutschland für die Koordination und Publikation von Leitlinien zuständigen Institution AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) Leitlinien von zwei unterschiedlichen, aber kooperierenden Fachbereichen identifiziert (s. Abschnitt 8.5):

- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC): „HNO-spezifische Therapie der obstruktiven Schlafapnoe bei Erwachsenen“ (17).
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM): „S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“ (4).

Für die „S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen Kapitel ‚Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen‘“ der DGSM liegt eine Teil-Aktualisierung mit Stand Juli 2020 vor (3). Die Aktualisierung betrifft u.a. den Abschnitt „Chirurgische Therapieverfahren“, in dem auch die HGNS thematisiert wird.

Die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Schlafmedizin der DGHNO-KHC wurde seit 09/2015 (mehr als 5 Jahre) nicht mehr aktualisiert und gilt daher als veraltet (17). Die überarbeitete Version ist zum Zeitpunkt der Leitlinienrecherche für dieses Dokument (23.9.21, s. Abschnitt 8.5) noch nicht verfügbar. Da in der Zwischenzeit zahlreiche neue Studien veröffentlicht wurden, müssen Empfehlungen aus der veralteten Leitlinie als überholt angesehen werden. Insbesondere da eine aktuellere Leitlinie zur Behandlung der OSA (3) vorliegt (s.o.), wird die Empfehlung zur HGNS der genannten Leitlinie aus 2015 hier nicht aufgenommen.

Allerdings liegt von der DGHNO-KHC ein aktualisiertes Positionspapier aus Dezember 2020 zur Behandlung der OSA mit der HGNS vor (18). Dieses wurde in Ergänzung zu den Leitlinien mit einbezogen (18).

6.2 Behandlungsziel

Als Behandlungsziel für die OSA gilt laut der S3-Leitlinie der DGSM ein ungestörter Schlaf (4). Dieser wird an einem AHI Wert von weniger als 15 Ereignissen pro Stunde Schlafzeit und dem Fehlen von Symptomen von Tagesschläfrigkeit festgemacht (4). Gemäß Eastwood et al. soll die Behandlung der OSA der Verengung und/oder dem Kollaps der Atemwege vorbeugen, um eine optimale Atmung während des Schlafes aufrechtzuerhalten, Komorbiditäten zu reduzieren und Symptome zu bessern (19).

6.3 Behandlungsmöglichkeiten

Für die Behandlung der OSA stehen sowohl chirurgische als auch nicht-chirurgische Therapieverfahren zur Verfügung, die auch in Kombination miteinander angewendet werden können.

6.3.1 Nächtliche Überdruckbeatmung

Die S3-Leitlinie der DGSM definiert die CPAP-Therapie als Referenzmethode zur Behandlung der OSA (4). Das Akronym CPAP steht für **C**ontinuous **P**ositive **A**irway **P**ressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck) und ist die gängigste Form der nächtlichen Überdruckbeatmung (**P**ositive **A**irway **P**ressure, PAP) (4). Die CPAP-Therapie soll „bei mittelschwerer und schwerer OSA (AHI \geq 15 Ereignisse/Std.)“ durchgeführt werden (höchster Empfehlungsgrad (A), d.h. basierend auf randomisiert kontrollierten Studien) und kann bei leichter OSA (AHI \geq 5 und \leq 15 Ereignisse/Std.) in Verbindung mit bestimmten Symptomen oder Begleiterkrankungen, z.B. Herz-Kreislaufkrankungen oder exzessive Tagesschläfrigkeit, erwogen werden (4) (unveränderte Empfehlung in der Teilaktualisierung der Leitlinie (3)).

Bei der Überdruckbeatmung befestigt der Patient eine Kunststoffmaske am Kopf, welche die Nase und ggf. auch den Mund abdeckt. An die Maske ist vorne ein Schlauch angeschlossen, der die Maske mit dem Beatmungsgerät verbindet. Das Beatmungsgerät führt dem Patienten über den Verbindungsschlauch Luft mit kontinuierlichem Überdruck zu. Hierdurch kann der Kollaps und damit die Obstruktion der oberen Atemwege vermieden bzw. reduziert werden. Es handelt sich somit um eine pneumatische Schienung der oberen Atemwege.

Die nächtliche Überdruckbeatmung ist die häufigste Therapieform für alle Schweregrade der OSA und (bei ordnungsgemäßer Anwendung) sehr effektiv in der Besserung der OSA,

ihrer Symptome und Begleiterkrankungen (4). Als nicht-chirurgisches Therapieverfahren ist die Überdruckbeatmung vergleichsweise einfach anzuwenden und weist ein relativ günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis auf (20). Allerdings ist die Anwendung mit beträchtlichen Herausforderungen hinsichtlich der Therapietreue (Adhärenz) verbunden, die in Abschnitt 6.4 näher erläutert werden.

6.3.2 Andere konservative Therapieverfahren

Weitere konservative Verfahren zur Behandlung der OSA werden auch als „Nicht-(C)PAP-Verfahren“ bezeichnet. Sie umfassen Gewichtsreduktion, Anwendung von Unterkieferprotrusionsschienen (UPS), Verfahren zur Erhöhung des Muskeltonus, Lagetherapie und Sauerstofftherapie mit jeweils unterschiedlichen Empfehlungsgraden (3,4). Eine medikamentöse Therapie steht nur „off label“ (außerhalb der Zulassung) zur Verfügung und kann in besonderen Situationen erwogen werden (4).

[Unterkieferprotrusionsschienen \(UPS\)](#)

Mit Hilfe von UPS sollen die oberen Luftwege durch Vorverlagerung des Unterkiefers erweitert und stabilisiert werden (4). Die Behandlung mit UPS wurde mit Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 20. November 2020 in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen und darf demnach zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden, wenn eine Überdrucktherapie nicht erfolgreich durchgeführt werden kann (21). Der Einsatz von UPS wird vor allem bei leichter bis mittelschwerer OSA als effektiv angesehen (11,22) und insbesondere bei nicht adipösen Patienten ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$) und bei lageabhängiger OSA empfohlen (Empfehlungsgrad A) (4).

[Lagetherapie](#)

Die Lagetherapie zielt darauf ab, eine Rückenlage des Patienten zu vermeiden und ist daher nur sinnvoll einsetzbar, wenn ausschließlich in Rückenlage eine behandlungsbedürftige OSA vorliegt (3). Sie sollte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer lageabhängiger OSA und nur mit validierten Behandlungssystemen erwogen werden (Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad B) (3).

[Verfahren zur Erhöhung des Muskeltonus](#)

Die vorliegende Evidenz für die Behandlung mit Verfahren zur Erhöhung des Muskeltonus, um die Kollapsneigung der oberen Atemwege zu reduzieren, ist insgesamt nur eingeschränkt belastbar, so dass nur eine zusätzliche Anwendung nicht-elektrischer Verfahren und myofunktionaler Übungen im Einzelfall erwogen werden kann (Empfehlungsgrad B) (4).

Sauerstofftherapie

Eine ausschließliche/alleinige Sauerstofftherapie wird nicht empfohlen (4). Die ergänzende Applikation von Sauerstoff wird bei bekannter Hypoxämie in der Einstellungsphase der Überdruckbeatmung unter sorgfältiger Überwachung der Blutgase in der S3-Leitlinie als Option erwähnt (4).

Gewichtsreduktion

Die Reduktion des Körpergewichts kann als übergreifende Therapiemaßnahme angesehen werden, die allen Patienten mit Übergewicht begleitend empfohlen werden soll (Empfehlungsgrad A) (4). Zusätzlich können auch gewichtsreduzierende Operationen durchgeführt werden (4).

6.3.3 Chirurgische Therapieverfahren

Es werden unterschiedliche Arten von chirurgischen Therapieverfahren unterschieden. Da die HGNS die initiale Implantation eines Neurostimulators durch einen chirurgischen Eingriff erfordert (s. Abschnitt 6.5.5.1), wird sie ebenfalls bei den chirurgischen Therapieverfahren aufgeführt. Entsprechend der Teil-Aktualisierung der Leitlinie der DGSM sollte die HGNS „bei Patienten mit CPAP-Unverträglichkeit bzw. -ineffektivität mit einem AHI 15–65/h und einem BMI bis 35 kg/m² sowie bei fehlenden anatomischen Auffälligkeiten und mittelschwerer bis schwerer OSA erwogen werden (Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad B)“ (3). Auf diese Empfehlung bezieht sich auch das aktualisierte Positionspapier der DGHNO-KHC (18). Die Methode der HGNS wird in Abschnitt 6.5 ausführlich dargestellt.

Mit den „resektiven Operationsmethoden“ soll die Obstruktion bzw. Behinderung des Luftstromes in den oberen Atemwegen mittels Resektion der zugrundeliegenden Strukturen (z.B. vergrößerte Mandeln (Tonsillenhyperplasie)) beseitigt werden (3). Hierzu zählen die Tonsillektomie und Uvulopalatopharyngoplastik, die – kombiniert angewendet – bei entsprechender Ursache der OSA (Tonsillenhyperplasie) laut Leitlinie insbesondere dann zu erwägen sind, wenn eine andere Therapie (CPAP, UPS) nicht möglich ist bzw. diese nicht ausreichend toleriert wird (Evidenzlevel 1a, Empfehlungsgrad A) (3). Insgesamt sind bei den „resektiven Operationsmethoden“ ein peri- und postoperatives Risiko sowie mögliche langfristige Nebenwirkungen wie z.B. Veränderungen der Stimme, Geschmacksstörungen oder Schluckbeschwerden zu bedenken (23).

In Fällen von anatomischen Besonderheiten und Fehlbildungen können „gesichtsskelettverlagernde Verfahren“ (Osteotomien), z.B. die Vorverlagerung von Ober- und Unterkiefer, zum Einsatz kommen (3). Die Tracheotomie – der Luftröhrenschnitt – gilt als Mittel der letzten Wahl (3).

Bei den „resektiven Operationsmethoden“ und „gesichtsskelettverlagernden Verfahren“ werden, anders als bei der HGNS, irreversible Veränderungen an der Anatomie des

Patienten geschaffen. Das bedeutet, dass Nebenwirkungen und unerwünschte Folgen der Operation zu einer lebenslangen Beeinträchtigung der Patienten führen können, woraus neuer Behandlungsbedarf entstehen kann.

Liegt zusätzlich zur OSA eine Behinderung der Nasenatmung vor und resultiert daraus eine CPAP-Intoleranz, sollten Operationen zur Verbesserung der Nasenatmung erwogen werden, da sie Symptome der OSA lindern und die Akzeptanz der CPAP-Therapie verbessern können (3).

Für weitere chirurgische Therapieverfahren werden in der aktualisierten Leitlinie keine klaren Empfehlungen gegeben (3,4).

6.4 Einschränkungen der nächtlichen Überdruckbeatmung

Für die Wirksamkeit der Überdruckbeatmung ist die Therapietreue (Adhärenz) der ausschlaggebende Faktor (24). Das bedeutet einerseits, dass das Gerät und die Maske korrekt verwendet werden müssen, um z.B. das Entweichen von Luft zu vermeiden (Leckage). Andererseits ist es notwendig, dass der Patient die Therapie regelmäßig und ausdauernd anwendet (24). Studien haben gezeigt, dass die Wirksamkeit der Überdruckbeatmung mit der Nutzungsdauer steigt (24–26). Basierend auf verschiedenen Untersuchungen hat sich ein Schwellenwert für die Mindestanwendung der Überdruckbeatmung bei mindestens vier Stunden pro Nacht an mindestens fünf Nächten (bzw. 70% der Nächte) pro Woche etabliert (11,22,25,26).

Die wesentliche Einschränkung der nächtlichen Überdruckbeatmung besteht darin, dass die Therapie einerseits nicht korrekt oder nicht ausdauernd genug angewendet wird und dadurch die therapeutische Wirkung ausbleibt oder andererseits komplett abgebrochen wird (Non-Adhärenz) (25,26). Obwohl die nächtliche Überdruckbeatmung (CPAP-Therapie) als Goldstandard gilt (22,27), ist die erfolgreiche Behandlung der OSA durch die limitierte Adhärenz mit erheblichen Herausforderungen verbunden (25,26,28).

Die Anwendung der Überdruckbeatmung ist häufig mit verschiedenen Nebenwirkungen behaftet, die vor allem durch die Maske und den Überdruck verursacht werden (25,26). Zu den Nebenwirkungen gehört, dass i) der Patient gegen den kontinuierlichen Überdruck ausatmen muss, was zu einem Gefühl der Atemnot führen kann, ii) das Tragen der Maske als unangenehm und beklemmend empfunden wird, iii) durch den ständigen Luftstrom Mund- und Nasenschleimhäute austrocknen, iv) die beträchtlichen Geräusche durch den Betrieb des CPAP-Gerätes den Nachtschlaf stören und zu familiären und psycho-sozialen Belastungen führen.

Die Nebenwirkungen stellen eine Herausforderung für den Patienten dar (29) und führen häufig dazu, dass die Überdruckbeatmung nicht nur unzureichend angewendet, sondern auch komplett abgebrochen wird (30). Eine aktuelle Studie mit 1.484 Patienten zeigte in der Langzeittherapie eine signifikante Korrelation von Masken-bezogenen

Nebenwirkungen mit Non-Adhärenz (31). Die Abbruchrate in den ersten sieben Tagen nach Neueinstellung auf eine CPAP-Therapie wird laut Leitlinie in der Literatur mit 5% bis 50% beschrieben (4). In einer Patientenbefragung wurde ein Abbruch der nächtlichen Überdruckbeatmung bei 60% (263/435) der Patienten im ersten Jahr, bei 73% (318/435) innerhalb der ersten drei Jahre und bei 86% (375/435) innerhalb der ersten fünf Jahre nach Therapiebeginn angegeben (30).

Die Therapieadhärenz hängt darüber hinaus von der Verbesserung von Tagesschläfrigkeit, Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und Blutdruck, aber auch vom Umfeld des Patienten, der Aufklärung über Erkrankung und Therapie sowie weiteren Faktoren ab (4).

In einer Befragung zur Behandlungshistorie gaben alle 929 Patienten eine Vorbehandlung mit nächtlicher Überdruckbeatmung über einen Zeitraum von durchschnittlich 3,4 Jahren (Standardabweichung: $\pm 3,7$) an, allerdings hatte fast die Hälfte (47%, $n = 435$) der Patienten diese wieder abgebrochen (30). Eine ungenügende Adhärenz (Anwendung weniger als vier Stunden pro Nacht und weniger als 70% der Nächte) wurde von 43% der Patienten ($n = 400$) angegeben (30). Beide Gruppen (Abbruch bzw. Weiterführung der Therapie mit ungenügender Adhärenz) wiesen gleiche Ergebnisse in Bezug auf die Tagesschläfrigkeit (ESS) und Lebensqualität (FOSQ) auf (30). Die drei am häufigsten genannten Beschwerdekategorien waren Beschwerden durch die Maske, Nebenwirkungen durch Druck und Gerät sowie persistierende OSA Symptome (30). Die Autoren dieser Befragung fordern, die Gründe für einen Abbruch der CPAP-Therapie im Einzelfall differenziert zu betrachten, um das weitere therapeutische Vorgehen darauf abstimmen zu können (30).

Wird die Überdruckbeatmung infolge von Non-Adhärenz abgebrochen oder unzureichend und damit wirkungslos fortgeführt, bestehen die durch die OSA verursachten Gesundheitsrisiken (s. Abschnitt 5) unverändert fort (32). Aufgrund der hohen Non-Adhärenz von rund 50% bei der nächtlichen Überdruckbeatmung besteht ein entsprechender Bedarf für wirkungsvolle und sichere Therapiealternativen (19,33). Ob, wie und wie erfolgreich Patienten, die die nächtliche Überdruckbeatmung nicht (ausreichend) anwenden, behandelt werden, hängt vom Einzelfall ab. Aufgrund der Limitationen anderer Behandlungsmethoden (z.B. UPS, Lagetherapie) in Bezug auf die Patientenselektion und Wirksamkeit sowie der Abwägung von Nutzen und Risiko bei „traditionellen“ chirurgischen Verfahren besteht Bedarf an alternativen Behandlungsoptionen für die OSA, vor allem für schwer betroffene Patienten (32), die wiederum den Großteil der Kosten verursachen (15). Die HGNS kann, basierend auf der vorliegenden Evidenz (s. Abschnitt 9), hier eine Versorgungslücke für bestimmte Patienten schließen.

6.5 Behandlung mit der Hypoglossusnerv-Stimulation

In den folgenden Abschnitten werden zunächst der Wirkmechanismus und die zugrundeliegende Technologie sowie deren Bedeutung für die Methode der HGNS erläutert. Weiterhin werden die Anwendung der HGNS von der Indikationsstellung zum langfristigen Einsatz durch den Patienten und die Verbreitung der Methode dargestellt.

Auf die Wirkungen und möglichen Nebenwirkungen einer Behandlung der OSA mit der HGNS wird im Rahmen der systematischen Literaturlauswertung in Abschnitt 9.2 ausführlich eingegangen.

6.5.1 Wirkmechanismus

Bei der obstruktiven Schlafapnoe führt eine Muskelentspannung im Bereich der oberen Atemwege zur kompletten oder teilweisen Obstruktion und damit zur Behinderung der Atmung (s. Abschnitt 5.1). Der Wirkmechanismus der HGNS besteht darin, durch Kontraktion spezifischer Muskelbereiche (insbesondere des Zungenmuskels *Musculus (M.) genioglossus*) die oberen Atemwege im Schlaf offenzuhalten und damit der Obstruktion entgegenzuwirken. Der *M. genioglossus* ist der wichtigste Muskel zur Erweiterung der oberen Luftwege (11). Infolge der Muskelkontraktion bewegt sich die Zunge nach vorne (Protrusion), so dass sich der dahinterliegende Atemweg erweitert (34). Die Muskelkontraktion wird durch die elektrische Stimulation des zugehörigen motorischen Nervs, des Nervus (N.) hypoglossus, erreicht. Der N. hypoglossus ist der zwölfte von insgesamt zwölf sogenannten Hirnnerven, die sich dadurch auszeichnen, dass sie direkt aus dem Gehirn heraus in den Körper ziehen. Sie gelten als periphere Nerven, so dass die Behandlung mit der HGNS den peripheren Neurostimulationsverfahren zuzuordnen ist. Basierend auf ihrem Wirkmechanismus wird die HGNS auch als funktionell chirurgisches oder schrittmacherbasiertes Verfahren bezeichnet (5).

Die einseitige Stimulation des paarig angelegten N. hypoglossus (unilaterale Stimulation) reicht aus, um den gewünschten Effekt auf die Muskelspannung zu erzielen und eine ungehinderte Atmung zu ermöglichen (35). Neueren Untersuchungen zufolge gibt es Hinweise darauf, dass eine beidseitige Stimulation des N. hypoglossus in Abhängigkeit von den individuellen neuroanatomischen Voraussetzungen zu verbesserten Behandlungsergebnissen führt (36).

Ein klinischer Vorteil der HGNS besteht darin, dass – im Gegensatz zu anderen chirurgischen Verfahren – mit nur einem Eingriff eine Verbesserung auf mehreren Ebenen der oberen Luftwege gleichzeitig erreicht wird (32,36–38). Die gleichzeitige Erweiterung des Luftwegs nicht nur auf Höhe des Zungenrunds (retrolingual), sondern auch auf Höhe des weichen Gaumens (retropalatinal), kann durch eine Verknüpfung der beteiligten Muskeln („Palatoglossus-Coupling“) erklärt werden (39) und ist bei beidseitiger Protrusion der Zunge ausgeprägter als bei der einseitigen (36). Laut Dedhia et al. konnten Studien

mit Hilfe der Schlafendoskopie oder anderer bildgebender Techniken eine Vergrößerung des retropalatalen und des retrolingualen Raumes durch die HGNS zeigen (32). Safiruddin et al. stellten im Wachzustand bzw. während der Schlafendoskopie eine Vergrößerung des retropalatalen Bereiches um 56,4% bzw. 180,0% (jeweils $p = 0,002$) und des retrolingualen Bereiches um 184,1% ($p = 0,006$) bzw. 130,1% ($p = 0,008$) bei therapeutischer Stimulation fest (38).

Die erfolgreiche Stabilisierung bzw. Aktivierung der Muskeln der oberen Atemwege, insbesondere des M. genioglossus, infolge der HGNS beseitigt oder verbessert die Obstruktion, die für die verminderte Atmung in Form von Apnoe und Hypopnoe Ereignissen ursächlich ist. Die zugrundeliegende abnorme Muskelentspannung steht in Verbindung mit einer neuromuskulären Dysfunktion und einem Defizit in der reflektorischen Reaktion des M. genioglossus auf negativen Druck in den oberen Atemwegen (32). Demnach liegt der Wirkort der HGNS unmittelbar an dem Ort der zugrundeliegenden Fehlfunktion. Dieser Zusammenhang kann erklären, dass die HGNS in vielen Fällen eine sehr wirkungsvolle Therapieoption darstellt.

6.5.2 Zugrundeliegende Technologie

6.5.2.1 Entwicklungshistorie

Im Jahr 1996 wurde eine erste Studie über die erfolgreiche Anwendung der HGNS am Menschen (noch ohne implantierten Stimulator) veröffentlicht (40). Erst nach über einem Jahrzehnt der Weiterentwicklung dieser Methode wurde 2011 die erste Studie mit einem kommerziellen implantierbaren HGNS-System publiziert (41). Parallel dazu und in den Folgejahren wurden unterschiedliche Technologien zur Durchführung der HGNS entwickelt. Die zugehörigen initialen Publikationen folgten 2012 (42), 2013 (43) und 2020 (19).

Seit Einführung der implantierbaren HGNS-Systeme vor 10 Jahren wurden weltweit zahlreiche Studien (u.a. zwei randomisiert kontrollierte Studien (RCT)) durchgeführt, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der Methode darstellen. Allein in die systematische Literaturschau wurden 33 Publikationen aufgenommen, die die spezifischen Einschlusskriterien für die Auswertung erfüllen (s. Abschnitt 8). Bei zunehmender Anwendung der Methode über die letzten 10 Jahre wurden sowohl die Technologie, als auch die Patientenselektion, die Implantationstechnik und die postoperative Einstellung weiterentwickelt und verbessert (5).

Die unterschiedlichen Technologien verfolgen alle dasselbe Ziel, die infolge der Muskelschlaffung entstehende Obstruktion der oberen Atemwege durch Aktivierung bzw. Stabilisierung der Muskulatur (Kontraktion) zu verhindern. Sie unterscheiden sich in der technischen Umsetzung sowie den Details der Stimulationsart. Aus der Perspektive der Anwendung der HGNS gemäß den Regelungen und Anforderungen im deutschen Gesundheitswesen erscheinen folgende Unterschiede relevant:

- einseitige/beidseitige Stimulation
- atmungsabhängige/-unabhängige Stimulation
- Energiequelle implantiert/extern
- Einteilige/mehrteilige Gerätekonstruktion.

Wesentliche Bestandteile aller Technologien sind eine Energiequelle, ein implantierbarer Impulsgenerator und die Stimulationselektroden sowie eine Software zur Programmierung der Stimulationsparameter. Die Energiequelle speist den Impulsgenerator, der einen über die Software eingestellten elektrischen Impuls über die Stimulationselektroden an den N. hypoglossus abgibt, was zur Muskelaktivierung führt.

Bei der einseitigen, atmungsabhängigen Stimulation erfolgt der Stimulationsimpuls am medialen Ast des N. hypoglossus während der Einatmung (Inspiration) des Patienten (44). Ein in der Brustwand befindlicher Drucksensor steuert die Stimulation so, dass sie nur bei Inspiration stattfindet (42).

Demgegenüber wird die einseitige, kontinuierliche Stimulation am proximalen Abschnitt des N. hypoglossus (Hauptstamm) angewendet (43). Durch unterschiedliche Schaltung der sechs Elektroden gegeneinander können die Nervenfasern des N. hypoglossus aktiviert werden, wobei durch die ständige Rotation des elektrischen Feldes regelmäßig Erholungspausen stattfinden (43).

Die beidseitige Stimulation erfolgt mit einer zyklischen Stimulationsrhythmik am distalen Abschnitt des N. hypoglossus (11). Hierbei wechseln in einem regelmäßigen Rhythmus Phasen mit mehreren kurzen Stimulationsimpulsen mit Ruhephasen ohne Stimulation ab (45) (sogenannter „duty cycle“).

Da die Energiequelle zur Erzeugung des Stimulationsimpulses eine begrenzte Lebensdauer hat, ist die technische Umsetzung in diesem Punkt für die Patienten besonders relevant. Denn wenn die Energiequelle verbraucht ist, muss diese in einer erneuten Operation ausgetauscht werden, um die Therapie mit der HGNS fortzuführen. Es existieren derzeit drei unterschiedliche Technologien für die Energieversorgung, die auch mit der Gerätekonstruktion zusammenhängen.

Bei den zwei Technologien zur einseitigen Stimulation befinden sich die Energiequelle und der Impulsgenerator in derselben Geräteeinheit und werden dem Patienten vollständig implantiert. Die einseitige, atmungsgesteuerte Stimulationstechnologie erhält die Energie über eine Batterie mit einer Lebensdauer von in der Regel 11 Jahren (46). Die Energiequelle für die einseitige, kontinuierliche Stimulation ist mit Hilfe eines externen Ladegerätes wiederaufladbar und hat eine Lebensdauer von zehn bis 15 Jahren (34).

Bei der Durchführung der bilateralen, zyklischen Stimulation befindet sich die Energiequelle außerhalb des Körpers in einem sogenannten Aktivierungs-Chip und wird zur nächtlichen Stimulation mit einem speziellen Pflaster auf der Haut über dem

implantierten Neurostimulator befestigt (45). Die Energieübertragung erfolgt per Induktion und die Stimulation kann nur stattfinden, wenn der Patient die Energieübertragung einschaltet. Die hierbei angewendete Technologie wurde so weiterentwickelt, dass sich sowohl die Stimulationselektroden als auch der Impulsgenerator in derselben Geräteeinheit befinden. Das kleine, sattelförmige Implantat besteht aus einer sogenannten „Antenne (Sattel)“ und zwei „Beinen“ mit jeweils zwei Metallplättchen (Elektroden), über die der Stimulationsimpuls an den N. hypoglossus abgegeben wird (45).

6.5.2.2 Aktuell verfügbare Produkte

Aktuell sind in Deutschland drei Produkte zur Behandlung der OSA mit der HGNS verfügbar:

1. Genio (Nyxoah S.A., Mont-Saint-Guibert, Belgien)
Bilaterale, zyklische Stimulationstechnologie
2. Inspire (Inspire Medical Systems, Inc., Golden Valley, MN, USA),
Einseitige, atmungsgesteuerte, Stimulationstechnologie
3. aura6000 (LivaNova PLC, London, Großbritannien, ehemals ImThera Medical, Inc.)
Einseitige, kontinuierliche Stimulationstechnologie.

Ein weiteres Produkt, das System der Firma Apnex Medical (HGNS, Apnex Medical Inc., St. Paul, MN, USA) zur einseitigen, atmungsgesteuerten Stimulation wurde initial erfolgreich angewendet (41,47). Das System ist nicht mehr verfügbar, weil die Geschäftsaktivitäten 2013 vom Unternehmen eingestellt wurden (34).

6.5.3 Technologie-übergreifende Bewertung

In der Vergangenheit gab es unterschiedliche Auffassungen dazu, ob das jeweils verwendete Neurostimulationssystem mit seinen spezifischen Eigenschaften einen Einfluss auf die Definition der Methode der HGNS hat. In diesem Zusammenhang hat der Gemeinsame Bundesausschuss einen Beschluss gefasst zu der Frage, ob die HGNS durch ein „teilimplantierbares Stimulationssystem“ unter die Regelung gemäß § 137h Absatz 1 SGB V fällt (neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse) (48). Die Bezeichnung „teilimplantierbar“ ist dadurch zu erklären, dass die Energieversorgung bei der betreffenden Technologie zur bilateralen, zyklischen Stimulation – anders als bei den anderen Technologien – nicht mit implantiert wird. Das eigentliche Stimulationssystem mit der Stimulationselektronik, die für den Aktivierungsimpuls verantwortlich ist, wird auch bei diesem System vollständig implantiert.

Der G-BA hat in den „Tragenden Gründen“ zu seinem Beschluss vom 5. März 2020 gemäß 2. Kapitel § 38 Absatz 2 Satz 1 der Verfahrensordnung festgestellt, dass für die Elektrostimulation des N. hypoglossus durch ein „teilimplantierbares Stimulationssystem“

- weder hinsichtlich des Wirkprinzips,
- noch des Anwendungsgebietes

ein wesentlicher Unterschied zu vollimplantierbaren Stimulationssystemen vorliegt (49). Die externe Energieversorgung hat dem G-BA zufolge keinen Einfluss auf die Begründung der therapeutischen Wirkung, die in der Öffnung der oberen Atemwege durch Anheben des Zungenmuskels besteht (49). Zusammenfassend stellt die Behandlung der OSA mit dem „teilimplantierbaren Stimulationssystem“ nach Auffassung des G-BA kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept dar (49). Demnach führt die Anwendung des angefragten Stimulationssystems nicht dazu, dass „(...) eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise [Anwendung anderer Systeme, Anm. der Autoren] (...) medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen wäre (49).

Der Argumentation des G-BA folgend basieren alle derzeit verfügbaren Stimulationstechnologien „auf dem gleichen theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz“, da sie alle zur „elektrischen Stimulation des Nervus hypoglossus mittels in räumlicher Nähe implantierter Elektroden“ führen „mit dem Ziel, das Zusammenziehen und Anheben des Zungenmuskels zu erwirken“ (49). Weiterhin ergibt sich aus den Ausführungen des G-BA, dass unter den genannten Voraussetzungen die „vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken“, die mit den unterschiedlichen Technologien gesammelt wurden, jeweils übertragbar sind.

Diese Bewertung des G-BA spiegelt sich auch in der einheitlichen OPS-Kodierung und Vergütung wider (s. Abschnitt 7). Das für die Pflege und Weiterentwicklung der Prozedurenklassifikation OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel) zuständige Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat auf Anfrage bestätigt, dass für die Implantation des Systems zur bilateralen, zyklischen Stimulation, das sich im technischen Aufbau vielleicht am ehesten von den anderen Technologien unterscheidet, der existierende OPS-Kode 5-059.c7 „Implantation oder Wechsel eines Neurostimulators zur Stimulation des peripheren Nervensystems mit Implantation oder Wechsel einer Neurostimulationselektrode: System zur Hypoglossusnerv-Stimulation“ zu verwenden ist (schriftliche Information vom BfArM, von Nyxoah S.A. zur Verfügung gestellt). Dementsprechend erfolgt auch die Vergütung für die stationär durchgeführte Implantation des Stimulators einheitlich durch das über den OPS-Kode 5-059.c7 definierte Zusatzentgelt (ZE2022-187) (50).

Im Einklang mit dem Beschluss des G-BA und der einheitlichen OPS-Kodierung und Vergütung steht die Leitlinien Empfehlung zur Anwendung der „Methode HGNS“ ohne Differenzierung bestimmter Stimulationssysteme und -arten, wobei die Evidenzlage

transparent nach Studien mit den unterschiedlichen Technologien getrennt dargestellt ist (3).

Dagegen stellt das aktualisierte Positionspapier zur HGNS von der DGHNO-KHC (18) Unterschiede zwischen den drei Stimulationssystemen heraus, die vor dem Hintergrund des G-BA Beschlusses zumindest in der Ausprägung nicht gerechtfertigt erscheinen. Denn trotz der beschriebenen Unterschiede in den Details der technischen Ausgestaltung und Anwendung sind entsprechend den oben dargelegten Ausführungen des G-BA (49) die „vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken“ aufgrund des vergleichbaren theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts und Anwendungsgebietes zwischen den derzeit verfügbaren Technologien für die HGNS übertragbar.

Der Argumentation des G-BA als oberstes Gremium der Selbstverwaltung folgend wurde daher in diesem Dokument die Evidenz für die Methode der HGNS Technologieübergreifend recherchiert und ausgewertet (s. Abschnitt 8 und 9).

6.5.4 Indikationsstellung und Voraussetzungen für die Behandlung

Die genaue Evaluation der Patienten ist bei der HGNS entscheidend für ein gutes Therapieansprechen (18). Damit die HGNS im Einzelfall erfolgreich zur Behandlung der OSA angewendet werden kann, sind verschiedene Kriterien bei der Indikationsstellung zu prüfen und zu berücksichtigen (3,37). Hierzu zählen insbesondere:

- CPAP-Unverträglichkeit bzw. -ineffektivität (3)
Da die HGNS als Zweitlinientherapie zugelassen ist und eingesetzt wird, muss die Voraussetzung vorliegen, dass eine CPAP-Behandlung (nächtliche Überdruckbeatmung) nicht erfolgreich angewendet werden kann.
- Mittelschwere bis schwere OSA (AHI von 15 bis 65 Ereignisse/Std.) (3)
Der Schweregrad der OSA und der konkrete AHI sind vorab mit Hilfe geeigneter diagnostischer Verfahren (z.B. PSG) zu bestimmen. Die anfängliche Begrenzung der Anwendung auf einen AHI von bis zu 50 Ereignisse/Std. erscheint aufgrund von weiteren Studienergebnissen nicht gerechtfertigt (18).
- Übergewicht bis zu einem BMI von 35 kg/m² (3)
Der Grenzwert für den BMI wurde aufgrund von positiven Ergebnissen aus weiteren Studien von initial 32 kg/m² auf 35 kg/m² angehoben (18).
- Fehlende anatomische Auffälligkeiten (3)
Im Falle anatomischer Auffälligkeiten (z.B. mandibuläre Retrognathie (Rücklage des Unterkiefers in Relation zur vorderen Schädelbasis) ist die Wirksamkeit der HGNS limitiert und es kommen ggf. andere chirurgische Therapieverfahren (z.B. Vorverlagerung von Ober- und Unterkiefer) in Frage.

Die S3-Leitlinie der DGSM empfiehlt die HGNS bei Vorliegen der genannten Kriterien zu erwägen (Empfehlungsgrad B) (3). Diese Empfehlung basiert auf dem Evidenzlevel 1b

(entsprechend einer systematischen Literaturrecherche bis 30.04.2019), wonach u.a. Ergebnisse aus einer randomisiert kontrollierten Studie einbezogen wurden (3). Die in den deutschen Leitlinien definierten Indikationskriterien basieren auf der verfügbaren internationalen Evidenz und spiegeln daher auch die Vorgehensweise in anderen Ländern wider.

Die Indikationsstellung erfordert weiterhin eine detaillierte schlafmedizinische Untersuchung mit Bestimmung der relevanten Ausgangsparameter wie AHI, ODI und der Schlafarchitektur. Darüber hinaus wird in der Literatur übereinstimmend gefordert, dass der Patient eine entsprechende Motivation für die Behandlung, auch die langfristige Therapietreue, ggf. mit wiederholter Einstellung der Stimulationsparameter (Titrierung, s. Abschnitt 6.5.5.3), mitbringt (5,18,37).

6.5.4.1 Indikationskriterium „CPAP-Unverträglichkeit bzw. -Ineffektivität“

Als Zweitlinientherapie muss sich bei Anwendung der HGNS zuvor eine Behandlung mit nächtlicher Überdruckbeatmung (CPAP-Therapie) als erfolglos erwiesen haben. Die Gründe für eine erfolglose Überdruckbeatmung sind vielfältig (s. Abschnitt 6.4). Für die Vergleichbarkeit von Behandlungsqualität und -erfolg ist es jedoch Voraussetzung, dass die Patienten anhand der Indikationskriterien einheitlich ausgewählt werden. Dies erfordert auch eine einheitliche Anwendung des Indikationskriteriums „CPAP-Unverträglichkeit bzw. -Ineffektivität“. Da sich die Definition des Kriteriums nicht vollständig an konkreten Messwerten festmachen lässt, sind die entsprechenden Vorgaben umso wichtiger.

In der S3-Leitlinie der DGSM findet sich keine Definition von „CPAP-Unverträglichkeit bzw. -Ineffektivität“. In der Literatur wird die Nutzung der Überdruckbeatmung für mindestens 4 Stunden pro Nacht in mindestens 5 Nächten pro Woche empfohlen (22). Mashaqi et al. definieren ein Versagen der Überdruckbeatmung als eine persistierende Erhöhung des AHI auf mind. 15 Ereignisse/Std. und eine Intoleranz als Unfähigkeit die Überdruckbeatmung kontinuierlich (mehr als fünf Nächte pro Woche für mindestens vier Stunden jede Nacht) zu nutzen oder als Weigerung des Patienten, die Überdruckbeatmung erneut anzuwenden, nachdem diese in der Vergangenheit schon einmal abgebrochen wurde (11).

Die Arbeitsgemeinschaft Schlafmedizin der DGHNO-KHC fordert in ihrem aktualisierten Positionspapier die Gründe für eine Non-Adhärenz bei Überdruckbeatmung darzulegen und das Vorliegen von Kontraindikationen zu dokumentieren (18). Während Kontraindikationen sich anhand medizinischer Befunde eher gut objektivieren lassen, ist dies bei dem Kriterium der Non-Adhärenz bzw. Unverträglichkeit weniger gut möglich, so dass hier der genauen und vollständigen Dokumentation für die Nachvollziehbarkeit durch Dritte sicherlich eine besondere Bedeutung zukommt. In einer Übersicht von Fietze et al. wird eine Definition der fünf Begriffe: „PAP-Inakzeptanz“, „PAP-Unverträglichkeit“, „PAP-Intoleranz“, „PAP-Versagen“ und „PAP-Abbruch“ vorgeschlagen (51). Zum Beispiel

wird die „PAP-Intoleranz“ als „eine objektiv nachgewiesene durchschnittliche Nutzung von weniger als 4h über einen längeren Zeitraum trotz angemessenem Versuch der Optimierung der Therapie“ definiert (51).

6.5.4.2 Bedeutung eines vollständigen konzentrischen Kollapses

Wenn die Muskulatur der oberen Atemwege im Rahmen der OSA erschlafft, in das Atemwegslumen hinein kollabiert und so eine Obstruktion verursacht, ergeben sich je nach Grad der Beteiligung unterschiedlicher Muskelgruppen unterschiedliche Muster dieses Muskelkollapses. Für die Indikationsstellung zur HGNS ist ein bestimmtes Kollapsmuster, der vollständige konzentrische Kollaps der oberen Atemwege im Weichgaumen (complete concentric collapse, CCC), von besonderer Bedeutung, denn ein CCC ist bei der einseitigen, atmungsgesteuerten Stimulationstechnologie mit einer mangelnden Wirksamkeit verbunden (37,42,52,53).

Um entsprechende Patienten identifizieren und vor der Behandlung ausschließen zu können, wird im Rahmen der Indikationsstellung eine sogenannte Schlafendoskopie (drug-induced sleep endoscopy, DISE) durchgeführt. Hierbei wird die Erschlaffung der Atemwegsmuskulatur im Schlaf simuliert und eine präzisere Beurteilung von Grad und Ausprägung des Kollapses möglich (11). Für die Schlafendoskopie wird der Patient medikamentös in einen schlafähnlichen Zustand versetzt, währenddessen die oberen Luftwege über ein Endoskop eingesehen werden können, um so das Kollaps-Muster nach standardisierten Kriterien hinsichtlich anatomischer Höhe, Richtung und Grad des Kollapses zu beurteilen (53). In einer systematischen Untersuchung des Kollapsmusters mittels Schlafendoskopie lag der Anteil der Patienten mit OSA, die einem CCC aufwiesen, bei 37,3% (158 von 424 Patienten) (54).

Entsprechend der vorliegenden Evidenz herrscht in den internationalen und nationalen Empfehlungen Konsens, dass die einseitige, atmungsgesteuerte Stimulation bei Vorliegen eines CCC nicht angewendet werden soll (3,11,18,37).

Gemäß der Teil-Aktualisierung der S3-Leitlinie der DGSM soll auch die beidseitige, zyklische Stimulation nicht bei Vorliegen eines CCC angewendet werden (3). In dieser im Jahr 2020 publizierten Aktualisierung wurde auch der Abschnitt über chirurgische Therapieverfahren überarbeitet, allerdings konnten aktuelle Studienergebnisse, die eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit mit und ohne CCC für die bilaterale, zyklische Stimulation zeigen (55), noch nicht berücksichtigt werden. Basierend auf diesen Studienergebnissen wurde die CE-Kennzeichnung für die Anwendung auch bei CCC im Oktober 2021 für das betreffende Medizinprodukt (Genio-System, Nyxoah S.A., Mont-Saint-Guibert, Belgien) erteilt (55). In den USA wurde von der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde (U.S. Food and Drug Administration, FDA) mit dem Status „Breakthrough Device Designation“ eine beschleunigte Zulassung für die Anwendung bei Patienten mit einem CCC ermöglicht (56). Damit entfällt bei der Anwendung der bilateralen, zyklischen Stimulation mit dem Genio-System zukünftig die Notwendigkeit,

einen CCC im Rahmen der Indikationsstellung mittels einer Schlafendoskopie auszuschließen (55).

Die einseitige, kontinuierliche Stimulationsform kann ebenfalls bei Patienten mit CCC angewendet werden (3,18).

6.5.4.3 Kontraindikationen

Andere Formen von schlafbezogenen Atmungsstörungen sind sorgfältig auszuschließen, da sie andere Ursachen haben und keine Indikation für die HGNS darstellen. Hierzu zählen die zentrale Schlafapnoe sowie die schlafbezogene Hypoventilation oder Hypoxämie (11). So soll z.B. vor der Behandlung mit der HGNS sichergestellt werden, dass der Anteil zentraler Apnoen am Gesamt-AHI nicht über 25 % liegt (11,18). Es dürfen auch keine neuromuskulären Erkrankungen (18) oder eine Schwangerschaft vorliegen (11). Darüber hinaus sind Geräte-spezifische Kontraindikationen, wie Überempfindlichkeit gegen Materialien der Systembestandteile, und allgemeine Kontraindikationen, wie Gegenanzeigen gegen eine Operation unter Vollnarkose, zu beachten.

6.5.5 Behandlungsablauf

Die Behandlung mit der HGNS gliedert sich in drei wesentliche Abschnitte, die nachfolgend beschrieben werden:

1. Implantation des Neurostimulators
2. Aktivierung der Hypoglossusnerv-Stimulation
3. Anwendung der Hypoglossusnerv-Stimulation.

6.5.5.1 Implantation des Neurostimulators

Die Implantation des Neurostimulators erfolgt in einem operativen Eingriff unter Vollnarkose. Je nach verwendeter Technologie und Erfahrung des Operateurs sind unterschiedliche Operationsschritte erforderlich, verbunden mit einer Operationsdauer zwischen ca. einer und bis drei Stunden.

Bei der einseitigen Stimulationstechnologie wird über eine Inzision im Halsbereich unterhalb des Kinns der N. hypoglossus freigelegt und eine manschettenförmige Elektrode an geeigneter Stelle um den Nerv herum platziert (42,43). Der Impulsgenerator inklusive Energiequelle wird über eine weitere Inzision in einer subkutanen Tasche am oberen Brustkorb implantiert (42,43). Die Elektrode und der Impulsgenerator werden über einen subkutan verlaufenden Verbindungsdraht miteinander verbunden (42,43).

Für die einseitige, atmungsabhängige Stimulation ist eine dritte Inzision erforderlich, um zusätzlich einen Drucksensor am Brustkorb in der Interkostalmuskulatur zu implantieren, der mit einem Draht über eine subkutane Tunnelung mit dem Impulsgenerator

verbunden wird (42). Der aktuellen Gebrauchsanweisung des Herstellers zufolge kann der Drucksensor bei bestimmten Patienten auch über die Inzision für den Impulsgenerator eingebracht und eine dritte Inzision vermieden werden („two incision approach“) (57).

Der miniaturisierte Neurostimulator für die bilaterale, zyklische Stimulationstechnologie, der sowohl den Impulsgenerator als auch die Elektroden beinhaltet, wird nur über eine Inzision unterhalb des Kinns implantiert. Nach Freilegung des N. hypoglossus werden die Elektroden an geeigneter Stelle am N. hypoglossus platziert und fixiert.

Bei allen Technologien wird die Öffnung der oberen Atemwege während des Eingriffs über ein Nasenendoskop kontrolliert. Mit Hilfe eines intraoperativen Neuromonitorings wird der N. hypoglossus identifiziert und überwacht. Die korrekte Positionierung und Funktionsfähigkeit des Neurostimulationssystems werden bereits intraoperativ mit Hilfe spezieller Vorrichtungen getestet.

Die typische Verweildauer im Krankenhaus beträgt, basierend auf den bisherigen Erfahrungen in Deutschland, drei bis vier Tage.

6.5.5.2 Aktivierung der Hypoglossusnerv-Stimulation

Nachdem das Stimulationssystem implantiert wurde, kann die Stimulation nach ca. vier bis sechs Wochen Einheilungszeit aktiviert werden (11). Die patientenindividuelle Einstellung der unterschiedlichen Stimulationsparameter zur Optimierung der Therapie nennt man Titrierung (oder Titration). Die Titrierung findet in einem mehrstufigen Prozess im Wachzustand und im Schlaf statt (5). Im Wachzustand lassen sich die Schwellenwerte zur Auslösung einer ersten Muskel-/Zungenbewegung und von Unbehagen bzw. Schmerz ermitteln und die Titrierung im Schlaf dient der Feineinstellung der Stimulationsparameter (5,45). Letztere findet (ähnlich wie zur Einstellung der Überdruckbeatmung) unter der unmittelbaren Kontrolle der relevanten Schlaf- und Atmungs-bezogenen Parameter und des Luftflusses durch die oberen Atemwege im Rahmen einer Polysomnografie statt (32) und wird in Deutschland üblicherweise in einem Schlaflabor durchgeführt (5).

Mit der Anpassung der Stimulationsfrequenz sowie Amplitude und Dauer des elektrischen Impulses kann die muskuläre Aktivierung individuell eingestellt werden. Die Parameter werden dabei so justiert, dass der Patient den größtmöglichen Nutzen von der Therapie hat, ohne dass dies zu unangenehmen Empfindungen oder unerwünschten Weckreaktionen (Arousals) führt. Weitere Parameter, z.B. die Verzögerungszeit bis zum Beginn der Stimulation (45) oder der Sensoralgorithmus zur Atmungssteuerung (42), können individuell angepasst werden. Darüber hinaus speichert der Neurostimulator Informationen zur Nutzung, die vom behandelnden Arzt ausgelesen werden und eine objektive Beurteilung der Therapieadhärenz ermöglichen.

6.5.5.3 Anwendung der Hypoglossusnerv-Stimulation

Mit dem implantierten und eingestellten Neurostimulationssystem kann der Patient die Behandlung mit der HGNS eigenständig und dauerhaft im häuslichen Umfeld durchführen. Der Patient aktiviert bzw. deaktiviert die Stimulation nach Bedarf über eine Fernbedienung, bzw. ist es bei der bilateralen, zyklischen Stimulationstechnologie erforderlich, die externe Energiequelle auf der Haut über dem implantierten Neurostimulator zu fixieren. Die HGNS sollte regelmäßig und dauerhaft während des Nachtschlafes angewendet werden, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen.

Eine Titrierung, d.h. die Anpassung der Stimulationsparameter, kann jederzeit wiederholt und auf ggf. geänderte Bedingungen eingestellt werden (5), was gerade bei chronischen Erkrankungen wie der OSA relevant ist (32). Außerdem kann bei Bedarf das Neurostimulationssystem entfernt und ggf. ein neues re-implantiert werden (58–60).

6.5.6 Verbreitung der Methode

Die Verbreitung der Methode der HGNS wird zum einen anhand konkreter Daten zur Häufigkeit der Anwendung in Deutschland und zum anderen anhand des Zulassungsstatus in Deutschland und anderen Ländern dargestellt.

6.5.6.1 Anwendung der Hypoglossusnerv-Stimulation in Deutschland

Die Verbreitung der HGNS kann in Deutschland mit Hilfe der „Fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik)“ des Statistischen Bundesamts (Destatis) bestimmt werden. Hier sind die in den Krankenhäusern in einem Jahr erbrachten und mit OPS-Kodes verschlüsselten stationären Leistungen dokumentiert. Die Implantation eines Neurostimulators zur HGNS lässt sich anhand eines spezifischen OPS-Kodes (5-059.c7 „Implantation oder Wechsel eines Neurostimulators zur Stimulation des peripheren Nervensystems mit Implantation oder Wechsel einer Neurostimulationselektrode“, s. Abschnitt 7.1) identifizieren. Die Anzahl der OPS-Kodes in der DRG-Statistik gibt dementsprechend – vorbehaltlich etwaiger Ungenauigkeiten im Dokumentationsprozess – die Anzahl der behandelten Fälle wieder. In 2020 wurde der OPS-Kode für die Implantation des Neurostimulators (5-059.c7) laut DRG-Statistik 282 mal angegeben (61). Die Tabelle 6-1 gibt einen Überblick über die Anzahl der OPS-Kodes in der DRG-Statistik seit Einführung der spezifischen Kodierung im Jahr 2014.

Den Angaben im Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Schlafmedizin der DGHNO-KHC zufolge wird die Behandlung mit der HGNS in Deutschland in ca. 35 Schwerpunktkliniken durchgeführt (18).

Tabelle 6-1: Anzahl der OPS-Kodes für die Implantation eines Neurostimulators zur HGNS 2014 bis 2020 (61–67).

Jahr	2020	2019	2018	2017	2016	2015	2014
Anzahl OPS-Kode 5-059.c7	282	234	173	145	105	60	38

6.5.6.2 Zulassungsstatus in Deutschland und anderen Ländern

Von den aktuell verfügbaren Stimulationssystemen erhielt als erstes das Inspire System (Inspire Medical Systems, Inc., Golden Valley, MN, USA) im Oktober 2010 die CE-Kennzeichnung und damit EU-weite Zulassung, im April 2014 folgte die Zulassung von der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA sowie im Juni 2018 von der japanischen Aufsichtsbehörde PMDA (18).

Das aura6000 System (LivaNova PLC, London, Großbritannien, ehemals ImThera Medical, Inc.) erhielt im März 2012 die CE-Kennzeichnung und eine FDA-Zulassungsstudie für die Zulassung in den USA wird aktuell durchgeführt (18).

Das „jüngste“ System ist das Genio-System (Nyxoah S.A., Mont-Saint-Guibert, Belgien) mit CE-Kennzeichnung im März 2019 (18,45). Für die Zulassung in den USA wird derzeit eine FDA-Zulassungsstudie („DREAM“-Study) an 22 Zentren durchgeführt (18). Das Genio-System hat darüber hinaus für die Anwendung bei Patienten mit vollständigem konzentrischem Kollaps (CCC) der oberen Atemwege (was bisher eine Kontraindikation war) im Oktober 2021 die Erweiterung der CE-Kennzeichnung erhalten (55) und im September 2021 wurde von der FDA der Status „Breakthrough Device Designation“ verliehen (56), was einen verkürzten Zulassungsweg in den USA ermöglicht.

Neurostimulationssysteme zur HGNS zählen gemäß der Verordnung über Medizinprodukte (MDR (EU) 2017/745) zu den aktiven implantierbaren Medizinprodukten (Active Implantable Medical Devices, AIMDs) und gehören damit der Risikoklasse III (Class III) an.

7 Kodierung und Vergütung im Krankenhaus

Die Implantation des Neurostimulators zur Behandlung der OSA mit der HGNS wird unter stationären Bedingungen in einem operativen Eingriff unter Vollnarkose durchgeführt. Entsprechend wird die Leistung über das aG-DRG-System vergütet. Im Folgenden wird die stationäre Vergütung allgemeingültig dargestellt. Die langfristige Betreuung der Patienten findet im ambulanten Bereich statt. Da die Erstattung im ambulanten Bereich aufgrund des zugrundeliegenden Erstattungssystems sehr stark variiert und vom Einzelfall abhängt und ein „Standard“ nicht verlässlich dargestellt werden kann, wird hier auf die Darstellung der ambulanten Erstattung verzichtet.

Alle stationären Behandlungsfälle in Deutschland werden über das aG-DRG-System als Fallpauschalen (Diagnosis Related Groups (DRGs)) mit den Krankenkassen abgerechnet. Dabei ist es unerheblich, ob es sich um gesetzlich versicherte- oder privat versicherte Patienten handelt und in welcher Trägerschaft (z.B. kirchlich oder privat) sich das Krankenhaus befindet. Jeder einzelne Behandlungsfall wird genau einer DRG zugeordnet. Über die sogenannte Bewertungsrelation (BWR) einer DRG lässt sich durch Multiplikation mit dem Basisfallwert die pauschale Vergütung für einen Fall bestimmen.

DRGs sind Fallgruppen, die über sogenannte Leistungsbezeichner definiert sind. Zu den Leistungsbezeichnern gehören zum Beispiel Diagnose- oder Prozedurenkodes, das Alter, das Geschlecht und zahlreiche andere Merkmale. Das Verschlüsseln von Diagnosen und Prozeduren eines Behandlungsfalles mit Diagnose- (ICD-10-GM) und Prozedurenkodes (OPS) sowie die Dokumentation aller weiteren Leistungsbezeichner ist die Grundvoraussetzung dafür, dass ein Fall einer DRG zugeordnet werden kann. Damit identische Leistungen in unterschiedlichen Krankenhäusern identisch vergütet werden, müssen Sie identischen DRGs zugeordnet werden. Um das zu gewährleisten, ist es notwendig die Leistungen identisch zu verschlüsseln (kodieren). Daher sind Regeln zur richtigen Verschlüsselung von Diagnose- und Prozedurenkodes eingeführt worden. Diese finden sich in den jeweils gültigen Versionen von ICD-10-GM (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification) und OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel) sowie den Deutschen Kodierrichtlinien (DKR).

Die korrekte und vollständige Kodierung eines stationären Behandlungsfalles ist daher die Basis für die sachgerechte Vergütung des Behandlungsfalles und die Entgeltabrechnung des Krankenhauses mit den Krankenkassen.

7.1 Kodierung für die Implantation des Neurostimulators zur Hypoglossusnerv-Stimulation

Die Prozeduren (diagnostische, therapeutische und pflegerische) sowie die Hauptdiagnose und ggf. Nebendiagnosen eines Falles sind so spezifisch wie möglich zu kodieren. Prozeduren werden anhand von OPS-Kodes und Diagnosen mit Hilfe von ICD-Kodes aus der jeweils gültigen Version des OPS bzw. ICD-10-GM verschlüsselt.

7.1.1 ICD-Kodierung der obstruktiven Schlafapnoe

Mit der Therapie der Hypoglossusnerv-Stimulation (HGNS) wird die Erkrankung der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) behandelt (s. Abschnitt 6.5). Dementsprechend ist die Diagnose OSA mit einem passenden ICD-Kode zu verschlüsseln. Für die Kodierung von Schlafstörungen steht im ICD-10-GM der Abschnitt G47.- „Schlafstörungen“ zur Verfügung, in dem sich der Unterabschnitt G47.3- „Schlafapnoe“ befindet (68). Die OSA wird mit dem ICD-Kode G47.31 „Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom“ verschlüsselt.

7.1.2 OPS-Kodierung der Implantationsprozedur

Für die Kodierung von Neurostimulationsverfahren stehen im OPS diverse Codebereiche zur Verfügung, die anhand unterschiedlicher Kriterien definiert sind (69). Es werden drei Kategorien von OPS-Kodes anhand des Wirkungsortes der Stimulation – am peripheren oder zentralen Nervensystem oder am Rückenmark – unterschieden. Der N. hypoglossus ist ein Hirnnerv und zählt zum peripheren Nervensystem. Entsprechend ist der passende OPS-Kode für die Implantation des Systems zur HGNS im OPS-Codebereich 5-059.- „Andere Operationen an Nerven und Ganglien“ zu finden.

Für die korrekte Auswahl des OPS-Kodes ist zu unterscheiden, ob gleichzeitig mit dem Neurostimulator auch die Stimulationselektroden implantiert werden. Dies ist bei der Erstimplantation eines Systems zur HGNS regelhaft der Fall.

Der OPS-Kode für die Erstimplantation oder den Wechsel des Neurostimulators plus Elektroden lautet:

- 5-059.c7 „Andere Operationen an Nerven und Ganglien: Implantation oder Wechsel eines Neurostimulators zur Stimulation des peripheren Nervensystems mit Implantation oder Wechsel einer Neurostimulationselektrode: System zur Hypoglossusnerv-Stimulation“.

Basierend auf den Hinweisen zum OPS-Codebereich 5-059.c-, die im Sinne einer Kodierregel zu beachten sind, ist die Implantation der Stimulationselektrode mit einem OPS-Kode aus 5-059.8 ff. separat zu kodieren. Dieser Hinweis ist für die Technologien zur HGNS relevant, bei denen die Elektroden separat implantiert werden und nicht fest mit

dem Stimulator verbunden sind. Es wird der OPS-Kode 5-059.86 „Implantation oder Wechsel von Neurostimulationselektroden zur Stimulation des peripheren Nervensystems: Implantation oder Wechsel einer Elektrode für ein System zur Hypoglossusnerv-Stimulation“ zusätzlich kodiert.

Die Ersteinstellung bzw. Nachprogrammierung des implantierten Systems ist gemäß den Hinweisen für den OPS-Kode 5-059.c7 über den OPS-Kode 8-631.30 bzw. 8-631.31 zu dokumentieren.

Darüber hinaus sind – je nach verwendeter Technologie – zusätzliche OPS-Kodes anzugeben:

- Die Implantation eines interkostalen Drucksensors zur Atmungssteuerung der Stimulation ist mit dem OPS-Kode 5-059.h3 „Verwendung eines Neurostimulators zur Stimulation des peripheren Nervensystems mit zusätzlicher Mess- und/oder Stimulationsfunktion: Mit Positionierung eines interkostalen Drucksensors zur Detektion des Atemsignals“ zu kodieren.
- Ist die verwendete Technologie für ein Ganzkörper-MRT geeignet (z.B. bei der bilateralen Stimulation), ist dies mit dem OPS-Kode 5-934.3 „Verwendung von MRT-fähigem Material: Neurostimulator, Ganzkörper-MRT-fähig“ zu verschlüsseln.
- Für die Anwendung von Ganzkörper-MRT-fähigen Elektroden steht der OPS-Kode 5-934.4 „Verwendung von MRT-fähigem Material: Eine oder mehrere permanente Elektroden zur Neurostimulation, Ganzkörper-MRT-fähig“ zur Verfügung.

Wird nur ein Neurostimulator implantiert, ohne dass auch die Stimulationselektroden separat implantiert werden (z.B. zur Erneuerung der implantierten Energiequelle), ist der OPS-Kode 5-059.d7 „Wechsel eines Neurostimulators zur Stimulation des peripheren Nervensystems ohne Wechsel einer Neurostimulationselektrode: System zur Hypoglossusnerv-Stimulation“ zutreffend.

Ergänzend stehen OPS-Kodes für die Revision (5-059.1) und die Entfernung (5-059.2) des Neurostimulators zur Verfügung.

Zusammenfassend wird die Erstimplantation eines Systems zur HGNS mit dem spezifischen OPS-Kode 5-059.c7 verschlüsselt. Abhängig von der im Einzelfall verwendeten Technologie sind darüber hinaus ggf. weitere OPS-Kodes zur Dokumentation von Leistungen des entsprechenden Behandlungsfalles anzugeben, ohne dass sich hierdurch die DRG-Zuordnung und damit die Vergütung ändert (s. nachfolgender Abschnitt). Werden Technologie-unabhängige Leistungen während des stationären Aufenthaltes erbracht und kodiert, können diese zu einer Änderung der DRG-Zuordnung und damit der Vergütung führen.

7.2 Vergütung im aG-DRG-System 2022

Aufgrund der individuell vor Ort zutreffenden Leistungsbezeichner, insbesondere den Diagnose- und Prozeduren-Kodes, wird der entsprechende Behandlungsfall einer DRG zugeordnet. Typische Fälle mit der im vorhergehenden Abschnitt dargestellten Kodierung werden im Jahre 2022 der DRG 802C „Andere nicht ausgedehnte OR-Prozedur ohne Bezug zur Hauptdiagnose ohne mäßig komplexe OR-Prozedur“ zugeordnet.

Die Vergütung der Behandlungsfälle über die DRG 802C allein ist nicht sachgerecht. Daher werden die zusätzlichen Kosten über ein Zusatzentgelt vergütet. Die OPS-Kodes 5-059.c7 und 5-059.d7 lösen das unbewertete Zusatzentgelt ZE2022-187¹ aus (50).

Die stationäre Vergütung für die Implantation eines Neurostimulators zur Behandlung mit der HGNS setzt sich dementsprechend aus drei Komponenten zusammen.

- DRG-Erlös: ca. 5.976 €²

Die Kodierung des Diagnose-Kodes G47.31 für die OSA in Kombination mit dem OPS-Kode für die Implantation/den Wechsel des Neurostimulators 5-059.c7 bzw. den Wechsel des Neurostimulators ohne Elektrodenwechsel 5-059.d7 und ggf. ergänzender Kodes (z.B. für die Elektrodenimplantation, die Implantation eines interkostalen Drucksensors zur Atmungssteuerung der Stimulation und/oder die Verwendung MRT-fähigen Materials) führt in 2022 in die DRG 802C.

- Unbewertetes Zusatzentgelt ZE2022-187 „Neurostimulatoren zur Hypoglossusnerv-Stimulation“

Für die Implantation von Neurostimulatoren zur Hypoglossusnerv-Stimulation kann das unbewertete Zusatzentgelt ZE2022-187 vom Krankenhaus mit den Kostenträgern verhandelt werden. Die Mehrkosten der Therapie werden so zusätzlich zum DRG-Erlös vergütet.

- Pflegeerlös

Der Pflegeerlös wird seit 2019 getrennt von der DRG abgerechnet und berechnet sich aus der Fall-individuellen Verweildauer, der Pflegeerlös Bewertungsrelation pro Tag in der DRG 802C und dem Krankenhaus-individuellen Pflegeentgeltwert.

¹ Unbewertete Zusatzentgelte werden im Fallpauschalen-Katalog ohne Abrechnungsbeträge ausgewiesen. Das bedeutet, dass die Höhe des Zusatzentgelts von den Vertragspartnern vor Ort verhandelt werden muss.

² Der Betrag basiert auf den Daten im Fallpauschalen-Katalog 2022 und dem vom InEK berechneten Bundesbasisfallwert (BBFW) 2022 in Höhe von 3.833,07 €. Gemäß der ab dem 1. Januar 2021 geltenden Fassung des § 10 KHEntgG wird der BBFW bis zum 31. März eines jeden Jahres veröffentlicht. Bei einer Verweildauer außerhalb der Grenzverweildauern der DRG 802C (4 bzw. 24 Tage) sind Ab- bzw. Zuschläge zu beachten.

Daraus resultiert ein Gesamterlös für die Implantation des Neurostimulators zur Behandlung der OSA mit der HGNS von ca. 5.976 €² plus dem krankenhausesindividuell zu verhandelnden Zusatzentgelt (ZE2022-187) plus dem Fall- und Krankenhaus-spezifischen Pflegeerlös.

Der Großteil der stationären Behandlungskosten wird durch die Sachkosten für das Neurostimulationssystem verursacht. Dies beinhaltet sämtliche Komponenten des Systems, das als komplettes Set im Rahmen des stationären Aufenthaltes für die Implantation zur Anwendung kommt. Somit hängt die konkrete Vergütung vor Ort wesentlich von dem für das unbewertete Zusatzentgelt verhandelten Betrag ab.

Die von den einzelnen Krankenhäusern verhandelten Beträge sind nicht in zusammengefasster Form öffentlich verfügbar, sondern häufig nur in den einzelnen Krankenhäusern vor Ort bekannt. Daher sei hier beispielhaft auf die Uniklinik RWTH Aachen verwiesen, die – in Abhängigkeit von der jeweiligen Technologie – für 2022 Beträge zwischen 21.800 € und 28.000 € angibt (70), welche auf den gesamten, mit der Behandlung verbundenen Mehrkosten zusätzlich zum DRG-Erlös basieren.

Ergänzend sei auf eine Kosten-Effektivitäts-Analyse für das deutsche Gesundheitswesen verwiesen, welche die Kosten im Jahr 2016 für die Erstimplantation (Operation und Implantat) eines Neurostimulators zur HGNS inklusive einer Nachuntersuchung mit 26.184 € ± 30% beziffert (71).

8 Systematische Literaturrecherche und -auswahl

8.1 Fragestellung

Die Fragestellung für die systematische Literaturrecherche und -auswertung wird zur besseren Übersichtlichkeit aufgeteilt in eine Frage zur Wirksamkeit (Nutzen) und eine Frage zur Sicherheit der Methode.

A) Fragestellung Wirksamkeit:

Welcher Grad der Wirksamkeit wird auf welchem Evidenzniveau für die Stimulation des N. hypoglossus (Hypoglossusnerv-Stimulation, HGNS) mit einem implantierbaren Neurostimulationssystem bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer OSA im Hinblick auf die nachfolgend aufgelisteten Parameter nachgewiesen und wie unterscheidet sich die Wirksamkeit gegenüber der Kontrollgruppe (falls vorhanden)?

Parameter zur Bewertung der Wirksamkeit:

- Tagesschläfrigkeit (z.B. ESS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (z.B. FOSQ)
- Kardiovaskuläre Ereignisse
- Mortalität
- Adhärenz (z.B. durchschnittliche Dauer der nächtlichen Nutzung)
- Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)
- Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)
- Schlafarchitektur

Wenn eine Kontrollgruppe vorhanden ist, wird ausschließlich der Vergleich zu keiner oder herkömmlicher (bestmöglicher) konservativer Behandlung (Nicht-CPAP-Verfahren) einbezogen. Das bedeutet, dass die HGNS nicht mit dem Goldstandard, der Überdruckbeatmung (CPAP-Therapie), verglichen wird. Diese Festlegung wurde getroffen, weil die HGNS nur bei Unverträglichkeit bzw. Unwirksamkeit der Überdruckbeatmung angewendet wird (s. Abschnitt 6.5.4.1). Ein Vergleich mit der Überdruckbeatmung würde demnach nicht die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland, in der beide Methoden gestaffelt angewendet werden, widerspiegeln. Ebenfalls untypisch wäre es, für die Vergleichsgruppe eine strikte „Nicht-Behandlung“ zu fordern, da die relevanten Patienten schwer beeinträchtigt sind und daher üblicherweise einen völligen Therapieverzicht (zumindest über längere Zeit) nicht akzeptieren.

B) Fragestellung Sicherheit:

Welcher Grad der Sicherheit der Stimulation des N. hypoglossus mit einem implantierbaren Neurostimulationssystem bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer OSA wird anhand der berichteten unerwünschten Ereignisse auf welchem Evidenzniveau nachgewiesen?

8.2 Einschlusskriterien für die Literatursuche

Die Einschlusskriterien für den systematischen Literaturreview wurden anhand der sogenannten „PICOS“-Kriterien definiert. Das Akronym „PICOS“ steht für die Begriffe Population (Patienten), Intervention (untersuchte Methode), Control (Vergleichsintervention), Outcomes (Ergebnisparameter) und Study (Studientyp). Das PICOS Schema ist ein Instrument der evidenzbasierten Medizin. Es dient zur Übersetzung klinisch relevanter Fragestellungen in eine Strategie für die systematische Literatursuche und anschließende Auswahl von Publikationen zur Beantwortung der Fragestellung. In der Tabelle 8-1 sind die dem vorliegenden systematischen Literatursuche und -auswahl zugrundeliegenden Kriterien aufgelistet.

8.3 Literaturrecherche

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine systematische Literaturrecherche in zwei unterschiedlichen Literaturdatenbanken durchgeführt:

- Medline via PubMed (zuletzt aktualisiert am 19.09.2021)
- The Cochrane Library³ (zuletzt aktualisiert am 19.09.2021).

Für beide Datenbanken wurden eigens Suchalgorithmen auf Basis der PICOS Kriterien erstellt. Die Dokumentation der Suche und die Suchalgorithmen sind im Anhang aufgeführt.

Die systematische Literaturrecherche ergab insgesamt 812 Quellen. Von der Firma Nyxoah S.A. wurden zusätzlich sechs Publikationen zur Verfügung gestellt.

Insgesamt gingen demnach 818 Literaturquellen in den Auswahlprozess ein.

³ The Cochrane Library databases collection – Cochrane Central Register of Controlled Trials

Tabelle 8-1: PICOS Kriterien für die systematische Literatursuche und -auswahl

Population	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer OSA bei Unverträglichkeit bzw. Unwirksamkeit oder Non-Adhärenz von nächtlicher Überdruckbeatmung. (Anmerkung: Studien in spezifischen Sub-Populationen, die nicht der typischen Versorgungssituation in Deutschland entsprechen, wurden nicht einbezogen (z.B. Kriegsveteranen, Patienten mit Down-Syndrom).
Intervention	Stimulation des Nervus hypoglossus mit einem implantierbaren Neurostimulationssystem.
Control	Keine oder herkömmliche (bestmögliche) konservative Behandlung (keine Stimulation des Nervus hypoglossus und keine Überdruckbeatmung und keine anderweitige chirurgische OSA Behandlung) – sofern eine Kontrollgruppe vorhanden ist.
Outcomes	
Wirksamkeit	Verbesserung der OSA per Tagesschläfrigkeit (z.B. ESS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (z.B. FOSQ), kardiovaskuläre Ereignisse, Mortalität, Adhärenz, AHI, Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI), Schlafarchitektur.
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse: schwerwiegende und nicht schwerwiegende Ereignisse mit bzw. ohne Verbindung zum Implantat, zur Implantationsprozedur oder zur Stimulation.
Studientyp	
Wirksamkeit	Metaanalysen, randomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte kontrollierte Studien, Kohortenstudien, Fallserien mit mind. 20 Studienteilnehmern, prospektive und retrospektive Registerstudien.
Sicherheit	Metaanalysen, randomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte kontrollierte Studien, Kohortenstudien, Fallserien mit mind. 20 Studienteilnehmern, prospektive und retrospektive Registerstudien.

8.4 Literatúrauswahl

Insgesamt wurden 818 Quellen in die Literatúrauswahl gemäß PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) Prinzip (72) einbezogen. Zunächst wurden drei Filterkriterien angewendet:

- Publikationsjahr 2011 oder jünger
Die erste Zulassungsstudie für eines der kommerziellen Stimulationssysteme wurde in 2011 veröffentlicht.
- Sprache: Deutsch oder Englisch
- Volltext verfügbar

Um die inhaltlichen Aspekte der jeweiligen Studie umfassend nachvollziehen zu können, wurden ausschließlich Volltext Publikationen in die Auswahl einbezogen.

Nach Anwendung der genannten Filterkriterien sind noch 473 Quellen in der Literaturlauswahl verblieben.

Im nächsten Schritt wurden diese auf Duplikate hin untersucht. Nach Ausschluss von 30 Duplikaten wurden die verbleibenden 443 Quellen dem weiteren Auswahlprozess unterzogen. Dabei wurden im ersten Schritt Quellen zu anderen Themen (z.B. Innervation von Muskeln der oberen Atemwege) und anderen Behandlungsmethoden (z.B. transkutane Stimulation des N. hypoglossus) ausgeschlossen. Weiterhin wurden Quellen aus bestimmten Gründen nicht mit in die Auswertung einbezogen. Dazu zählen insbesondere die Gründe i) Hintergrundliteratur (z.B. Reviews), ii) unpassende Fragestellung (z.B. kontralaterale Zungenmuskelaktivierung bei der HGNS) oder iii) unzureichende Studienmethodik (z.B. Fallbericht). Die Details zum Auswahlprozess finden sich in Abbildung 8-1.

Im Ergebnis erfüllen 33 Quellen die Einschlusskriterien (s. Abschnitt 8.2) und wurden entsprechend ausgewertet.

Die vom Hersteller zur Verfügung gestellten sechs Publikationen waren entweder Duplikate (n = 4) oder erfüllten nicht die Einschlusskriterien (n = 2).

Die Literaturlauswahl wurde von den Autoren (Dr. med. Susanne Habetha MPH und Sven Sauer mann) unabhängig voneinander durchgeführt. Es wurden keine automatisierten Unterstützungssysteme angewendet. Bei abweichender Beurteilung erfolgte eine Diskussion mit Lösung entweder im Konsens oder durch Hinzuziehen einer dritten Person.

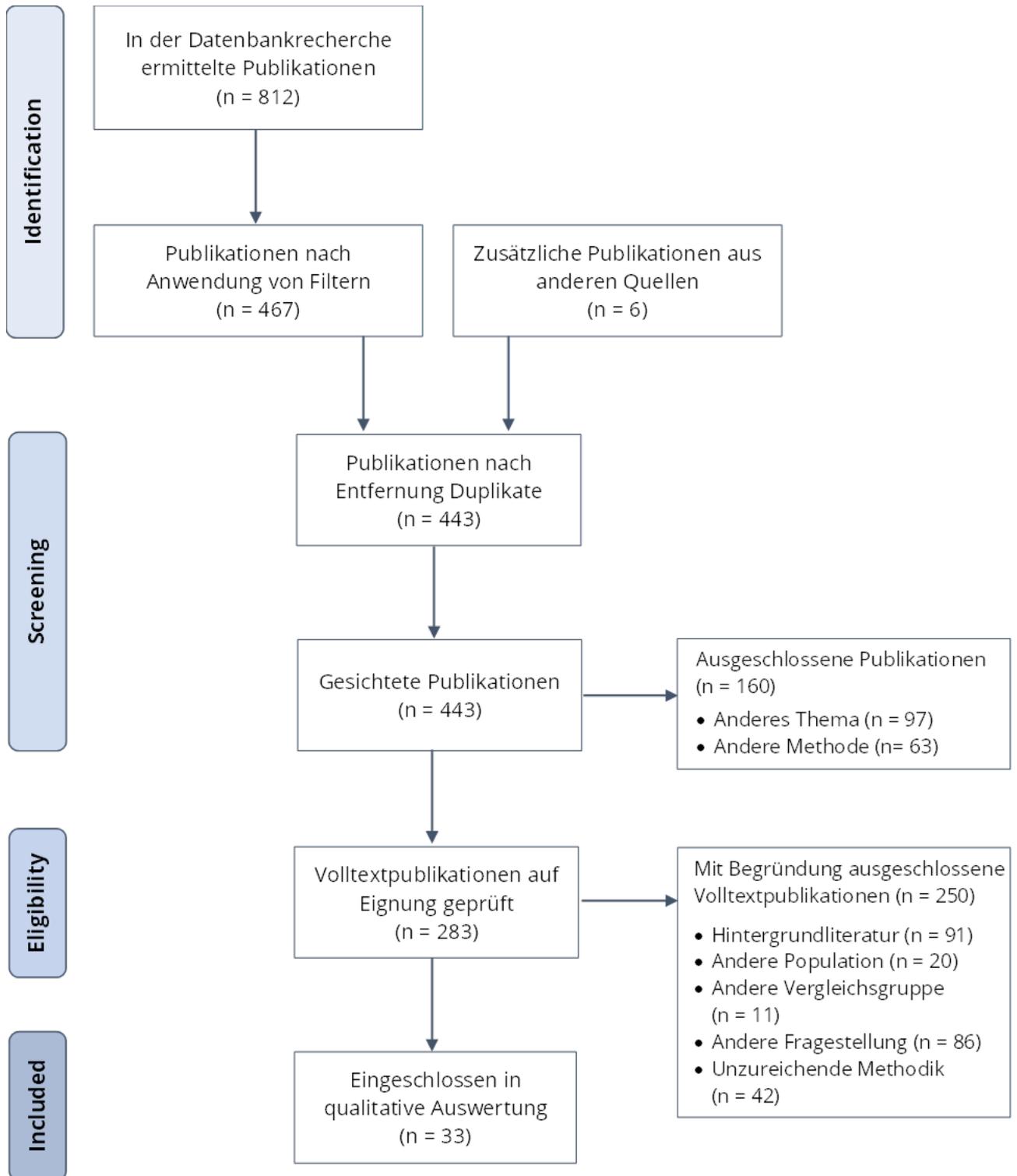
8.5 Ergänzende Recherche

In Ergänzung zur systematischen Literaturrecherche in den Literaturdatenbanken Medline und The Cochrane Library wurden evidenzbasierte Expertenbewertungen und Leitlinien gezielt auf folgenden Internetseiten gesucht:

- AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (<http://www.awmf.org/>) (23.09.2021)
- NIHR Health Technology Assessment Programme (<https://www.nihr.ac.uk/>) (23.09.2021)
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://www.nice.org.uk/>) (23.09.2021).

Hierbei wurden insgesamt fünf (5) für die betrachtete Indikation relevante Dokumente identifiziert und in die Erstellung des vorliegenden Dokuments einbezogen.

Abbildung 8-1: PRISMA Ablaufdiagramm der Literatursuche



9 Systematische Literaturlauswertung

Ziel dieses Abschnitts ist es die systematische Auswertung der Publikationen, die im Rahmen der systematischen Literaturlausuche ermittelt wurden, darzustellen. Zur Beantwortung der Fragestellung wurden insgesamt 33 Publikationen identifiziert (s. Abschnitt 8.4). Zunächst werden die den ausgewerteten Publikationen jeweils zugrundeliegenden Studien anhand ihrer Methodik hinsichtlich des Evidenzniveaus eingeordnet, um die Aussagekraft der Ergebnisse besser beurteilen zu können. Nachfolgend werden die Ergebnisse der 33 ausgewerteten Publikationen zu den in der Fragestellung definierten Endpunkten zusammenfassend dargestellt.

Die Tabelle 9-1 gibt einen Überblick über die ausgewerteten Publikationen und deren relevante Merkmale. Zusätzlich zur Darstellung in diesem Abschnitt findet sich eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Publikationen im Anhang.

Für die systematische Literaturlauswertung wurden die Daten von einer Person (Dr. med. Susanne Habetha MPH) extrahiert und von einer weiteren Person (Sven Sauer mann) unabhängig davon auf Vollständigkeit und Korrektheit überprüft.

9.1 Bewertung der Studienqualität

Die Aussagekraft von klinischen Studien wird überwiegend durch die gewählte Studienmethodik inklusive der Anzahl der Studienteilnehmer bestimmt. Die standardisierte Einteilung von Studien erfolgt auf Basis von Evidenzstufen anhand bestimmter methodischer Merkmale.

9.1.1 Basis der Bewertung

Die Einteilung der Evidenz folgt einem einheitlichen Schema in fünf Stufen, das – je nach verwendeter Quelle – im Detail Unterschiede aufweisen kann. Eine verbreitete Einteilung der Evidenzstufen stellt das Oxford Centre for Evidence-based Medicine zur Verfügung (73). Hiermit erfolgt eine Differenzierung der Evidenz auf insgesamt zehn Ebenen (1a-c, 2a-c, 3a und b, 4, 5), die abhängig von der Art des Untersuchungsgegenstands (z.B. Therapie, Diagnostik) definiert sind. Für die Nutzenbewertung von Methoden zur Prüfung der Leistungserbringung zulasten der GKV legt der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß seiner Verfahrensordnung eine etwas weniger stark differenzierte Einteilung von sieben Evidenzstufen (Ia und b, IIa und b, III, IV, V) zugrunde (74). Die grundsätzlichen Qualitätsanforderungen an die Evidenz der einzelnen Stufen sind in beiden Einteilungen vergleichbar. Gemäß der Zielsetzung dieser systematischen Auswertung im Kontext der Leistungserbringung im deutschen Gesundheitswesen (s. Abschnitt 3) bezieht sich die nachfolgende Bewertung der ausgewerteten Studien auf die Evidenzstufen gemäß der Verfahrensordnung des G-BA.

Tabelle 9-1: Überblick über die ausgewerteten Publikationen und relevante Merkmale.

Studien-Cluster	Anzahl Publikationen (Jahre)	Anzahl Teilnehmer (initial) / Länder (soweit angegeben)	Max. Beobachtungszeitraum	Studiendesign
Verschiedene einzelne Studien	Publikationen: 11 (2011 – 2021)	475 / Australien, Deutschland, Niederlande, Frankreich, USA, Belgien	12 Monate (2), < 12 Monate (9)	RCT (1; n = 86), prospektive einarmige Studie (6), retrospektive Studie (3), Fallserie (1)
STAR-Studie (Stimulation Therapy for Apnea Reduction)	Publikationen: 7 (2014 – 2018)	126 / USA, Deutschland, Frankreich, Niederlande, Belgien	60 Monate	Prospektive einarmige Studie (6); RCT (1; n=46)
GPM-Studie (German Post-Market Studie)	Publikationen: 6 (2017 – 2020)	60 / Deutschland	36 Monate	Prospektive einarmige Studie
Metaanalysen	Publikationen: 3 (2015 – 2020)	6 Studien mit 200 Patienten; 12 Studien mit 381 Patienten; 9 Studien mit 350 Patienten; teilweise überlappende Studienpopulationen	12 Monate	Systematische qualitative und quantitative Auswertung nicht vergleichender Studien
ADHERE-Register (Adherence and Outcome of Upper Airway Stimulation (UAS) for OSA International Registry)	Publikationen: 4 (2018 – 2021)	Stand 9/2020: > 2000 Patienten ins Register eingeschlossen; 966 Pat. mit 12-Monats-Follow-up; 717 Pat. in aktueller Studie ausgewertet / USA, Deutschland	12 Monate	Retrospektive und prospektive Registerstudie (3); nicht-randomisierte Parallelgruppenstudie (1; n=350)
MAUDE ⁴ Datenbank (Manufacturer and User Facility Device Experience database)	Publikationen: 2 (2020, 2021)	Insgesamt 312 Berichte zu 330 unerwünschten Ereignissen / USA	05/2014 bis 09/2019 und 01/2000 bis 05/2020	Retrospektive Datenanalyse

9.1.2 Bewertung der Studien

Die systematisch ausgewerteten 33 Publikationen beruhen auf mehreren Studien unterschiedlicher Evidenzstufen. In Zusammenschau der Bewertungskriterien ordnen die Autoren die ausgewertete Evidenz für die HGNS den Evidenzstufen Ib, IIb und IV gemäß der Einteilung des G-BA zu (s. Tabelle 9-2). Die drei Metaanalysen von nicht

⁴ „Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) database“ Datenbank der FDA zur Meldung von Nebenwirkungen mit Bezug zu Medizinprodukten

vergleichenden Studien und die zwei retrospektiven Datenanalysen von unerwünschten Ereignissen gehören nach Ansicht der Autoren am ehesten der Stufe IV an, wobei diese Art der Studien in dem vorgegebenen Schema nicht explizit erwähnt ist.

Tabelle 9-2: Zuordnung der ausgewerteten Publikationen zu den Evidenzstufen gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (74).

Evidenzstufe	Definition	Publikationen
Ia	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b	Keine
Ib	Randomisierte klinische Studien	n = 2 (35,75)
IIa	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe II b	Keine
IIb	Prospektive vergleichende Kohortenstudien	n = 1 (76)
III	Retrospektive vergleichende Studien	Keine
IV	Fallserien und andere nicht vergleichende Studien	n = 25 einarmige Kohortenstudien/Registerstudien/Fallserien (19,41,42,44,47,58,77-95) n = 3 systematische Übersichtsarbeiten (96-98) n = 2 retrospektive Datenbankanalysen (60,99)
V	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Expertinnen und Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen	Keine (bereits in der Literaturrecherche ausgeschlossen)

Die höchste in den ausgewerteten Publikationen erreichte Evidenzstufe entspricht der Stufe Ib des G-BA, da zwei „randomisierte klinische Studien“ vorliegen, in denen unabhängig voneinander die Wirksamkeit und Sicherheit der Methode untersucht wurde (35,75). Der Einteilung der Evidenzstufen des G-BA entsprechend (s. Tabelle 9-2) haben einzelne randomisierte kontrollierte Studie (RCTs) die zweithöchste Qualität nach systematischen Übersichtsarbeiten von RCTs, so dass die Ergebnisse der zwei ausgewerteten RCTs einen entsprechend hohen Stellenwert für die Beurteilung der Hypoglossusnerv-Stimulation haben.

Die beiden randomisierten Studien stammen aus dem Jahr 2014 (75) bzw. 2021 (35) und unterscheiden sich hinsichtlich einiger Details der Methodik. In der Studie von Woodson et al. (75) wurden die Patienten in zwei parallele Gruppen mit und ohne Stimulation randomisiert und die Ergebnisse nach der Dauer von einer Woche gemessen. Die Studie von Heiser et al. (35) ist eine Cross-over Studie, was bedeutet, dass die Patienten gemäß einem vordefinierten Ablauf von der Interventionsgruppe zur Kontrollgruppe bzw. umgekehrt wechseln, am Ende der Studie also alle Studienteilnehmer die Therapie erhalten haben. Hierdurch sind Vergleiche zwischen den Gruppen und innerhalb der jeweiligen Gruppe möglich. Der RCT von Heiser et al. (35) adressiert einige methodische Limitation des RCT von Woodson et al. (75), um die Qualität der Studie und damit deren Aussagekraft entsprechend zu erhöhen. Während in dem RCT von Woodson et al. (75) ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, die als „Responder“ definiert wurden – also mit der HGNS erfolgreich behandelt werden konnten – wurden in dem RCT von Heiser et al. die behandelten Patienten unabhängig vom Ansprechen auf die Therapie eingeschlossen und ausgewertet (35).

Weitere Vorteile der Studie von Heiser et al. sind eine niedrige Abbrecherquote, statistische Stärken wie z.B. eine gesteigerte Teststärke (Power) sowie die bestmögliche Verblindung von Patienten und Behandlern/Auswertern (35). Tatsächlich war die Verblindung trotz Anwendung einer therapeutisch nicht wirksamen Placebostimulation in der Kontrollgruppe nur eingeschränkt möglich, da die Teilnehmer in 92% und die Ärzte in 90% der Fälle ihre Gruppenzuordnung in einer Befragung korrekt einschätzten (35). Diese Beobachtung kann als eine generelle Limitation der Möglichkeiten einer Verblindung im Zusammenhang mit der Anwendung der HGNS angesehen werden. Je nach verwendetem Stimulationssystem ist es für die Patienten, z.B. durch Ausbleiben von bestimmten Bewegungen der Zunge, leicht wahrnehmbar, wenn keine therapeutische Stimulation durchgeführt wird.

Als primäre Endpunkte wurden im RCT von Heiser et al. einerseits der AHI und andererseits die Tagesschläfrigkeit gemessen (35). Mit der Tagesschläfrigkeit liegt ein methodisch entsprechend starkes Ergebnis für einen patientenrelevanten Endpunkt und gleichzeitig das Leitsymptom der OSA vor. Aufgrund von Bedenken seitens der Ethikkommission durfte die Phase der Placebostimulation nicht länger als eine Woche andauern (35). Dementsprechend war die Untersuchung langfristiger Auswirkungen der OSA wie die Mortalität und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse in dieser kurzen Studiendauer nicht möglich (35).

Eine nicht-randomisierte, vergleichende Studie wurde von Mehra et al. mit insgesamt 350 Teilnehmern in zwei parallelen Gruppen mit und ohne Behandlung mit der HGNS über einen Zeitraum von im Mittel ca. einem Jahr durchgeführt (76). Die Behandlungsgruppe ist bei dieser Studie Teil eines internationalen Registers (ADHERE-Register, s.u.).

Die ausgewertete Evidenz beruht zum Großteil auf nicht vergleichenden prospektiven Studien, aus denen 25 Publikationen hervorgehen. Diese weisen ein einarmiges

Studiendesign auf, bei dem die Ergebnisparameter unter Behandlung mit der HGNS zu verschiedenen Zeitpunkten mit den Ausgangswerten vor der Behandlung verglichen werden. Das Studiendesign einer prospektiven einarmigen interventionellen Studie ist häufig in der frühen Phase der klinischen Anwendung einer Methode zu beobachten. Da diese Studien ohne Kontrollgruppe durchgeführt werden, ist ihre Aussagekraft für den Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen Behandlung und Ergebnissen aus methodischer Sicht begrenzt.

Die Durchführung einer Studie an mehreren Behandlungszentren (multizentrisch) erhöht die Generalisierbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse (100). Die überwiegende Mehrzahl der ausgewerteten einarmigen prospektiven Studien wurde multizentrisch durchgeführt, wobei die Studienzentren meist auch in unterschiedlichen Ländern lagen, so dass für diese Studien eine erhöhte Studienqualität im Sinne einer stärkeren Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse resultiert.

Zusätzlich liegen bereits für zwei unterschiedliche Studienpopulationen Langzeitergebnisse aus Deutschland sowie den USA vor. Die Beobachtungszeit beträgt in der deutschen Post-Market Studie („German Post-Market Study“, GPM-Studie) bis zu 36 Monate, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Ergebnismessung nach 24 und 36 Monaten freiwillig erfolgte und daher Patienten mit ungenügender Wirkung bzw. Nutzung der HGNS im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation unterrepräsentiert sind (80). In der internationalen STAR-Studie (Stimulation Therapy for Apnea Reduction) fand die Ergebnismessung zum Zeitpunkt 60 Monate nach Implantation des Neurostimulators auf freiwilliger Basis statt mit Datenerhebung bei 71 von anfänglich 126 Studienteilnehmern. Mögliche Verzerrungen der Ergebnisse aufgrund der reduzierten Teilnehmerzahl nach 60 Monaten wurden durch verschiedene Sensitivitätsanalysen, inklusive „best case“ und „worst case“ Szenarien, zur Überprüfung der Ergebnissicherheit ausgeschlossen (58).

Mit den drei ausgewerteten Metaanalysen stehen zusammenfassende quantitative Auswertungen unterschiedlicher einarmiger Studien zur Verfügung, die auch eine Aussage zur Homo- bzw. Heterogenität der Daten ermöglichen. Da die Studienpopulationen teilweise überlappend in mehreren Metaanalysen ausgewertet wurden, können die Ergebnisse der Metaanalysen nicht komplett voneinander unabhängig gewertet werden.

Hervorzuheben ist, dass bereits Registerdaten aus zahlreichen internationalen Behandlungszentren, d.h. Daten aus der klinischen Anwendungsroutine der HGNS – unter anderem auch in Deutschland – im ADHERE-Register (Adherence and Outcome of Upper Airway Stimulation (UAS) for OSA International Registry, ADHERE) in nennenswertem Umfang gesammelt und ausgewertet wurden. Während auf der einen Seite grundsätzliche Einschränkungen von sogenannten „Real World Daten“ (RWD) bezüglich der Datenqualität zu berücksichtigen sind, bilden sie auf der anderen Seite die Basis, um zu beurteilen, ob die unter Studienbedingungen erzielten Ergebnisse auch in der Routineversorgung erreicht werden können. Aufgrund der Konsistenz der Registerdaten

mit den Ergebnissen der klinischen Studien bei vergleichbaren Einschlusskriterien sind die ausgewerteten Registerstudien, insbesondere der Vergleich von Registerpatienten mit Patienten ohne HGNS (76), als eine aussagekräftige Ergänzung der Evidenz für die HGNS anzusehen.

Darüber hinaus geben zwei Auswertungen der „Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) database“, einer Datenbank der FDA zur Meldung von Nebenwirkungen mit Bezug zu Medizinprodukten (60,99) einen mehrjährigen Überblick über das Spektrum von möglichen unerwünschten Ereignissen (adverse events) in Verbindung mit der HGNS.

In Zusammenschau der insgesamt 33 ausgewerteten Publikationen, davon 25 prospektive und drei retrospektive klinische Studien mit mehr als 1.300 Teilnehmern und nach vergleichbaren Kriterien ausgewählten Patienten inklusive zwei RCTs mit 46 bzw. 86 Teilnehmern und einer Parallelgruppenstudie liegt nicht nur umfangreiche Evidenz, sondern auch eine hohe Evidenzstufe zur Beantwortung der Fragestellung vor.

9.2 Darstellung der Studienergebnisse

Die 33 systematisch ausgewerteten Publikationen zeigen nach Art und Ausmaß insgesamt vergleichbare Ergebnisse. Da es nicht zielführend erscheint, in diesem Abschnitt alle Publikationen in der gleichen Ausführlichkeit darzustellen, wurde ein Schwerpunkt auf die qualitativ hochwertigeren und aussagekräftigeren Publikationen gelegt, von denen am ehesten anzunehmen ist, dass sie im Rahmen einer Nutzenbewertung im deutschen Gesundheitswesen von den zuständigen Institutionen zur Bewertung herangezogen werden würden. Daher werden insbesondere die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studien von Heier et al. (35) und Woodson et al. (75), der nicht-randomisierten vergleichenden Studie von Mehra et al. sowie die Langzeitdaten aus der deutschen Post-Market Studie (GPM-Studie) (80) und der STAR-Studie (58) dargestellt. Ergänzend werden die Registerdaten in die Darstellung einbezogen, da sie Informationen zur Anwendung der HGNS im klinischen Alltag liefern können.

Die ausgewerteten Publikationen beziehen sich teilweise auf dieselbe Studienpopulation im Zeitverlauf. Da zur Behandlung einer chronischen Erkrankung die Beurteilung im Langzeitverlauf besonders relevant ist und um nicht unnötig Ergebnisse mehrfach zu berichten, werden in diesen Fällen vor allem die jeweils jüngsten Studien mit dem längsten Zeitverlauf betrachtet, da diese aufgrund der längeren Dauer die größte Aussagekraft erwarten lassen.

Soweit nicht anders angegeben, werden in diesem Abschnitt nur statistisch signifikante Unterschiede und Veränderungen beschrieben und als Mittelwert mit Standardabweichung bzw. 95%-Konfidenzintervall (KI) und dem Signifikanzwert (p) dargestellt.

Weitergehende Informationen zu den einzelnen Studien können der umfassenden tabellarischen Zusammenfassung der 33 ausgewerteten Publikationen im Anhang entnommen werden.

9.2.1 Parameter zur Bewertung der Wirksamkeit

Die in der Fragestellung definierten Endpunkte zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung der OSA mit der HGNS (s. Abschnitt 418.1) werden in den nachfolgenden Abschnitten separat dargestellt. Ergänzend wird zu jedem Endpunkt und dessen Bedeutung einleitend eine Erläuterung gegeben.

9.2.1.1 Wirksamkeit auf die Tagesschläfrigkeit

Die abnorme Müdigkeit der Patienten mit OSA infolge des massiv gestörten Schlafes wird als Tagesschläfrigkeit bezeichnet. Die Tagesschläfrigkeit ist nicht nur häufigstes und wichtigstes Symptom der OSA (6), sondern dient auch als patientenrelevanter Endpunkt (Patient Reported Outcomes, PROs) zur Beurteilung des therapeutischen Nutzens bei der Behandlung der OSA (101). Für die Messung der Tagesschläfrigkeit hat sich der validierte Fragebogen der Epworth Sleepiness Scale (ESS) etabliert (102). Die ESS liefert als Ergebnis einen Punktwert zwischen null und 24, wobei Werte bis zu zehn (10,0) als normale subjektive Schläfrigkeit gelten (103) und diese bei der OSA typischerweise darüber liegen. Als minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimum Clinically Important Difference, MCID) auf der ESS kann eine Reduktion um einen Wert zwischen zwei und drei Punkten (104) bzw. um zwei Punkte (105) angesehen werden.

Zu dem patientenrelevanten Parameter der Tagesschläfrigkeit finden sich Ergebnisse in 29 der 33 ausgewerteten Publikationen. Alle Ergebnisse unter Behandlung mit der HGNS weisen Werte im Normbereich der ESS zwischen $5,3 \pm 4,6$ (80) und (19), $8,3 \pm 4,4$ Punkten (90) auf.

Das Ausmaß der Verbesserung der Tagesschläfrigkeit für die Behandlungs- versus Kontrollgruppe war in den beiden randomisierten Studien höchst signifikant mit 4,5 (KI: 7,5; 1,4) Punkten ($p=0,005$) (75) bzw. 3,3 (KI: 4,4; 2,2) Punkten ($p<0,001$) (35). Woodson et al. weisen darauf hin, dass die HGNS sowohl zu signifikanten als auch zu klinisch relevanten Verbesserungen der Tagesschläfrigkeit führte (75).

In der randomisierten Studie von Heiser et al. lag der Ausgangswert für die Tagesschläfrigkeit unter Behandlung mit der HGNS bei $7,0 \pm 4,4$ Punkten und damit im Normbereich (35). Der Unterschied in der Veränderung je Gruppe nach einer Woche Placebostimulation zeigte eine große Effektstärke (Cohen d von 1,07) sowie eine Überlegenheit (Schwellenwert: 2 Punkte) der therapeutischen Stimulation über die Placebostimulation bei einer hoch signifikanten Differenz von 4,6 (KI: 3,1; 6,1) Punkten ($p=0,001$) zwischen den Gruppen (35). Im Gesamtvergleich der Werte aller 86 Patienten mit Behandlung versus Placebostimulation zeigte sich eine höchst signifikante Zunahme

der Tagesschläfrigkeit um 3,5 (KI: 2,6; 4,4) Punkte ($p < 0,001$) bei Placebostimulation (35). Nach dem Cross-over der Studienteilnehmer in die Behandlungs- bzw. Placebogruppe war kein Überhangeffekt (Carryover) nachweisbar ($p = 0,23$) (35).

Im Langzeitverlauf der STAR-Studie bleibt die Tagesschläfrigkeit mit Werten von $7,0 \pm 4,0$, $7,0 \pm 5,0$, $7,3 \pm 4,9$ und $6,9 \pm 4,7$ Punkten nach 18, 36, 48 und 60 Monaten auf einem konstanten Niveau innerhalb des Normbereichs (44,58,82). Für die Werte nach 12 und 24 Monaten ergaben sich in einer zusätzlichen Analyse jeweils große Effektstärken (definiert als $> 0,8$) von 0,94 und 0,87 (83). Der Anteil von Patienten mit einem ESS-Wert im Normbereich stieg von 33% vor der Behandlung auf 78% nach 60 Monaten Anwendung der HGNS an (58). Auch in der GPM-Studie ließ die Verbesserung der Tagesschläfrigkeit keine signifikanten Änderungen im Verlauf bis 36 Monate bei Werten im Normbereich von $7,0 \pm 4,5$ (12 Monate), $5,3 \pm 4,6$ (24 Monate) und $6,0 \pm 3,2$ (36 Monate) erkennen (80). Die Ergebnisse in Studien mit bis zu sechs Monate Dauer liegen im Normbereich bei z.B. $5,77 \pm 3,35$ (88) (Minimum), 7,0 (81) und 8,0 (19), bzw. $8,3 \pm 4,4$ Punkte (90) (Maximum).

Die ausgewerteten Metaanalysen kalkulieren nach 12 Monaten Behandlung mit der HGNS eine höchst signifikante Verbesserung von 4,8 (KI: 4,2; 5,4) Punkten (96), 5,01 (KI: 4,18; 5,83) Punkten (98) bzw. 4,42 (KI: 5,39; 3,44) Punkten (97) (alle $p < 0,00001$).

Die Registerdaten zeigen für die Tagesschläfrigkeit mit einer höchst signifikanten Reduktion von anfänglich pathologisch erhöhten Werten auf $7,5 \pm 7,4$ Punkte nach vier Monaten ($p < 0,0001$) (92) und $7,2 \pm 4,8$ Punkte nach 12 Monaten ($p < 0,0001$) (94) in der klinischen Routine vergleichbare Effekte wie in den Studien. Im Vergleich zu Patienten, die keine Behandlung mit der HGNS erhielten, war die Tagesschläfrigkeit der behandelten Patienten im ADHERE-Register nach durchschnittlich 360 ± 171 Tagen hoch signifikant und klinisch relevant verbessert ($7,2 \pm 4,8$ vs. $12,8 \pm 5,2$ Punkte ($p < 0,001$)) (76).

9.2.1.2 Wirksamkeit auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt einen weiteren patientenrelevanten Endpunkt bei der Behandlung der OSA dar (101), der zur Bewertung des Nutzens einer Therapie herangezogen werden kann. Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen für die verschiedenen klinischen Bereiche spezifische Fragebogen zur Verfügung. In den ausgewerteten Publikationen wurde überwiegend der validierte Fragebogen „Functional Outcome of Sleep Questionnaire“ (FOSQ) eingesetzt, der sich als geeignet erwiesen hat, um die schlafbezogene Lebensqualität von Patienten mit OSA zu dokumentieren (106). Punktwerte unterhalb von 17,9, bei fünf bis 20 möglichen Punkten, zeigen eine abnormale schlafbezogene Lebensqualität an (107). Aus klinischer Sicht stellt das Ausmaß der Verbesserung ein relevantes Ergebnis in Bezug auf die Lebensqualität dar, wobei ein minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimum Clinically Important Difference, MCID) für den FOSQ nicht bestätigt ist (108). Kennedy et al. verweisen in ihrem Cochrane Review auf einen Anstieg um einen Punkt als mögliches Maß für die klinisch relevante Verbesserung im FOSQ (108).

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt finden sich in 21 der 33 ausgewerteten Publikationen. In der Zusammenschau der Studien zeigt sich eine mit der Dauer der Behandlung steigende Lebensqualität mit Werten zwischen $16,7 \pm 2,2$ (41) und $17,2 \pm 3,0$ Punkten (19) nach bis zu sechs Monaten, zwischen $17,0 \pm 2,4$ (47) und $17,5 \pm 3,0$ Punkten (79) nach 12 Monaten sowie $17,2 \pm 0,3$ (Standardfehler) (83) bis $18,0 \pm 2,2$ Punkten (58) nach mehr als 12 Monaten.

Der Anteil der Patienten mit einem Wert im Normbereich stieg im Langzeitverlauf von 15% vor der Behandlung auf 67% nach 60 Monaten an (58). Der Anstieg der Lebensqualität blieb in der STAR-Studie im Verlauf über einen Zeitraum von 60 Monaten in klinisch relevantem Ausmaß und statistisch signifikant erhalten (Zunahme nach 60 Monaten gemessen und in der logistischen Sensitivitätsanalyse: $3,2 \pm 0,3$ (KI: 2,6; 3,8) Punkte) (58). Für die nach 12 und 24 Monaten gemessene Verbesserung der Lebensqualität wurde zusätzlich eine große Effektstärke (definiert als $> 0,8$) von 0,91 und 1,00 im FOSQ Gesamtergebnis festgestellt, sowie moderate (definiert als $> 0,5$) und große Effektstärken für die einzelnen fünf Subskalen des Fragebogens (83).

In den beiden RCTs erreichte der Unterschied zwischen der behandelten und der nicht behandelten Gruppe in der subjektiven Beurteilung der Lebensqualität mit 2,1 (KI: 1,4; 2,8) Punkten ($p < 0,001$) (35) bzw. 2,9 (KI: 0,8; 5,0) Punkten ($p = 0,008$) (75) klinisch relevante und höchst bzw. hoch signifikante Werte innerhalb von einer Woche. Die Metaanalyse von Kompelli et al. stellt eine höchst signifikante Zunahme der Lebensqualität von 3,1 Punkten sowohl nach sechs (KI: 2,6; 3,8) als auch nach 12 Monaten (KI: 2,6; 3,7) fest (beide $p < 0,00001$) (96).

Im ADHERE-Register wurde die mittlere Lebensqualität nach durchschnittlich 360 ± 171 Tagen Behandlung mit der HGNS in der klinischen Routineversorgung mit $17,1 \pm 3,2$ Punkten dokumentiert und wurde damit im Vergleich zu einer Patientengruppe ohne HGNS mit $12,4 \pm 3,7$ Punkten (nach durchschnittlich 272 ± 278 Tagen) mit höchster Signifikanz höher bewertet ($p < 0,001$) (76).

9.2.1.3 Wirksamkeit auf kardiovaskuläre Ereignisse

Kardiovaskuläre Ereignisse wie der Herzinfarkt oder der Schlaganfall sind relevante Komorbiditäten der OSA und stellen ein zusätzliches Risiko im Rahmen der Erkrankung dar. Dementsprechend haben Sie eine direkte Relevanz für die Patienten und gelten als patientenrelevanter Endpunkt (101). Da kardiovaskuläre Ereignisse auf langfristigen, chronischen Erkrankungen beruhen und nur einen Teil der Patienten mit OSA betreffen, sind für deren Untersuchung Studien über mehrere Jahre mit großen Teilnehmerzahlen erforderlich.

In den ausgewerteten 33 Publikationen wurden keine Angaben zu kardiovaskulären Ereignissen gemacht, was sich mit dem Ergebnis anderer Literaturlauswertungen deckt (11).

Aktuell ergeben sich aus zwei Auswertung im Rahmen der STAR-Studie Hinweise, dass die HGNS einen Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse haben könnte: nach 12 bzw. 18 Monaten wurde eine Senkung des Blutdrucks im Zusammenhang mit der HGNS beobachtet (75) und die Herzfrequenzvariabilität verbesserte sich in allen Schlafphasen unter der Anwendung der HGNS (109).

Darüber hinaus zeigen Untersuchungen, dass das Auftreten der OSA gerade während des REM-Schlafes⁵ mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komorbiditäten verbunden ist (110). Im RCT von Heiser et al. besserte sich die OSA höchst signifikant durch die HGNS sowohl während des REM-Schlafes (Abnahme des AHI um -15,1 (KI: -19,7; -10,5) Ereignisse/Std.), als auch während des Non-REM-Schlafes⁵ (Abnahme des AHI um -15,7 (-18,5; -12,8) Ereignisse/Std.) (beide: $p < 0,001$) (35), was ebenfalls darauf hinweist, dass die HGNS die kardiovaskuläre Komorbidität reduzieren kann.

Methodisch hochwertige Ergebnisse zum Blutdruck und weiteren das Her-Kreislaufsystem betreffenden Parametern sind aus einer doppelt verblindeten randomisierten kontrollierten Cross-over Studie (CARDIOSA-12) mit therapeutischer versus Placebostimulation zu erwarten, die noch bis Ende 2021 Patienten rekrutiert (111).

9.2.1.4 Wirksamkeit auf die Mortalität

Die Mortalität gibt die Rate tödlicher Ereignisse innerhalb eines definierten Zeitraums für eine bestimmte Population, z.B. für einer Studienpopulation, wieder. Für die sogenannte Gesamtmortalität werden sämtliche tödlichen Ereignisse unabhängig von der Ursache gezählt. Die Gesamtmortalität (bzw. das Gesamtüberleben) gilt als patientenrelevanter Endpunkt im Zusammenhang mit der OSA (101). Die krankheitsspezifische Mortalität bezieht nur die tödlichen Ereignisse infolge einer bestimmten Erkrankung mit ein. Damit kann z.B. gemessen werden, welchen Einfluss die untersuchte Therapie auf die Anzahl der durch die behandelte Krankheit bedingten Todesfälle hat.

Die Untersuchung der Mortalität ist insbesondere bei langfristigen, chronischen Erkrankungen wie der OSA mit großen Herausforderungen verbunden, weil in der Regel große Populationen und sehr lange Beobachtungszeiträume erforderlich sind, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, was wiederum ein hohes Verzerrungspotenzial der Studie bedingt.

Die Mortalität wurde in keiner der 33 ausgewerteten Publikationen untersucht.

9.2.1.5 Therapieadhärenz

Die Therapieadhärenz (oder Therapietreue, bzw. veraltet als Compliance bezeichnet) ist Voraussetzung für eine wirkungsvolle Behandlung. Der Zusammenhang zwischen Adhärenz und Wirksamkeit ist besonders bei der Überdruckbeatmung, die als

⁵ REM: Rapid Eye Movement; der Schlaf wird grob in REM- und Non-REM-Phasen unterteilt, die während des gesunden Nachtschlafes abwechseln.

Goldstandard zur Behandlung der OSA gilt, ausgeprägt und bedingt entsprechende Einschränkungen der Therapie (24) (s. Abschnitt 6.4).

Bei der Behandlung mit der HGNS kann die Therapieadhärenz über die Dokumentation der nächtlichen Anwendung erfasst werden. Die Häufigkeit bzw. Dauer der nächtlichen Anwendung kann entweder als subjektive Angabe vom Patienten erhoben oder als objektive Nutzungsdaten aus den aktuell verfügbaren Stimulationsgeräten ausgelesen werden.

In 20 der 33 ausgewerteten Publikationen liegen Ergebnisse zur Adhärenz vor, die sich einerseits auf die Dauer der Anwendung pro Nacht und andererseits auf die Anzahl der Nächte mit Anwendung der HGNS beziehen. Insgesamt werden konkrete Anwendungszeiten von durchschnittlich $5,6 \pm 2,1$ (95) bis $7,0 \pm 1,9$ Stunden pro Nacht (91) nach 12 bzw. drei Monaten angegeben. In der Metaanalyse von Constantino et al. lag der Median der täglichen Nutzung bei 5,8 Stunden pro Nacht (98).

Insbesondere zur Beurteilung der Therapieadhärenz sind Langzeitdaten relevant, um zu erkennen, ob die Therapie so angewendet wird, dass eine dauerhafte Wirksamkeit erzielt werden kann. Im Verlauf der STAR-Studie gaben nach 12, 36 und 60 Monaten jeweils 86%, 81% und 80% der Patienten an, die HGNS täglich zu nutzen (58). In der GPM-Studie blieb die ausgelesene, objektive Nutzungsdauer der HGNS pro Woche ebenfalls auf konstant hohem Niveau mit $40,3 \pm 40,7$ Stunden nach 24 Monaten und $41,0 \pm 13,9$ Stunden nach 36 Monaten, wobei 89,5% der Patienten die HGNS nach 36 Monaten für mindestens 20 Stunden pro Woche nutzten (80). Darüber hinaus konnten Hofauer et al. keine Korrelation zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen und der Adhärenz zur HGNS feststellen (78).

Die im ADHERE-Register bei 382 Patienten von den Neurostimulatoren im Rahmen der Routineversorgung aufgezeichneten, objektiven Nutzungsdaten zeigen 12 Monate nach Implantation eine durchschnittliche Nutzungsdauer von $5,6 \pm 2,1$ Stunden pro Nacht (94). Zur Häufigkeit der Anwendung pro Woche wird nach sechs Monaten eine Nutzung von mehr als fünf Nächten pro Woche bei 91% der Patienten (19) und nach 12 Monaten eine mittlere Nutzung von $6,8 \pm 0,9$ Nächten pro Woche (78) angegeben.

9.2.1.6 Wirksamkeit auf den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)

Der AHI zeigt die mittlere Anzahl der Apnoe und Hypopnoe Ereignisse von jeweils mindestens 10 Sekunden Dauer bezogen auf eine Stunde Schlafzeit an (4). In den ausgewerteten Studien und der darüber hinaus von den Autoren gesichteten wissenschaftlichen Literatur bildet der AHI einen zentralen Messparameter zur Darstellung des Schweregrads der OSA. Die Diagnose einer OSA beginnt ab Werten von 5 Ereignisse/Std. (4). Die Verwendung des AHI zur Messung des Behandlungserfolgs ist laut Suurna et al. mit Herausforderungen verbunden (112). Gleichzeitig wird der AHI als derzeit bestes objektives Maß für die Wirksamkeit einer Behandlung der OSA angesehen (23) und

dient in der schlafmedizinischen Forschung als sogenanntes „Sher-Kriterium“ zur Messung des Therapieerfolgs (113):

- Reduktion des AHI um mind. 50% in Verbindung mit einem absoluten AHI unter 20 Ereignisse/Std.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das im Auftrag des G-BA Methodenbewertungen durchführt, betrachtet den AHI als nicht patientenrelevant und als nicht validierten Surrogatendpunkt, der nicht zur Bewertung des Nutzens geeignet ist (101).

Aufgrund der durchgehenden Erhebung des AHI als zentraler Endpunkt in therapeutischen Studien über Jahrzehnte hinweg und nicht zuletzt, da der AHI zur Einteilung der Schweregrade der OSA dient (s. Abschnitt 5.2), besitzt der AHI für die klinische Praxis eine relevante Aussagekraft zur Beurteilung eines therapeutischen Erfolgs bei der Behandlung der OSA und wird deshalb hier mit berichtet.

Angaben zum AHI finden sich in 30 der 33 ausgewerteten Publikationen, die alle eine signifikante Verbesserung des AHI unter der Behandlung mit der HGNS aufweisen. In den zwei randomisierten Studien verschlechterte sich der AHI unter Placebostimulation (35) bzw. Aussetzen der Stimulation (75). Die Differenz zwischen Behandlung und Placebostimulation bzw. Aussetzen der Behandlung war in beiden Studien höchst signifikant und betrug -15,5 (KI: -18,3; -12,8) Ereignisse/Std. ($p < 0,001$) (35) bzw. -16,9 (KI: -24,7; -9,0) Ereignisse/Std. ($p < 0,001$) (75). In der Studie von Heiser et al. wurden nach der ersten Woche 33 von 45 Patienten (73,7%) mit therapeutischer Stimulation als Responder eingestuft (definiert als $AHI \leq 15$ Ereignisse/Std.) und 13 von 44 Patienten (29,5%) mit Placebostimulation (35).

In der randomisierten Studie von Heiser et al. konnte die Verbesserung des AHI unabhängig von der Lage des Patienten (Rückenlage und andere Positionen) und über alle Schlafphasen hinweg (Non-REM- (N1, N2, N3) und REM-Schlafphasen⁶) nachgewiesen werden (35). Der Wechsel (Cross-over) der Studienteilnehmer in die Behandlungs- bzw. Placebogruppe war mit keinem Überhangeffekt (Carryover) verbunden ($p = 0,55$) (35).

In der GPM-Studie betrug der AHI nach 36 Monaten im Mittel $13,1 \pm 14,1$ Ereignisse/Std. und blieb damit unverändert im Vergleich zu den Messungen nach 12 und 24 Monaten ($p = 0,54$) bzw. signifikant verbessert im Vergleich zum Ausgangswert ($p < 0,05$) (80). Nach 60 Monaten lag der AHI in der STAR-Studie bei $12,4 \pm 16,3$ Ereignisse/Std. und damit auf demselben signifikant verbesserten Niveau wie nach 12 Monaten ($15,3 \pm 16,1$ Ereignisse/Std.) und 36 Monaten ($11,5 \pm 14,0$ Ereignisse/Std.) (58). Darüber hinaus erfüllten nach 60 Monaten 75% der Patienten die Sher-Kriterien einer erfolgreichen Behandlung (58). In Publikationen mit 12 Monaten Beobachtungszeit liegen die Werte für

⁶ REM: Rapid Eye Movement; der Schlaf wird grob in REM- und Non-REM-Phasen unterteilt, die während des gesunden Nachtschlafes abwechseln.

den AHI signifikant reduziert im Bereich zwischen durchschnittlich $7,1 \pm 5,9$ (86) und $25,3 \pm 20,6$ Ereignisse/Std. (47) und in Studien mit Beobachtungszeiträumen bis zu sechs Monate werden signifikant verbesserten Werte zwischen $1,2 \pm 1,1$ (91) und $25,4 \pm 23,1$ Ereignisse/Std. (90) erreicht.

Drei Metaanalysen bestätigen die durchgehend signifikante Verbesserung des AHI, ohne dass sich Hinweise auf eine Heterogenität aufgrund unterschiedlicher Stimulationstechnologien ergeben (96–98). Die ADHERE Registerdaten weisen nach 12 Monaten Follow-up einen AHI von $14,2 \pm 15,0$ Ereignisse/Std. auf und bestätigen damit eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse in die klinische Routine (94). Der nicht randomisierte Vergleich von Patienten aus dem ADHERE-Register mit Patienten ohne HGNS zeigte nach durchschnittlich 360 ± 171 Tagen eine höchst signifikant stärkere Verbesserung des AHI bei den Register-Patienten von $-19,1 \pm 15,8$ im Vergleich zu $-8,1 \pm 20,9$ Ereignisse/Std. nach durchschnittlich 272 ± 278 Tagen in der Gruppe ohne HGNS ($p < 0,001$) (76).

9.2.1.7 Wirksamkeit auf den Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)

Die bei der OSA behinderte Atmung hat u.a. zur Folge, dass die Sauerstoffsättigung im Blut des Patienten sinkt, was wiederum schädliche Auswirkungen an unterschiedlichen Stellen im Körper nach sich zieht (s. Abschnitt 5). Der Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) gibt die mittlere Häufigkeit der Ereignisse pro Stunde Schlaf an, bei denen der Sauerstoffgehalt des Blutes um einen Wert von 4% oder mehr absinkt und dient damit zur Erfassung der unmittelbaren Auswirkungen der reduzierten Atmung.

Das in Deutschland für Methodenbewertungen zuständige IQWiG sieht den ODI im Zusammenhang mit der OSA weder als patientenrelevanten Endpunkt noch als validierten Surrogatendpunkt an, mit dem der Nutzen einer Methode nicht begründet werden kann (101). Demgegenüber schreiben spezialisierte Schlafmediziner dem ODI basierend auf der schlafmedizinischen Forschung zur HGNS eine relevante Aussagekraft zur Beurteilung des Behandlungserfolgs zu (112).

Die Autoren sehen in dem ODI ein in der wissenschaftlichen Literatur über Jahrzehnte hinweg weit verbreitetes und relevantes objektives Maß für die Auswirkungen der Atemwegobstruktion und haben diesen daher als weiteren Parameter, zusätzlich zum AHI, zur Beurteilung der Schwere einer OSA herangezogen.

In 23 der 33 ausgewerteten Studien wurden Angaben zum ODI gemacht, für den konsistent eine signifikante Verbesserung bei der Behandlung mit der HGNS auftrat. Im Cross-over RCT führte der Wechsel von therapeutischer- auf Placebostimulation zu einem Anstieg des ODI im Mittel um $12,7$ (KI: $10,3$; $15,2$) Ereignisse/Std. mit einer höchst signifikanten Differenz zwischen den Gruppen von $-12,2$ (KI: $-14,8$; $-9,6$) Ereignisse/Std. ($p < 0,001$) (35). Nach dem einwöchigen Therapieentzug in der Studie von Woodson et al. lag der ODI mit $23,0 \pm 15,6$ Ereignisse/Std. wieder auf dem Niveau des Ausgangswertes

vor Beginn der HGNS und der Unterschied zwischen den Gruppen war mit $-15,1$ (KI: $-22,7$; $-7,5$) Ereignisse/Std. höchst signifikant ($p < 0,001$) (75).

Die Langzeitdaten zeigen signifikant ($p < 0,05$) auf gleichbleibendem Niveau verbesserte Werte von $11,4 \pm 11,5$ und $11,6 \pm 14,0$ Ereignisse/Std. nach 24 und 36 Monaten ($p = 0,69$) in der GPM-Studie (80) und in der STAR-Studie von $9,1 \pm 11,7$ und $9,9 \pm 14,5$ Ereignisse/Std. nach 36 und 60 Monaten (58). Die Ergebnisse der 12-Monats Studien weisen im Vergleich zum Ausgangsbefund signifikant reduzierte Werte zwischen $9,9 \pm 8,0$ (86) und $15,7 \pm 19,6$ Ereignisse/Std. (47) auf und bei den Beobachtungszeiträumen bis sechs Monate liegt der signifikant reduzierte ODI zwischen $9,1 \pm 16,7$ (41) und $23,6 \pm 22,3$ Ereignisse/Std. (90).

Die drei Metaanalysen bestätigen die signifikante Reduktion des ODI bei fehlenden Hinweisen auf eine Heterogenität aufgrund unterschiedlicher Stimulationstechnologien (96–98). Die Reduktion des ODI betrug in den quantitativen Analysen nach 12 Monaten $-13,73$ (KI: $-16,87$; $-10,58$) Ereignisse/Std. ($p < 0,0001$) (97), $-15,01$ (KI: $-17,35$; $-12,68$) Ereignisse/Std. ($p < 0,00001$) (96) bzw. $-14,79$ (KI: $-17,26$; $-12,32$) Ereignisse/Std. ($p < 0,00001$) (98).

Patienten des ADHERE-Registers hatten im Vergleich zu Patienten ohne Behandlung mit der HGNS nach durchschnittlich 360 ± 171 Tagen einen höchst signifikant niedrigeren ODI ($14,1 \pm 14,1$ vs. $25,5 \pm 17,9$ Ereignisse/Std. ($p < 0,001$)) (76).

9.2.1.8 Wirksamkeit auf die Schlafarchitektur

Der Schlaf setzt sich aus unterschiedlichen Schlafphasen zusammen, aus deren Ablauf sowie ergänzenden Faktoren sich die Schlafarchitektur ergibt. Die wesentlichen Schlafphasen sind der Rapid Eye Movement- (REM-) und Non-REM-Schlaf, der Letztere ist in drei weitere Phasen unterteilt: i) Stadium N1 (Einschlafphase), ii) Stadium N2 (stabiler Schlaf) und iii) Stadium N3 (Tiefschlaf). Die Schlafarchitektur hat bei der OSA ein verändertes Muster mit Zunahme von Phasen des „leichteren Schlafs“ (Stadium N1) und Abnahme von Tiefschlaf- und REM-Phasen (87).

Die für die OSA typischen Weckreaktionen infolge der reduzierten Atmung (Arousal) stören die normale Schlafarchitektur. Die Häufigkeit dieser Weckreaktionen wird als sogenannter Arousal Index gemessen. Der Arousal Index ist in den ausgewerteten Studien der am häufigsten untersuchte Parameter im Zusammenhang mit der Schlafarchitektur und wird in 11 Publikationen mit konsistenter Verbesserung der Werte angegeben. Angaben zu weiteren Parametern der Schlafarchitektur finden sich in sechs Publikationen.

Im RCT von Woodson et al. führte die einwöchige Unterbrechung der HGNS zu einer höchst signifikanten Differenz des Arousal Index zwischen den Gruppen von $-17,7$ (KI: $-25,8$; $-9,6$) Ereignisse/Std. ($p < 0,001$) zugunsten der HGNS (75). In dem RCT von Heiser et al. war der Arousal Index in der Behandlungsgruppe geringer ($1,9$ (KI: $1,1$; $4,8$))

Ereignisse/Std.) als in der Gruppe mit Placebostimulation (2,2 (KI: -0,7; 5,2) Ereignisse/Std.), allerdings erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz ($p=0,861$) (35).

In den Langzeitdaten bleibt die höchst signifikante Reduktion des Arousal Index mit einer höchst signifikanten Abnahme von initial $27,8 \pm 11,7$ auf $7,8 \pm 9,7$ Ereignisse/Std. ($p<0,0001$) nach 60 Monaten erhalten (58). Hofauer et al. zeigen eine hoch signifikante Verbesserung des Arousal Index für alle Schlafphasen nach zwei Monaten mit einer Verbesserung von $24,3 \pm 15,1$ auf $15,2 \pm 9,8$ Ereignisse/Std. ($p=0,002$) und die Verringerung von Weckreaktionen speziell im N1- und N2-Schlafstadium sowie eine signifikante Abnahme des Schlafanteils im Stadium N1 (Einschlafphase) und eine signifikante Zunahme der REM-Schlafzeit (77). In weiteren Studien verringerte sich der Arousal Index nach sechs Monaten höchst signifikant um 12,7 (KI: 16,6; 8,9) Ereignisse/Std. ($p<0,0001$) (19) bzw. $11,1 \pm 19,0$ Ereignisse/Std. ($p<0,001$) (90) sowie nach 12 Monaten von $44,3 \pm 17,7$ auf $27,5 \pm 13,4$ Ereignisse/Std. ($p<0,001$) (47).

Weitere positive Effekte auf die Schlafarchitektur, insbesondere eine Verringerung des leichteren Schlafes (Stadium N1) und eine Zunahme des REM-Schlafes, konnten in verschiedenen Studien gezeigt werden (19,41,47,77,84,87), waren aber nicht über alle ausgewerteten Studien konsistent.

9.2.2 Ergebnisse zur Sicherheit

Im Rahmen klinischer Studien werden unerwünschte Ereignisse im zeitlichen Zusammenhang zu einer Behandlung dokumentiert, um die Sicherheit der Methode zu beurteilen. Es werden unerwünschte Ereignisse (UE, auch: adverse events, AE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE, auch: serious adverse events, SAE) (z.B. lebensbedrohliche Ereignisse oder Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern/verlängern), differenziert.

In diesem Abschnitt werden in Übereinstimmung mit der Fragestellung für die vorliegende Literaturlauswertung (s. Abschnitt 8.1) schwerwiegende und nicht schwerwiegende Ereignisse mit bzw. ohne Verbindung zum Implantat, zur Implantationsprozedur oder zur Stimulation dargestellt. Bei der HGNS können die UE mit einem Bezug zur Behandlung (Stimulation) und/oder zum Medizinprodukt (Neurostimulator) in intra- und postoperative UE bei der Implantation des Neurostimulators sowie Ereignisse im Zusammenhang mit der langfristigen Stimulationsbehandlung eingeteilt werden.

Über unerwünschte Ereignisse wird in 26 der 33 ausgewerteten Publikationen berichtet. Davon haben 18 Publikationen einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten oder mehr (bis zu 60 Monate), so dass sowohl Ergebnisse zum Implantationseingriff als auch zur dauerhaften Anwendung der Stimulation im Alltag des Patienten verfügbar sind. Darüber hinaus geben zwei Auswertungen der „Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) database“, einer Datenbank der FDA zur Meldung von Nebenwirkungen mit

Bezug zu Medizinprodukten (60,99) einen Überblick über das Spektrum von möglichen UE in Verbindung mit der HGNS.

Bei der HGNS treten über alle Studien hinweg vor allem leicht- und mittelgradige UE auf, während SUE selten sind. Das häufigste nicht schwerwiegende UE in der STAR-Langzeitstudie waren Beschwerden durch die elektrische Stimulation, die innerhalb des ersten Jahres nach Implantation 81 mal bezogen auf 126 Patienten auftraten und in den meisten Fällen mit der Gewöhnung an die Behandlung abklagen oder durch die Anpassung der Stimulationsparameter behoben werden konnten (84,114). Gleichmaßen war in Auswertungen des ADHERE-Registers das häufigste UE Beschwerden durch die Stimulation, und zwar bei 12% und 8% der Patienten (nach der Titrierung und nach 12 Monaten) (94) bzw. bei 7% der Patienten (nach der Titrierung) (92).

Abschürfungen an der Zunge werden durch die Bewegung der Zunge an den Zähnen verursacht und gehören ebenfalls zu den häufigen nicht schwerwiegenden UE (96). Sie bildeten sich in der STAR-Studie entweder mit der Gewöhnung an die Therapie, durch die Anpassung der Stimulationsparameter oder durch die Verwendung eines Zahnschutzes zurück (84). In der Metaanalyse von Kompelli et al. werden als weitere UE ungewöhnliche Empfindungen, Parästhesien, ein veränderter Speichelfluss und Lippenschwäche genannt (96).

Im Langzeitverlauf nahm die Anzahl aller unerwünschten Ereignisse mit Bezug zur Behandlung bzw. dem Stimulationssystem bei 126 Studienteilnehmern der STAR-Studie bis zum Ende des Beobachtungszeitraums von 60 Monaten von insgesamt 279 im ersten Jahr auf 20 Ereignisse im fünften Jahr ab (58). Auch in Studienzeiträumen bis zu sechs Monaten zeigt sich die fast vollständige Auflösung von initialen UE (19,81,90). Nach drei und sechs Monaten hatten in einer Studie von Eastwood et al. 90,2% bzw. 85,2% der Patienten keine unerwünschten Ereignisse (41).

Unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit der operativen Implantation des Neurostimulators werden mit unterschiedlichen Häufigkeiten angegeben, z.B. mit 3% bei 250 Patienten des ADHERE-Registers (76) und mit 71% von 21 Patienten (41). Dies sind insbesondere bei einem chirurgischen Eingriff erwartbare Ereignisse wie z.B. Schmerzen, Schwellung, Hämatom, Serom oder Verletzung eines Blutgefäßes (99). In der STAR-Studie traten UE in Verbindung mit dem operativen Eingriff (z.B. Schmerzen, Schwäche der Zunge, Beschwerden durch die Intubationsnarkose) zu 88% innerhalb der ersten 30 Tage nach der Implantation auf (84). In einer Auswertung von 219 im ADHERE-Register dokumentierten Patienten waren 7 Patienten von postoperativen, alle als leicht (71,4%) bzw. moderat (28,6%) eingestuften Nebenwirkungen betroffen (76).

Das einzige unerwünschte Ereignis, das im RCT von Heiser et al. berichtet wird, ist ein Schlaganfall während der Phase der Stimulationsbehandlung (35).

Infektionen zählen in den ausgewerteten klinischen Studien zu den selteneren UE, während sie in der Auswertung der MAUDE-Berichte der häufigste Grund für eine

Explantation des Neurostimulators sind (60,99). Infektionen erforderten je nach Ausprägung unterschiedliche Maßnahmen bis hin zur Revisionsoperation (90) oder Explantation des Neurostimulators (19).

Fehlfunktionen oder Dislokationen einzelner Bestandteile des Neurostimulationssystems, z.B. der Elektroden, konnten Technologie-übergreifend durch einen Revisionseingriff mit Austausch bzw. Repositionierung des entsprechenden Geräteteils behoben werden (41,90,114). In einer Studie mit der bilateralen Stimulation traten innerhalb von sechs Monaten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit Bezug zum Neurostimulator auf (19).

Innerhalb von 60 Monaten wurden bei acht Patienten (6% von 126 Studienteilnehmern) insgesamt neun schwere unerwünschte Ereignisse mit Bezug zum Stimulationssystem berichtet, die durch eine verbesserte Positionierung der Sensor- bzw. Stimulationselektrode oder Ersatz entsprechender Teile behoben wurden (58). In der GPM-Studie wurden in einem Zeitraum von 36 Monaten bei zwei von anfänglich 60 und nach 36 Monaten noch 38 teilnehmenden Patienten zwei schwerwiegende UE berichtet, die durch einen Austausch der Sensorelektrode behoben wurden (80). Im ADHERE-Register wurde nach sechs Monaten (640 Patienten) bzw. 12 Monaten (382 Patienten) in insgesamt drei Fällen ein Revisionseingriff zur Repositionierung der Stimulationselektrode erfolgreich durchgeführt (94). In anderen Studien traten in Zeiträumen bis zu 12 Monaten keine SUE auf (86–88,92).

Als Technologie-spezifische UE wurden bei der einseitigen, atmungsgesteuerten Stimulation Pneumothorax, Pleuraerguss und die Dislokation des Sensors in den Interpleuralspalt berichtet (60,99). Bei der bilateralen, zyklischen Stimulation traten Hautirritationen durch das nächtliche Anbringen der externen Energiequelle auf, die sich ganz überwiegend ohne oder mit lokaler Behandlung wieder zurückbildeten (19).

In den ausgewerteten 33 Publikationen wurden keinerlei Todesfälle mit Bezug zur Behandlung mit der HGNS oder dem Neurostimulationssystem berichtet. In der GPM-Studie wird nach 36 Monaten Beobachtungszeit ein tödliches Ereignis ohne Bezug zum Neurostimulator angegeben (80). In der STAR-Studie werden nach 60 Monaten Beobachtungszeit insgesamt fünf tödliche Ereignisse berichtet (58). Als Todesursachen werden i) plötzlicher Tod, ii) Herzstillstand nach Sturz und stumpfem Thoraxtrauma, iii) Tötung, iv) Malignes Melanom und v) Myelodysplastisches Syndrom genannt (58).

10 Versorgungslücke in der Therapie der obstruktiven Schlafapnoe

Die aktuellen Empfehlungen zur Therapie der obstruktiven Schlafapnoe gemäß der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (3,4) sind in Abschnitt 6 dargestellt. Als Goldstandard steht demnach die nächtliche Überdruckbeatmung (CPAP-Therapie) zur Verfügung. Ergänzend können verschiedene nicht-operative und chirurgische Methoden, zu denen auch die Hypoglossusnerv-Stimulation zählt, eingesetzt werden. Um die HGNS sprachlich von den anderen chirurgischen Behandlungsalternativen, die keine Neurostimulationsverfahren sind, klar abzugrenzen, werden diese in Anlehnung an die Bezeichnung von Heiser und Hofauer als „klassische operative Verfahren“ (5) im Folgenden als „klassisch-chirurgische Verfahren“ bezeichnet.

Viele Patienten können mit den neben der Überdruckbeatmung verfügbaren Methoden für die Erst- und Zweitlinientherapie der OSA aufgrund vielfältiger Einschränkungen nicht zufriedenstellend behandelt werden (s. nachfolgende Abschnitte) und benötigen daher eine neue Behandlungsalternative (32,33,115). Die Herausforderung in der Therapie der OSA besteht insbesondere in einer eingeschränkten Adhärenz zur nächtlichen Überdruckbeatmung als Erstlinientherapie. Dedhia et al. folgern, dass ein großer Teil der Patienten mit der nächtlichen Überdruckbeatmung nicht adäquat behandelt ist und damit die Symptome und kardiovaskulären Risiken weiter fortbestehen (32). Das bedeutet, dass in der Behandlung von Patienten mit OSA eine bedeutende Versorgungslücke besteht.

Die Methode der HGNS kann aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften als Neurostimulationsverfahren wesentlich dazu beitragen, diese Lücke zu schließen. Laut Heiser und Hofauer schließt die Behandlung der OSA mit der HGNS eine Lücke zwischen den „nichtinvasiven Verfahren“ und den „klassischen operativen Verfahren“ (5).

In den nachfolgenden Abschnitten wird

- die Versorgungslücke in der Behandlung der OSA anhand der Einschränkungen der Überdruckbeatmung und der anderen konservativen sowie der klassisch-chirurgischen Therapien detailliert erläutert
- auf Basis der systematisch ausgewerteten Evidenz begründet, warum die HGNS eine Lücke in der Versorgung der Patienten mit OSA in Deutschland schließt.

10.1 Begrenzte Wirksamkeit der Überdruckbeatmung durch mangelnde Adhärenz

Als Goldstandard bzw. Erstlinientherapie in der Behandlung der OSA steht seit mehreren Jahrzehnten die nächtliche Überdruckbeatmung (CPAP-Therapie) zur Verfügung (4,22,27).

Trotz dieser effektiven, nicht-operativen und als „relativ kosteneffektiv“ (20) bezeichneten Anwendung der Methode besteht durch die limitierte Adhärenz der Patienten zur nächtlichen Überdruckbeatmung eine beträchtliche Herausforderung für die Behandlung der OSA (s. Abschnitt 6.4).

Die mangelnde Adhärenz ergibt sich daraus, dass die Patienten die Überdruckbeatmung entweder

- nicht ordnungsgemäß anwenden und sie dadurch unwirksam ist, oder
- die Therapie vollständig abbrechen.

In beiden Fällen bestehen die Symptome der OSA unverändert fort (30). Beispielsweise beenden viele Patienten die Überdruckbeatmung während der Nacht so früh, dass die Wirkung auf bestimmte Schlafphasen in den Morgenstunden ausbleibt, was die Behandlung beeinträchtigt (5). Somit sind diese Patienten trotz Anwendung der Überdruckbeatmung nicht ausreichend behandelt.

Die Ergebnisse aus der Literatur zusammenfassend, liegt die Adhärenz bei der nächtlichen Überdruckbeatmung bei etwa 50% (22,115). Mashaqi et al. geben eine Spanne von 20% bis 80% für die Adhärenz zur Überdruckbeatmung an (11). Das bedeutet, dass etwa die Hälfte der Patienten durch die Überdruckbeatmung nicht erfolgreich therapiert werden kann und weiterhin unter der Erkrankung leidet. Zusätzlich werden durch das Fortbestehen der OSA und den damit verbundenen Komorbiditäten vermeidbare Kosten verursacht. Diese höchst relevante Einschränkung der Therapie konnte auch durch die Weiterentwicklung der zur Überdruckbeatmung eingesetzten Techniken und Geräte sowie komfortablerer Masken nicht behoben werden (26).

10.2 Limitationen weiterer Therapien

Als ergänzende bzw. Zweitlinientherapien zur Behandlung der OSA kommen sowohl konservative, sogenannte Nicht-CPAP-Verfahren, als auch unterschiedliche klassisch-chirurgische Verfahren zum Einsatz.

Derzeit steht keine allgemein akzeptierte Zweitlinientherapie bei wirkungsloser Überdruckbeatmung zur Verfügung (3,4,32). Die Zweitlinientherapie wird – je nach individuellem Befund – aus alternativen Behandlungsoptionen ausgewählt und oft als Kombinationstherapie angewendet (32). Dabei spielen gemäß der S3-Leitlinie (neben der HGNS) vor allem die Behandlung mit Unterkieferprotrusionsschienen (UPS), Gewichtsreduktion, Lagetherapie sowie klassisch-chirurgische Verfahren eine Rolle (3,4).

Viele Patienten können trotz der unterschiedlichen Therapieoptionen, die zusätzlich zur Überdruckbeatmung und neben der HGNS zur Verfügung stehen, aus den hier dargestellten Gründen nicht adäquat behandelt werden, so dass Symptome und

Gesundheitsrisiken fortbestehen (32). Dies hängt mit den spezifischen Limitationen der Therapien zusammen, die im Folgenden erläutert werden.

10.2.1 Limitationen der konservativen Therapien

Unterkieferprotrusionsschienen (UPS)

Für die konservative Behandlung mit UPS bestehen die Einschränkungen vor allem in der Auswahl der Patienten und Einhaltung der vom G-BA definierten Bedingungen für die Leistungserbringung (21). Für die Behandlung der schweren OSA (AHI > 30 Ereignisse/Std.) und von adipösen Patienten (BMI > 30 kg/m²) sind UPS laut S3-Leitlinie weniger geeignet (4). Die Evidenz zur Wirksamkeit und Adhärenz zeigt internationalen Studien zufolge unterschiedliche Ergebnisse (34,116) und teilweise nur eine geringe Wirkung auf die Symptome (117).

In Deutschland hat der G-BA für den Fall, dass eine Überdrucktherapie nicht erfolgreich durchgeführt werden kann, die Behandlung mit UPS neu in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen, wobei umfangreiche Bedingungen hinsichtlich Patientenauswahl und Behandlung einzuhalten sind (21). Demnach ist die Behandlung mit UPS im Einzelfall sorgfältig abzuwägen und lässt für eine bestimmte Auswahl an Patienten unter Einhaltung vom G-BA definierter Anforderungen eine wirksame Behandlung erwarten (118). Damit kann diese konservative Therapie insbesondere vor der Durchführung invasiverer Behandlungsmethoden auf Basis der Bewertung des G-BA als Option in die Therapieauswahl einbezogen werden.

Lagetherapie

Die Lagetherapie ist nur für eine Untergruppe von etwa 25% bis 30% der Patienten mit OSA geeignet, deren OSA ausschließlich in Rückenlage behandlungsbedürftig ist („rückenlageabhängige obstruktive Schlafapnoe“) (3). Darüber hinaus ist zu bedenken, dass die verwendeten Verfahren bzw. Hilfsmittel erhebliche Unterschiede in der Zuverlässigkeit der Verhinderung einer Rückenlage aufweisen (3). Zusätzlich stellt die Adhärenz bei subjektiv empfundener Unbequemlichkeit eine große Einschränkung dar (119).

Gewichtsreduktion

Eine Reduktion des Körpergewichts wirkt sich gemäß S3-Leitlinie positiv auf die OSA aus, bewirkt jedoch häufig nur eine Verbesserung und keine Beseitigung der OSA (4). Außerdem sind Maßnahmen zur Gewichtsreduktion mit „grundsätzlichen Einschränkungen“ behaftet (4). Herausfordernd sind insbesondere die Aufrechterhaltung einer erfolgreichen Gewichtsreduktion und die Notwendigkeit eines hohen persönlichen Einsatzes und Aufwands (4).

10.2.2 Limitationen der klassisch-chirurgischen Verfahren

Klassisch-chirurgische Verfahren verfolgen das Ziel, die Obstruktion durch eine dauerhafte Veränderung in der Anatomie der oberen Atemwege zu behandeln und sind damit – anders als die Hypoglossusnerv-Stimulation – irreversible Behandlungsverfahren. Je nach Lokalisation der Obstruktion werden Verfahren auf unterschiedlichen Ebenen der oberen Atemwege (z.B. weicher Gaumen oder Zungengrund) unterschieden (120). Beispielsweise kann bei einer durch vergrößerte Mandeln (Tonsillenhyperplasie) verursachten Obstruktion eine Tonsillektomie durchgeführt werden (3). Für Patienten, bei denen die Obstruktion nicht einem entsprechenden anatomischen Befund zugeordnet werden kann, kommen diese Verfahren nicht in Frage (3).

Die irreversiblen Veränderungen an der Anatomie des Patienten stellen für die klassisch-chirurgischen Verfahren gleichzeitig eine wesentliche Beschränkung dar. Denn der chirurgische Eingriff kann zu unerwünschten Wirkungen führen, die aufgrund der irreversiblen Veränderungen potenziell lebenslange Beeinträchtigungen für den Patienten bedeuten und zusätzlichen Behandlungsbedarf nach sich ziehen können. Hieraus folgt, dass die Indikationsstellung umso sorgfältiger erfolgen sollte, insbesondere da die Evidenz, vor allem zur langfristigen Wirksamkeit, sowohl im Umfang als auch in der Qualität begrenzt ist (23,120–122).

Die Erfolgsraten für eine klassisch-chirurgische Behandlung werden je nach Verfahren und Untersuchungszeitraum zwischen 48% bzw. 64% (Uvulopalatopharyngoplastik) und 77% (Vorverlagerung von Ober- und Unterkiefer) angegeben (116). Demgegenüber sind die potenziellen Risiken und die langfristige Morbidität aufgrund von Nebenwirkungen im Gegensatz zur HGNS hoch, insbesondere für die Uvulopalatopharyngoplastik und Uvulopalatoplastik (121). Häufige langfristige Nebenwirkungen sind Schwierigkeiten beim Schlucken, Globus-/Fremdkörpergefühl und Veränderungen der Stimme (3,121).

Die einzelnen klassisch-chirurgischen Verfahren behandeln jeweils lokal begrenzte Befunde, wobei eine Obstruktion häufig auf mehreren Ebenen der oberen Atemwege auftritt (5). Daher werden chirurgische Verfahren auch kombiniert angewendet und als sogenannte Multi-Level-Chirurgie bezeichnet (34). Aufgrund der hohen Invasivität und Morbidität insbesondere der kombinierten Verfahren verlieren diese in Deutschland bei begrenzter Akzeptanz der Patienten zunehmend an Bedeutung (34).

Die Limitationen der klassisch-chirurgischen Verfahren durch ihre Risiken und die unvollständige Evidenz werden auch in der aktualisierten S3-Leitlinie dargestellt und spiegeln sich in dem einschränkenden Hinweis wider, dass die Therapien „insbesondere dann, wenn eine andere Therapie (CPAP, UPS) nicht möglich ist bzw. diese nicht ausreichend toleriert wird“ erwogen werden sollen (3).

Operationen zur Verbesserung der Nasenatmung dienen nur mittelbar der Behandlung der OSA. Wenn die Akzeptanz der Überdruckbeatmung durch eine behinderte

Nasenspiration eingeschränkt ist, kann diese durch eine Operation zur Verbesserung der Nasenspiration erhöht werden (3).

10.3 Die Hypoglossusnerv-Stimulation schließt eine Versorgungslücke

Für Patienten, die nicht von der Überdruckbeatmung profitieren können, muss im Einzelfall anhand der jeweiligen Indikationskriterien, Erfolgsaussichten und Risiken der weiteren Therapien über eine alternative Behandlung entschieden werden. Die HGNS bietet hier eine Option für eine langfristig wirksame und sichere Behandlung für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer OSA (58,80,123). Die Vorteile der HGNS sehen Heiser und Hofauer in der geringen Invasivität und nachträglichen Einstellbarkeit (Titrierung) der Therapie bei höherer Akzeptanz durch die Patienten als für „andere operative Eingriffe“ (5). Gleichzeitig ist die HGNS in Bezug auf die Adhärenz der nächtlichen Überdruckbeatmung überlegen (11). Die HGNS stellt nach Whelan und Soose gleichsam eine „hybride“ Therapie aus chirurgischer Implantation des Stimulators und konservativer Therapieoptimierung dar und schließt damit eine Lücke in der Versorgung geeigneter Patienten (124).

Die Einschätzung, dass die HGNS eine wirksame Ergänzung der therapeutischen Optionen zur Behandlung der OSA darstellt, wird in zahlreichen Publikationen geteilt (z.B. (11,22,32,37,125,126)). Sie gründet sich auf die vorliegende Evidenz, die innerhalb von zehn Jahren der Anwendung der HGNS mit kommerziellen implantierbaren Stimulationssystemen die Wirksamkeit und Sicherheit der Methode und deren definiertes Anwendungsgebiet darstellt. Die hier vorliegende systematische Auswertung der 33 systematisch recherchierten Publikationen gibt einen umfangreichen Überblick über die Studienergebnisse (s. Abschnitt 9 und Anhang).

Ein zusätzlicher Vorteil der HGNS besteht darin, dass sie mit weiteren Therapiemethoden, wie z.B. Gewichtsreduktion, Lagertherapie oder UPS, kombiniert werden kann, um die Wirksamkeit der Behandlung zu erhöhen (124).

Nachfolgend wird die Bedeutung der HGNS für die Behandlung der OSA anhand einiger wesentlicher Aspekte verdeutlicht.

10.3.1 Patientenperspektive

Die Patientenperspektive ist besonders bei chronischen Erkrankungen wie der OSA relevant für den Behandlungserfolg. Am Beispiel der Überdruckbeatmung zeigt sich, dass eine grundsätzlich wirksame Behandlungsmethode entsprechend akzeptiert und angewendet werden muss, um eine Erkrankung wirksam behandeln zu können. Aufgrund der eingeschränkten Adhärenz zur Überdruckbeatmung (s. Abschnitt 10.1) spielt deshalb gerade bei der Behandlung der OSA die Patientenperspektive eine bedeutende Rolle.

10.3.1.1 Nutzen für den Patienten

Die Patientenperspektive macht sich in klinischen Studien insbesondere an sogenannten patientenrelevanten Endpunkten (Patient Reported Outcomes, PROs) fest. PROs haben gemäß der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen von Methodenbewertungsverfahren einen hohen Stellenwert und dienen der „Beurteilung des therapeutischen Nutzens“ (74). Das vom G-BA mit den entsprechenden Nutzenbewertungen beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat im Zusammenhang mit der OSA patientenrelevante Endpunkte definiert (101), an denen sich die systematische Literaturlauswertung in diesem Dokument orientiert.

Neben unerwünschten Ereignissen und der Mortalität zählen u.a. die Tageschläfrigkeit als Leitsymptom der OSA sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu den relevanten PROs (101). Die Tageschläfrigkeit und Lebensqualität wurden in der überwiegenden Zahl der systematisch ausgewerteten Publikationen untersucht und zeigen einheitlich Werte im Normbereich bzw. signifikante und klinisch relevante Verbesserungen unter einer Behandlung mit der HGNS (s. Abschnitt 9.2.1.1 und 9.2.1.2). Mit der eindeutigen Wirksamkeit auf diese patientenrelevanten Endpunkte sowie der in Abschnitt 9.2.2 und 10.3.4 dargestellten hohen Sicherheit der Methode liegt ausreichend Evidenz für PROs vor, damit die HGNS aus der Patientenperspektive als eine nutzenbringende Behandlungsoption gelten kann.

10.3.1.2 Hohe Adhärenz zur Hypoglossusnerv-Stimulation

In Patientenbefragungen konnte gezeigt werden, dass die Patienten selbst die Behandlung mit der HGNS sehr positiv einschätzen (76,78,94,95). Diese positive Einstellung der Patienten ist vermutlich mitverantwortlich für die gute Adhärenz zu der Behandlung mit der HGNS. Dies macht sich etwa an Langzeitdaten mit einer täglichen Anwendung bei 80% der Patienten nach fünf Jahren (58) bzw. einer nach 12 Monaten in den verschiedenen Studien konsistenten durchschnittlichen Anwendungsdauer im Bereich von fünf bis sieben Stunden pro Nacht (s. Abschnitt 9.2.1.5) fest. Damit werden die Werte für die Mindestanwendung der Überdruckbeatmung (≥ 5 Nächte/Woche und ≥ 4 Std./Nacht) von der Mehrzahl der Patienten deutlich übererfüllt. Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrnehmung der Stimulation oder damit verbundene Beschwerden die Nutzung der HGNS nicht reduzieren (95). Die Adhärenz zur Methode der HGNS wird Technologie-übergreifend konsistent hoch beschrieben (19,41,47,80).

10.3.2 Vorteile der HGNS gegenüber klassisch-chirurgischen Verfahren

Von klassisch-chirurgischen Verfahren hebt sich die HGNS dadurch ab, dass sie mit nur einem – vergleichsweise minimal invasiven – Eingriff die Obstruktion auf mehreren Atemwegsebenen gleichzeitig behandelt (32,36–38,124). Der retrospektive Vergleich von 233 Patienten mit einer klassisch-chirurgischen Behandlung (68% Eingriffe am Gaumen,

31% Eingriffe auf mehreren Ebenen („Multi-Level“), <1% isolierte Eingriffe am Zungengrund) und 465 mit der HGNS behandelten Patienten aus dem ADHERE-Register ergab ein signifikant besseres Ergebnis für die HGNS bezüglich des AHI und des chirurgischen Erfolgs nach Sher⁷ mit einer Abnahme des AHI im Mittel um $21,4 \pm 17,8$ vs. $15,9 \pm 17,3$ Ereignisse/Std. ($p < 0,001$) bzw. einer Erfolgsrate von 70% vs. 48% ($p < 0,001$) sowie eine vergleichbare Verbesserung der Tagesschläfrigkeit (127). In einer aktuellen Metaanalyse von fünf Publikationen mit insgesamt 990 Patienten weist die HGNS im Vergleich zu herkömmlichen und neueren klassisch-chirurgischen Verfahren (Uvulopalatopharyngoplastik, Expansionssphinkteroplastik, transorale robotisch-assistierte Operation (TORS), Operation am Gaumen oder Zungengrund) bessere Ergebnisse hinsichtlich objektiver Endpunkte (z.B. AHI) und vergleichbare Ergebnisse bei dem patientenrelevanten Endpunkt der Tagesschläfrigkeit auf (128).

Da der Neurostimulator außerhalb des Rachens implantiert wird, sind die Risiken klassisch-chirurgischer Verfahren wie Schmerzen, Blutungen, Schluckbeschwerden und Veränderungen des Geschmacks bei der HGNS minimiert und die HGNS ist mit einer schnelleren postoperativen Erholung des Patienten verbunden (128). Es konnte gezeigt werden, dass eine Beeinträchtigung des Schluckens und der Stimme, die bei anderen chirurgischen Therapiemethoden, z.B. der Uvulopalatopharyngoplastik, beschrieben sind (23), bei der HGNS vermieden werden können (129,130). In der in die vorliegende systematische Auswertung einbezogenen Literatur wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der HGNS selten beschrieben und die leicht- und mittelgradigen unerwünschten Ereignisse traten überwiegend vorübergehend zu Beginn der Therapie auf (s. Abschnitt 9.2.2).

Weiterhin unterscheidet sich die HGNS von klassisch-chirurgischen Verfahren darin, dass die Möglichkeit besteht, die Therapie nach dem Eingriff weiter zu steuern und zu optimieren und damit auch die Adhärenz positiv zu beeinflussen. Dies erfolgt im Rahmen der langfristigen schlafmedizinischen Nachsorge über die Titrierung der Stimulationsparameter, die regelmäßig und jederzeit bei Bedarf durchgeführt werden kann und soll, um die Therapie zu optimieren und ggf. veränderten Bedingungen anzupassen (5). Diese dauerhafte Einflussmöglichkeit auf die Therapie ist insbesondere bei chronischen Erkrankungen wie der OSA relevant (32).

Ein weiterer wesentlicher und besonders aus Patientensicht relevanter Unterschied zu klassisch-chirurgischen Verfahren besteht darin, dass durch die Implantation des Neurostimulators keine bleibenden anatomischen Veränderungen entstehen und der Stimulator wieder entfernt werden kann (58–60).

⁷ Messung des Therapieerfolgs gemäß Sher: Reduktion des AHI um mind. 50% in Verbindung mit einem absoluten AHI unter 20 Ereignisse/Std.) (113)

10.3.3 Relevanz der korrekten Indikationsstellung für die Hypoglossusnerv-Stimulation

Die sorgfältige Patientenauswahl stellt einen wesentlichen Einflussfaktor auf das langfristige Behandlungsergebnis der HGNS dar (37). Im Laufe der letzten zehn Jahre, in denen die HGNS angewendet wird, wurden die Auswahlkriterien für die Patienten in zahlreichen Studien untersucht. Zu den untersuchten Kriterien gehören insbesondere der AHI und BMI Ausgangswert, das Alter, chirurgische Vorbehandlungen sowie das Kollapsmuster der oberen Atemwege.

Gemäß der S3-Leitlinie soll die HGNS (neben weiteren Kriterien) nur bei Patienten mit einem AHI zwischen 15 und 65 Ereignissen/Std. und einem BMI bis 35 kg/m² angewendet werden (3). Basierend auf anfänglichen Studienergebnissen (84) waren die Indikationskriterien in Bezug auf den AHI und BMI zunächst enger begrenzt: AHI zwischen 20 und 50 Ereignisse/Std. und BMI unter 32 kg/m². Die Ergebnisse aus weiteren Studien (19,79,86,131) zeigen, dass eine leichte Ausweitung auf die aktuellen Grenzwerte ohne Beeinträchtigung der Wirksamkeit oder Sicherheit möglich ist.

In Bezug auf das Alter der Patienten konnte gezeigt werden, dass ein höheres Lebensalter (≥ 65 Jahre) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für den Therapieerfolg und die Adhärenz korreliert (131). Ein Vergleich von Patienten mit einem Alter bis zu 64 Jahren und ab 65 Jahren an drei deutschen Behandlungszentren ergab in beiden Gruppen gleichermaßen eine Verbesserung des Schweregrads der OSA anhand der Parameter AHI und ODI sowie des Symptoms der Tagesschläfrigkeit, während die Patienten ab 65 Jahren die HGNS vermehrt nutzten (132). Somit kann die HGNS auch bei älteren Patienten, wie bei jüngeren Patienten, wirksam eingesetzt werden.

Mehrere Studien zeigen, dass die Wirksamkeit der HGNS auch bei Patienten gegeben ist, die zuvor mit klassisch-chirurgischen Verfahren hauptsächlich im Bereich des weichen Gaumens (z.B. Uvulopalatopharyngoplastik) behandelt wurden (91,133,134). Das bedeutet, dass eine klassisch-chirurgische Vorbehandlung der OSA grundsätzlich keine Kontraindikation für die Anwendung der HGNS darstellt.

Bei der einseitigen, atmungsgesteuerten Stimulationstechnologie ist es erforderlich, einen vollständigen konzentrischen Kollaps der oberen Atemwege im Weichgaumen (complete concentric collapse, CCC) auszuschließen, da bei diesem Befund nicht die erwartete Wirksamkeit erzielt wird (3). Mit der Schlafendoskopie steht ein effektives und praktikables diagnostisches Verfahren zur Verfügung, um einen vollständigen konzentrischen Kollaps der oberen Atemwege auszuschließen (s. Abschnitt 6.5.4.2). Weiterhin bietet diese diagnostische Methode Aufschluss über die Details des individuellen Befundes und wird generell als nützliches Instrument zur Optimierung der Therapieauswahl angesehen (135,136).

Darüber hinaus sind weitere Faktoren bei der Indikationsstellung im Einzelfall zu berücksichtigen (s. Abschnitt 6.5.4). Hierzu gehören u.a. bestimmte Vorerkrankungen, die individuelle Bereitschaft und Fähigkeit des Patienten für die langfristige Anwendung der HGNS sowie auch technische Eigenschaften der unterschiedlichen Stimulationssysteme. So kann die HGNS z.B. im Falle einer medizinischen Notwendigkeit zur regelmäßigen Durchführung einer Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRT) mit der bilateralen, zyklischen Stimulationstechnologie angewendet werden (55), während eine MRT mit anderen Stimulationstechnologien nicht bzw. nur eingeschränkt möglich ist.

10.3.4 Hohes Sicherheitsniveau der Hypoglossusnerv-Stimulation

Die systematisch ausgewerteten Studien und Registeranalysen zeigen konsistente Ergebnisse in Bezug auf eine hohe Sicherheit der Behandlung mit der HGNS (s. Abschnitt 9.2.2). Untersuchungen in unterschiedlichen Altersgruppen zeigen, dass das hohe Sicherheitsniveau der HGNS auch bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren erreicht wird (132,137). Das bedeutet, dass die Behandlung dieser Altersgruppe mit der HGNS keine erhöhten Risiken mit sich bringt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Behandlung bzw. dem Neurostimulationssystem sind selten – und zwar unabhängig von der verwendeten Technologie (19,58,90). Darüber hinaus wurde die produktbezogene Sicherheit für die einzelnen Systeme im Rahmen der CE-Kennzeichnung nachgewiesen und hinreichend in Studien sowie Registerdaten untersucht (s. Abschnitt 9.2 und Anhang). Langzeitdaten zeigen, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Behandlung bzw. dem Neurostimulationssystem – auch über mehrere Jahre hinweg – selten auftreten (58,80). In den ausgewerteten Studien wurden vor allem eine Dislokation, Fehlfunktion oder Fehlplatzierung von Elektroden oder dem Impulsgenerator genannt. Diese Ereignisse lassen sich durch unterschiedliche Maßnahmen beheben. So können einzelne Teile (z.B. die Stimulationselektrode) repositioniert oder ausgetauscht werden, um die Behandlung erfolgreich fortzuführen. In den 33 systematisch ausgewerteten Publikationen aus einem Zeitraum von zehn Jahren (s. Abschnitt 9), sowie im Rahmen der aktuellen Literaturlauswertung von Mashaqi et al. (11) werden keinerlei Todesfälle in Verbindung mit der HGNS berichtet.

Zu den nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zählen vor allem vorübergehende Beschwerden im Zusammenhang mit der Implantation des Neurostimulators sowie Beschwerden durch die elektrische Stimulation und Abschürfungen an der Zunge. Dies bestätigt sich auch bei der Anwendung in der Routineversorgung bei Patienten des ADHERE-Registers (76,94,131). In vielen Fällen legen sich diese Beschwerden im Zuge der Gewöhnung an die HGNS oder können durch die Anpassung der Stimationsparameter behoben werden (19,84,90,114).

Als ultima ratio besteht die Möglichkeit, unerwünschte Ereignisse durch eine Explantation des Stimulationssystems zu beheben (58–60). Das bedeutet, dass die Behandlung mit der HGNS im Gegensatz zu klassisch-chirurgischen Verfahren reversibel ist, da sie nicht über eine anatomische Veränderung der oberen Atemwege wirkt und die Anatomie dementsprechend nicht dauerhaft verändert.

Auswertungen einer Datenbank der FDA zur Meldung von Nebenwirkungen mit Bezug zu Medizinprodukten in den USA (Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) database) weisen einen höheren Anteil unerwünschter Ereignisse in Verbindung mit der operativen Implantation des Neurostimulators (z.B. Infektion, Hämatom, Serom) als in den klinischen Studien auf, wovon Infektionen insgesamt der häufigste Grund für eine Explantation waren (60,99). Da Infektionen ein generelles Risiko bei chirurgischen Behandlungen darstellen, kann dieser Unterschied möglicherweise mit einer abweichenden Bewertung der Ereignisse hinsichtlich des Bezugs zum Eingriff bzw. zum Neurostimulationssystem erklärt werden (99).

11 Erfüllung der besonderen Anforderungen des SGB V

In Deutschland ist die Abrechnung von Leistungen über die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) an Bedingungen geknüpft, die u.a. im Sozialgesetzbuch V (SGB V) geregelt sind. Demnach müssen Leistungen „ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich“ sein und „sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten“ (§ 12 Abs. 1 SGB V, „Wirtschaftlichkeitsgebot“). Die Qualität und Wirksamkeit der Leistungen müssen „dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse“ entsprechen und „den medizinischen Fortschritt“ berücksichtigen (§ 2 Abs. 1 SGB V). Darüber hinaus muss die ärztliche Behandlung nach „den Regeln der ärztlichen Kunst“ erfolgen und „ausreichend und zweckmäßig“ sein (§ 28 Abs. 1 SGB V).

Für die Krankenhausbehandlung sind die Regelungen nach § 39 SGB V und ergänzend nach § 137c SGB V zu beachten, wonach für die Krankenhausbehandlung das sogenannte „Erlaubnisprinzip mit Verbotsvorbehalt“ gilt. Danach bedürfen im stationären Leistungsbereich der GKV Untersuchungs- und Behandlungsmethoden keiner gesonderten Zulassung und sind nur dann von der Vergütung ausgeschlossen, sofern der G-BA dazu eine Methode negativ bewertet und eine entsprechende Richtlinie erlassen hat. Das bedeutet, dass alle stationären Untersuchungs- und Behandlungsmethoden grundsätzlich zulasten der GKV erbracht werden dürfen, ohne dass dies einer vorherigen Erlaubnis bedarf.

Im Folgenden wird die Erfüllung der Bedingungen für die Abrechnung der Behandlung mit der HGNS zu Lasten der GKV im Einzelnen konkret begründet.

11.1 Zweckmäßigkeit der Behandlung

Die HGNS ist eine zweckmäßige Behandlung, weil die vorliegende Evidenz (s. Abschnitt 9) einerseits zuverlässig eine Wirksamkeit bei entsprechend ausgewählten Patienten erwarten lässt und die Therapie von den Patienten dauerhaft erfolgreich angewendet wird und andererseits die HGNS, gerade im Vergleich zu anderen chirurgischen Verfahren, eine sichere Behandlungsoption darstellt.

Die Wirksamkeit der HGNS macht sich insbesondere an der Verbesserung von patientenrelevanten Endpunkten (PRO) fest (Tagesschläfrigkeit, Lebensqualität) und wird durch objektive Messparameter (z.B. AHI, ODI), die dafür geeignet sind den Schweregrad der OSA zu bestimmen, gestützt. In der systematischen Literaturlauswertung zeigt sich für die beiden randomisierten kontrollierten Studien, dass die HGNS zu konsistenten Ergebnissen mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität und Tagesschläfrigkeit sowie zur objektiven Reduktion des Schweregrads der OSA führte (35,75). Auch die Ergebnisse der anderen ausgewerteten Studien zeigen konsistente Ergebnisse für die Wirksamkeit der HGNS bei OSA (s. Abschnitt 9 und Anhang).

Beispielhaft wird hier auf die Ergebnisse der methodisch stärksten Studie von Heiser et al. verwiesen, wonach 76,7% der Teilnehmer mit therapeutischer Stimulation wirksam behandelt werden konnten, was mit deutlicher Signifikanz ($p < 0,001$) einem Unterschied von plus 47,2% gegenüber der Vergleichsgruppe mit subtherapeutischer Placebostimulation entspricht (35). Basierend auf den in diesem Dokument ausgewerteten konsistenten Studienergebnissen (s. Abschnitt 9) ist die Erwartung eines therapeutischen Nutzens in ausreichendem Maße gegeben, um die Behandlung mit der HGNS als zweckmäßig anzusehen. Mashaqi et al. folgern in ihrer Literaturlauswertung, dass die HGNS eine sehr effektive Therapiealternative bei Unverträglichkeit der Überdruckbeatmung (CPAP-Therapie) darstellt (11).

Die Einstellung der individuellen Stimulationsparameter (Titrierung) im Rahmen einer polysomnografischen Untersuchung (PSG) zur individuellen Optimierung der Behandlung ist bei 85% der Patienten bereits bei der ersten Titrierung erfolgreich und wird bei den übrigen Patienten im Rahmen weiterer Titrierungen, ggf. unterstützt durch eine Schlafendoskopie, abgeschlossen (5). Die Möglichkeit, die Stimulationsparameter im Rahmen der kontinuierlichen Betreuung der Patienten jederzeit anpassen zu können (5), trägt zur nachhaltigen Zweckmäßigkeit der Methode bei (82). Die Anpassung an den Verlauf der Erkrankung und ggf. veränderte Bedingungen ist besonders bei der Behandlung chronischer Erkrankungen relevant (32).

Studienergebnisse über einen Beobachtungszeitraum von drei (80), vier (123) und bis zu fünf Jahren (58) zeigen, dass die Wirksamkeit auch langfristig erhalten bleibt. Darüber hinaus sind die Ergebnisse in der Langzeitbeobachtung in dem Zeitraum zwischen drei und fünf Jahren konstant und lassen somit auch bei langfristiger Anwendung keine „Gewöhnung“ in Bezug auf den therapeutischen Effekt erkennen (58). Die Intensität der Stimulation und Empfindlichkeit für die Stimulation zeigten keine Änderungen über einen Zeitraum von vier Jahren bei gleichbleibender Wirksamkeit (signifikante Verringerung des AHI) (123). Die Stimulation des N. hypoglossus verliert demnach bei dieser Methode über mehrere Jahre hinweg nicht an Wirksamkeit, so dass die OSA auch langfristig erfolgreich behandelt werden kann.

Weiterhin begründet sich die Zweckmäßigkeit in dem hohen Sicherheitsniveau der HGNS, welches sich aus der systematischen Auswertung der 33 Publikationen ergibt (s. Abschnitt 9.2.2). Insbesondere schwere unerwünschte Ereignisse mit Bezug zu dem jeweiligen Neurostimulationssystem sind selten und lassen sich gut behandeln. Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, vor allem Beschwerden durch die Stimulation, sind meist vorübergehender Art oder können durch eine Anpassung der Stimulationsparameter im Rahmen der Titrierung deutlich bzw. vollständig reduziert werden (84,114). Gerade in der langfristigen Anwendung ist die HGNS gut verträglich, was sowohl Langzeitbeobachtungen (58,80), als auch Registerdaten aus der Routineversorgung in Deutschland bestätigen (94).

Die Zweckmäßigkeit der HGNS ergibt sich darüber hinaus insbesondere daraus, dass die Überdruckbeatmung (CPAP-Therapie) als Standardtherapie bei den betreffenden Patienten nicht erfolgreich angewendet werden kann bzw. invasivere Therapien, die eine bleibende anatomische Veränderung im Rachenbereich mit entsprechenden Risiken bewirken (128), vermieden werden können.

Weiterhin ist der Einsatz der HGNS insofern zweckmäßig, als dass die HGNS bei geeigneten Patienten gegenüber konservativen Therapien, wie der Behandlung mit UPS oder Lagetherapie und klassisch-chirurgischen Verfahren, eine bessere Wirksamkeit und Adhärenz bzw. Sicherheit bei geeigneten Patienten erwarten lässt (s. Abschnitt 10).

11.2 Ausreichende und notwendige Versorgung

Wird eine OSA nicht wirkungsvoll behandelt, bleiben die Beeinträchtigungen der Patienten und die negativen Auswirkungen auf die Gesundheit unverändert bestehen (30,32). Diese Situation tritt regelhaft bei der Behandlung mit der Überdruckbeatmung auf, da die Adhärenz der Patienten bei dieser Therapie aufgrund unterschiedlicher Aspekte mit einer Rate von ca. 50% in relevantem Ausmaß eingeschränkt ist (22,115). Die Patienten, bei denen die Überdruckbeatmung als Goldstandard nicht erfolgreich angewendet werden kann, erhalten keine ausreichende Behandlung und eine anderweitige Versorgung ist notwendig, um die OSA wirkungsvoll behandeln und damit eine Lücke in der Versorgung dieser Patienten schließen zu können (s. Abschnitt 10).

Wird die HGNS gemäß der aktualisierten Empfehlung der S3 Leitlinie (3) bei entsprechend ausgewählten Patienten als Zweitlinientherapie nach erfolgloser Überdruckbeatmung angewendet, ergibt sich daraus zwingend, dass die Behandlung mit der HGNS in diesen Fällen ausreichend und notwendig ist, da die Patienten sonst nicht ausreichend versorgt sind.

11.3 Wirtschaftlichkeit der Behandlung

Nach § 12 Abs. 1 SGB V müssen Leistungen „wirtschaftlich“ sein, damit die GKV diese bewilligen darf. Die Eigenschaft „wirtschaftlich“ ist in § 12 Abs. 1 SGB V nicht definiert. Es ist allgemeiner Konsens, dass eine Therapie, die nicht wirksam ist, nicht wirtschaftlich sein kann, weil die für die GKV anfallenden Kosten nicht durch einen entsprechenden Nutzen gerechtfertigt sind. Dementsprechend haben wirksame Therapien unabhängig von ihren Kosten ein besseres Kosten-Nutzen-Verhältnis als nicht wirksame Therapien.

Daher begründet die Wirksamkeit einer Therapie nicht nur deren klinischen, sondern auch deren ökonomischen Nutzen, da erst der positive Behandlungseffekt die Investition in die Leistung aufwiegen kann – unter der Voraussetzung, dass der Nutzen nicht durch zusätzlichen Aufwand infolge mangelnder Sicherheit in Frage zu stellen ist. Vor diesem Hintergrund wird nachfolgend die geforderte Wirtschaftlichkeit für die Behandlung der

OSA mit der Hypoglossusnerv-Stimulation anhand deren Wirksamkeit und Sicherheit begründet.

Eine Therapie kann demnach nur wirtschaftlich sein, wenn sie wirksam ist. Die ordnungsgemäße Anwendung einer Therapie (Adhärenz, Therapietreue) ist eine Grundvoraussetzung für deren Wirksamkeit. Daher muss auch die Therapieadhärenz zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit einer Methode betrachtet werden. Für die HGNS ist eine objektive Beurteilung der Adhärenz möglich, da die Nutzungsparameter von den Stimulationssystemen aufgezeichnet werden (45,80). Somit kann die Wirtschaftlichkeit in Bezug auf die Adhärenz anhand der Nutzungsdaten objektiv beurteilt werden.

Die ausgewerteten Studien, inklusive Langzeitergebnissen über fünf Jahre, dokumentieren eine regelmäßige Anwendung der HGNS mit mehr als fünf Stunden Stimulation pro Nacht (s. Abschnitt 9.2.1.5). Die Adhärenz bei der HGNS liegt damit deutlich höher als bei der Überdruckbeatmung von durchschnittlich 3,3 Stunden Nutzung pro Nacht in einer Studie mit mehr als 2.700 Teilnehmern (138) (s.a. Abschnitt 6.4 und 10.1). Diese Ergebnisse stellen die Basis für die wirtschaftliche Anwendung der HGNS bei OSA dar. Die Wirksamkeit der Behandlung bei entsprechender Adhärenz ergibt sich wiederum aus zahlreichen klinischen Studien, u.a. zwei randomisiert kontrollierten Studien (35,75) (s. Abschnitt 9.1). Aufgrund der auch langfristig guten Verträglichkeit der Therapie (s. Abschnitt 9.2.2 und 10.3.4) ist darüber hinaus nicht damit zu rechnen, dass die Wirtschaftlichkeit der Methode durch unerwünschte Ereignisse in nennenswertem Ausmaß beeinträchtigt wird (s. Abschnitt 9.2.2).

Dementsprechend muss die HGNS gegenüber anderen Therapien, die nicht wirkungsvoll angewendet werden können, als wirtschaftlich betrachtet werden, da sie bei den betroffenen Patienten nicht nur Kosten verursacht, sondern auch – basierend auf randomisierten kontrollierten Studien – positive Behandlungsergebnisse erzielt (35,75). Darüber hinaus führt eine erfolgreiche Behandlung zur Kostenkompensation durch Vermeidung bzw. Reduktion von anderen Therapiemaßnahmen und den mit der OSA assoziierten Begleiterkrankungen (6).

Somit ist für die HGNS grundsätzlich ein besseres Kosten-Nutzen-Verhältnis anzunehmen, als für unwirksame oder weniger gut wirksame Therapien, wie es z.B. bei einer unzureichenden und damit wirkungslosen Anwendung der Überdruckbeatmung häufig der Fall ist (22,115). Auch im Vergleich zu neueren chirurgischen Behandlungsverfahren ergeben sich Vorteile, z.B. zeigte sich im Vergleich zu der transoralen robotisch-assistierten Operation (TORS) und Expansionssphinkteroplastik bei der HGNS ein besserer Behandlungserfolg bei geringerer Komplikationsrate und weniger postoperativen Wiederaufnahmen bzw. Vorstellungen in der Notfallambulanz (139). Damit bietet die HGNS gegenüber diesen Behandlungen klinische und wirtschaftlich relevante Vorteile.

11.4 Aktueller Stand der medizinischen Erkenntnisse

Der aktuelle Stand der medizinischen Erkenntnisse zu einer Behandlungsmethode kann sich unter anderem aus einer Leitlinienempfehlung oder aus aktuellen wissenschaftlichen Publikationen ergeben. Für die Methode der HGNS liegen sowohl eine Leitlinienempfehlung als auch zahlreiche wissenschaftliche Publikationen vor.

Für die Anwendung der HGNS ist eine Leitlinienempfehlung aus dem Jahr 2020 verfügbar (3). Da die Empfehlung auf einer systematischen Literatursuche basiert, ist zu bedenken, dass nach Abschluss der Literatursuche erfolgte Publikationen in der jeweiligen Leitlinie nicht berücksichtigt sein können. Die Empfehlung für HGNS basiert auf einer systematischen Literaturrecherche bis 30.04.2019 (3). Demnach kann die Empfehlung die neuesten Erkenntnisse nicht berücksichtigen, z.B. die randomisierte kontrollierte Studie von Heiser et al. (35) oder die Evidenz für weiterentwickelte Technologien in Form der bilateralen Stimulation des N. hypoglossus (19).

Um Patienten basierend auf dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse mit der HGNS behandeln zu können, ist also der behandelnde Arzt gefordert, ergänzend zu den Leitlinien neue Erkenntnisse aus aktuellen Publikationen bei der Behandlung mit zu berücksichtigen. Die seit ihrer Einführung stetig zunehmende Bedeutung und Anwendung der Methode der HGNS kann als Bestätigung dafür gewertet werden, dass die aktuellen medizinischen Erkenntnisse zur Behandlung der OSA auch in der Praxis zum Tragen kommen.

Qualifizierte Rahmenbedingungen vor Ort können grundsätzlich eine Behandlung auf dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse unterstützen. Die Arbeitsgemeinschaft Schlafmedizin der DGHNO-KHC hat Anforderungen an ein geeignetes Behandlungszentrum für die HGNS formuliert (18), die sowohl die Qualifikationen und fachliche Erfahrung, als auch die strukturellen Ressourcen betreffen (18). Sie sollen der Sicherstellung einer hohen Prozess- und Ergebnisqualität und der Minimierung von Behandlungskomplikationen dienen (18). Die Behandlung der OSA mit der HGNS erfordert gemäß der Arbeitsgemeinschaft Schlafmedizin der DGHNO-KHC mindestens die Beteiligung der Disziplinen Schlafmedizin und Kopf- und Halschirurgie jeweils mit speziellen Erfahrungen und Qualifikationen in verschiedenen Bereichen (z.B. PSG, Schlafvideoendoskopie, intraoperatives Neuromonitoring) (18). Alternativ zur Kopf- und Halschirurgie wird die Methode auch von anderen Fachrichtungen wie z.B. der Neurochirurgie, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie oder Allgemeinchirurgie mit Erfahrungen im Bereich der Operation an peripheren Nerven durchgeführt. Die Hersteller der verschiedenen Neurostimulationssysteme halten für alle Anwender entsprechende Qualifizierungsmaßnahmen in Form von Schulungen, Implantationstraining und Proctoring vor. Die qualifizierte, multidisziplinäre Versorgung mit der HGNS gemäß dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse steht typischerweise in entsprechend spezialisierten Einrichtungen zur Verfügung.

11.5 Anwendung nach den Regeln der ärztlichen Kunst

In § 28 Abs. 1 SGB V wird gefordert, dass die „Behandlung von Krankheiten nach den Regeln der ärztlichen Kunst“ durchgeführt wird, ohne dies weiter zu definieren. Auch in der Verfahrensordnung des G-BA (Stand 28. August 2021) wird diese Anforderung nicht spezifiziert (74). Die Überprüfung, ob eine Behandlung nach den Regeln der ärztlichen Kunst erfolgt, ist daher im Einzelfall zu überprüfen.

11.6 Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative

Im nachfolgenden Abschnitt wird auf Basis der aktuellen gesetzlichen Vorgaben erläutert, inwiefern die Methode der Hypoglossusnerv-Stimulation zur Behandlung der OSA die Bedingungen für das „Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative“ erfüllt.

11.6.1 Gesetzliche Grundlagen

Als gesetzliche Grundlagen wurden die Regelungen zum Begriff „Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative“ gemäß § 137c „Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus“ des SGB V herangezogen. Demnach obliegt es dem G-BA auf Antrag zu prüfen, ob Methoden „für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind“ (nach § 137c Abs. 1 SGB V).

Hat der G-BA weder eine Entscheidung nach § 137c Abs. 1 SGB V getroffen, noch eine Richtlinie zur Erprobung des G-BA nach § 137e SGB V beschlossen (dies trifft auf die HGNS zu) bemisst sich die Vergütung im stationären Leistungsbereich der GKV danach, ob die Methode das „Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative“ aufweist und sie „nach den Regeln der ärztlichen Kunst“ angewendet wird und sie damit „insbesondere medizinisch indiziert und notwendig“ ist (nach § 137c Abs. 3 S. 1 SGB V).

Gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (§ 14 Abs. 3 S. 1 des 2. Kapitels der G-BA VerfO), als Basis für die Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß §137c SGB V, sowie der Gesetzesbegründung zum GKV-Versorgungsstärkungsgesetz kann sich ein Potential etwa ergeben, wenn:

- eine Methode (Behandlungsalternative) „aufgrund ihres
 - Wirkprinzips und
 - der bisher vorliegenden Erkenntnisse
- mit der Erwartung verbunden ist, dass
 - andere
 - aufwändigere, [oder]
 - für den Patienten invasivere oder
 - bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, [oder]
 - die Methode weniger Nebenwirkungen hat, [oder]
 - sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder
 - die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann.“⁸

Dagegen ergibt sich (nach § 14 Abs. 3 S. 2 des 2. Kapitels der G-BA VerfO) ein fehlendes Potential „insbesondere dann, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass sie [die Methode, Anm. der Autoren] schädlich oder unwirksam ist.“ Dies hätte zur Folge, dass die Methode vom G-BA von der Vergütung durch die GKV ausgeschlossen wird (nach § 137c Abs. SGB V).

Stellt der G-BA in einem Bewertungsverfahren nach § 137c SGB V das "Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative" fest, muss der G-BA eine „Richtlinie zur Erprobung nach § 137e“ erlassen. Das bedeutet, dass die noch ausstehende Bewertung des Nutzens mit Hilfe einer methodisch geeigneten Studie ermöglicht werden soll. Nach § 14 Abs. 4 des 2. Kapitels der G-BA VerfO ergibt sich dieses „Potenzial einer Erprobung (...) insbesondere dann, wenn zumindest so aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen vorliegen, dass auf dieser Grundlage eine Studie geplant werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt“ (74).

⁸ Zitiert nach § 14 Abs. 3 S. 1 des 2. Kapitels der G-BA VerfO; das Format der Darstellung wurde von den Autoren verändert.

11.6.2 Die Hypoglossusnerv-Stimulation bietet das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative

Ob eine Methode die Bedingungen für das „Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative“ erfüllt, hängt gemäß der Verfahrensordnung des für die Prüfung zuständigen G-BA im Wesentlichen von der vorliegenden Evidenz ab (s. vorhergehender Abschnitt).

Zur Klarstellung sei an dieser Stelle noch einmal darauf verwiesen, dass im Falle der Behandlung mit der HGNS die Evidenz unabhängig von der verwendeten Technologie zu betrachten ist, denn das Medizinprodukt definiert hier nicht die Methode (s. Abschnitt 6.5.3). Im Rahmen seines Beschlusses vom 5. März 2020 hat der G-BA als oberstes Gremium der Selbstverwaltung im deutschen Gesundheitswesen „die Stimulation des Nervus hypoglossus in diesem Anwendungsgebiet [Behandlung der OSA, Anm. der Autoren] als eine in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise“ qualifiziert (49). Der G-BA stellt weiterhin fest, dass Unterschiede in der technischen Konstruktion zwischen einzelnen Stimulationssystemen nicht zu einem wesentlichen Unterschied hinsichtlich des Wirkprinzips und des Anwendungsgebietes führen und daher der „Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken“ nicht entgegenstehen (49). Diese Feststellung des G-BA wird durch Metaanalysen gestützt, die keine signifikante Heterogenität der Ergebnisse in der technologie-übergreifenden Auswertung erkennen können (97,98).

Die systematische Auswertung der 33 systematisch recherchierten Publikationen umfasst zwei randomisiert kontrollierte Studien, acht einarmige prospektive Behandlungsstudien, drei retrospektive Studien, mehrere Registerauswertungen inklusive einer nicht-randomisierten Parallelgruppenstudie, eine Fallserie sowie drei Metaanalysen (s. Abschnitt 8 und 9). Sie wurden in Deutschland sowie weiteren Ländern, in denen ein vergleichbarer medizinischer Qualitätsstandard herrscht, durchgeführt (Belgien, Niederlande, Frankreich, USA und Australien). Damit wird die Wirksamkeit und Sicherheit der HGNS bereits nach zehn Jahren der kommerziellen Anwendung nicht nur durch eine große Anzahl unterschiedlicher Studien, sondern auch auf einer hohen Evidenzstufe umfassend dokumentiert.

Die systematisch ausgewerteten Studien weisen jeweils vergleichbare Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientenselektion, gleichartige Behandlungsabläufe und größtenteils übereinstimmende Messparameter auf. Die Studien, inklusive Langzeitdaten über fünf Jahre, zeigen nach Art und Ausmaß ähnliche Ergebnisse und lassen insbesondere aufgrund der zwei RCTs den Schluss zu, dass die positiven Behandlungsergebnisse nicht zufällig entstanden sind, sondern auf der Wirkung der HGNS beruhen. Das zugrundeliegende Wirkprinzip der HGNS lässt vor dem pathophysiologischen Hintergrund einer neuromuskulären Dysfunktion (32) ebenfalls darauf schließen, dass die HGNS eine wirksame Therapie für die OSA darstellt.

Damit können die Bedingungen für das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative gemäß der Verfahrensordnung des G-BA als erfüllt angesehen werden. Denn mit der verfügbaren Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit sowie dem zugrundeliegenden Wirkprinzip ist die Erwartung verbunden, dass mit der Methode der HGNS

- invasivere Methoden ersetzt werden können:

Klassisch-chirurgische Verfahren sind deutlich invasiver als die HGNS, da sie durch eine chirurgische Entfernung bzw. Verlagerung von Strukturen die Anatomie des Patienten dauerhaft verändern. Die Invasivität spiegelt sich auch in entsprechenden Risiken wider (s. Abschnitt 10.2).

- nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können:

Die wirksame Anwendung der Überdruckbeatmung als Erstlinientherapie ist durch eine mangelnde Adhärenz bei ca. 50% der Fälle eingeschränkt (22,115). Weitere nichtinvasive (konservative) Therapien (UPS, Lagetherapie) sind in ihrer Wirksamkeit auf bestimmte Patienten beschränkt, zeigen teils uneinheitliche Ergebnisse und Einschränkungen bei der Adhärenz (s. Abschnitt 10.2).

- die Methode weniger Nebenwirkungen hat:

Im Vergleich mit klassisch-chirurgischen Verfahren werden die Risiken bei der HGNS minimiert (128). Die aufgrund der irreversiblen anatomischen Veränderung potenziell lebenslangen Nebenwirkungen der klassisch-chirurgischen Verfahren werden gänzlich vermieden, da die Behandlung mit der HGNS nicht die Anatomie des Patienten verändert und der Neurostimulator jederzeit wieder entfernt werden kann (s. Abschnitt 6.5).

- sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet:

In verschiedenen neueren Publikationen wird vor dem Hintergrund einer multifaktoriellen Entstehung der OSA eine stärker individualisierte Behandlung gefordert, um je nach Befund mit einer geeigneten Auswahl einer oder mehrerer Therapien die Behandlungsqualität zu erhöhen (140). Hier bietet die HGNS eine wichtige Option für ein individualisiertes Therapiekonzept (37).

- die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann:

Die HGNS weist eine hohe, langfristige Adhärenz als Basis für eine wirksame Anwendung der Therapie auf (58), was sich auch in einer großen Zufriedenheit der Patienten widerspiegelt (76,78,94,95). So kann die HGNS im Vergleich zu anderen Methoden mit eingeschränkter Adhärenz (Überdruckbeatmung, UPS, Lagetherapie (s. Abschnitte 10.1, 10.2)) auch auf diese Weise eine verbesserte Wirksamkeit erzielen.

Ferner ergibt sich für die HGNS das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative insbesondere auch dadurch, dass sie als Zweitlinientherapie bei Versagen der Überdruckbeatmung als Erstlinientherapie vorgesehen ist (3) und mithin eine nicht erfolgreiche Behandlung ersetzt bzw. eine Versorgungslücke schließen kann (s. Abschnitt 10).

Die Voraussetzung der Planbarkeit einer zum Nutznachweis methodisch geeigneten Studie nach § 14 Abs. 4 des 2. Kapitels der G-BA VerfO war für die Methode der HGNS bereits vor Durchführung der randomisierten Studie von Heiser et al. (35) erfüllt, denn die genannte Studie kann nach Ansicht der Autoren als multizentrische, randomisiert kontrollierte, doppelt verblindete Crossover-Studie als geeignet angesehen werden, um den Nutznachweis für die HGNS zur Behandlung der OSA auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau zu erbringen.

Umgekehrt gibt es keinen Anhaltspunkt dafür, dass die Methode schädlich oder unwirksam ist und deshalb von der Versorgung auszuschließen wäre. Die Sicherheit der HGNS wurde Technologie-übergreifend und bis zu einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren dokumentiert (s. Abschnitt 9.2.2). Die Erfassung der Sicherheit im Rahmen von einem internationalen Register mit deutscher Beteiligung (ADHERE) bestätigt die sichere Anwendung der HGNS in der Routineversorgung.

11.6.3 Aspekte der aktuellen Rechtsprechung

Nach aktueller Auffassung des Bundessozialgerichts (BSG) (Urteil vom 25. März 2021 - Az: B 1 KR 25/20 R, Randnummer 40) steht die Anwendung von Potentialleistungen zu Lasten der GKV „im Widerstreit zwischen Innovation und Patientenschutz“ und es werden ergänzend folgende Anforderungen definiert (Urteil vom 25. März 2021 - Az: B 1 KR 25/20 R, Randnummer 40 ff.):

Versicherte haben danach vor Erlass einer Erprobungsrichtlinie Anspruch auf die Versorgung mit Potentialleistungen, wenn die Abwägung von Chancen und Risiken zugunsten der Potentialleistung ausfällt. Dies ist dann der Fall, wenn

1. im einzelnen Behandlungsfall eine schwerwiegende Erkrankung vorliegt, für die
2. nach dem jeweiligen Behandlungsziel eine Standardtherapie nicht oder nicht mehr verfügbar ist (wobei eine Standardtherapie nicht verfügbar sein soll, wenn alle in Betracht kommenden Standardbehandlungen kontraindiziert sind oder sich als unwirksam erwiesen haben).

Auch diese zusätzlichen Anforderungen an die Leistungserbringung zu Lasten der GKV werden von der Behandlung der OSA mit der HGNS erfüllt und nachfolgend begründet.

Die Schwere der Erkrankung mit nachhaltiger Beeinträchtigung der Lebensqualität ist für die OSA aufgrund des besonders häufigen und gleichsam einschränkenden Symptoms der Tagesschläfrigkeit mit weitreichenden Auswirkungen auf den Alltag der Patienten, z.B. erhöhter Unfallgefahr, sowie der mit der OSA verbundenen erhöhten Risiken für schwerwiegende Begleiterkrankungen wie z.B. Herzinfarkt oder Schlaganfall gegeben. Die beeinträchtigte Lebensqualität wird darüber hinaus in zahlreichen Studien mit Hilfe von validierten Fragebogen dokumentiert (s. Abschnitt 5).

Da die HGNS als Zweitlinientherapie eingesetzt wird (3), ist es eine Voraussetzung für die Indikationsstellung, dass keine Standardbehandlung, nämlich die Überdruckbeatmung (CPAP-Therapie), verfügbar ist – wobei „verfügbar“ vom BSG konkretisiert wird als „wenn alle in Betracht kommenden Standardbehandlungen kontraindiziert sind oder sich als unwirksam erwiesen haben“ (Urteil vom 25. März 2021 - Az: B 1 KR 25/20 R, Ziffer 42). Das Indikationskriterium der „CPAP-Unverträglichkeit bzw. -ineffektivität“ erfüllt diese Definition, da die Patienten nur dann für die HGNS in Frage kommen, wenn mit der Überdruckbeatmung keine wirksame Behandlung möglich ist (s. Abschnitt 6.5.4.1).

Die Erfüllung der einschlägigen Regelungen der Verfahrensordnung des G-BA für die Annahme des Potentials einer erforderlichen Behandlungsalternative wurde bereits im vorhergehenden Abschnitt detailliert erläutert.

11.7 Der Nutzen der Hypoglossusnerv-Stimulation wird als erbracht angesehen

Mit den beiden in Art und Ausmaß der Ergebnisse konsistenten randomisierten kontrollierten Studien (35,75), besonders dem RCT von Heiser et al. (35), der sich dadurch auszeichnet, dass er möglichen Verzerrungen durch gezielte Maßnahmen im Studiendesign entgegenwirkt (z.B. durch eine gesteigerte Teststärke (Power)), kann ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit der HGNS und der Verbesserung der OSA, inklusive patientenrelevanter Endpunkte, aus klinischer Sicht als nachgewiesen gelten. Der Nachweis beinhaltet patientenrelevante Endpunkte und basiert auf der zweithöchsten Evidenzstufe Ib gemäß G-BA (s. Abschnitt 9.1) und erfüllt die sozialrechtlichen Vorgaben des G-BA nach § 11 Abs. 2 Nr. 2 und § 13 Abs. 2 des 2. Kapitels der G-BA Verfo, da er der vom G-BA an erster Stelle geforderten „Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten“ entspricht.

Zusammen mit den auch über die anderen ausgewerteten Studien hinweg konsistenten Ergebnissen kann demnach der Nutzen einer Behandlung mit der HGNS bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer OSA nach erfolgloser Anwendung der Überdruckbeatmung („CPAP-Unverträglichkeit bzw. -ineffektivität“, s. Abschnitt 6.5.4.1) als erbracht angesehen werden. Zusätzlich zeigen Langzeitdaten, dass eine ausreichende Therapieadhärenz als Voraussetzung für die dauerhafte Wirksamkeit der HGNS sowie die langfristig sichere Anwendung der Methode gegeben ist (58,80).

Insofern stellt sich aus Sicht der Autoren für die Behandlung mit der HGNS nicht die Frage, ob sie das „Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative“ bietet, da die systematisch ausgewertete Evidenz hochwertige Studien umfasst, die den Nutzen der Methode hinreichend belegen und somit die Anforderungen des „Potentials“ als übererfüllt angesehen werden kann. Das bedeutet, dass die Methode der Hypoglossusnerv-Stimulation zur Behandlung der OSA unter die reguläre Vergütung im stationären Sektor fällt.

12 Herausforderungen für die Hypoglossusnerv-Stimulation

Eine initiale Limitation der HGNS bestand darin, dass die Neurostimulationssysteme nicht für eine Magnetresonanztomographie (MRT) geeignet waren. Durch die technische Weiterentwicklung ist derzeit mit zwei der aktuell verfügbaren Produkte eine MRT möglich: i) Inspire-System unter bestimmten Bedingungen für die Extremitäten, Kopf und Hals (11), ii) Genio-System für 1,5 und 3 Tesla Ganzkörper MRT Untersuchungen (55).

Eine aktuelle Herausforderung besteht darin, den Anteil der Patienten, die von der Therapie profitieren, weiter zu erhöhen, um Patienten nicht unnötigen Risiken auszusetzen. Mit Hilfe von weiteren Studien muss die Behandlung der OSA mit der HGNS dafür weiterentwickelt und optimiert werden (112). Dies betrifft z.B. die Indikationsstellung anhand zusätzlicher Parameter (141), den Einsatz zusätzlicher Untersuchungen, wie z.B. die Manometrie (142) und die langfristige Optimierung der Stimulationsparameter (143).

Klinische Pfade können dabei unterstützen, die Wirksamkeit und den Ablauf der Behandlung mit der HGNS zu verbessern (126). Für Herausforderungen in der langfristigen Therapie, z.B. ein Anstieg des AHI, persistierende Symptome oder eine unzureichende Adhärenz, werden laut Whelan und Soose derzeit Leitlinien für einen systematischen „best-practice“ Umgang entwickelt (124).

Nicht zuletzt sind Untersuchungen zu erwarten, inwieweit die Therapie mit der HGNS auch die mit der OSA verbundenen Komorbiditäten, insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen, wirksam behandeln und die Mortalität reduzieren kann.

Derzeit sind diverse aktive Studien zur weiteren Untersuchung der Methode der Hypoglossusnerv-Stimulation mit den unterschiedlichen Stimulationstechnologien zu unterschiedlichen Fragestellungen im weltweiten Studienregister „ClinicalTrials.gov“ registriert (144), die in den kommenden Jahren die Evidenzbasis für die HGNS weiter verbreitern werden. An dieser Stelle soll lediglich beispielhaft auf einige Studien hingewiesen werden:

- „THN3“ (Targeted Hypoglossal Neurostimulation Study #3) mit 138 Teilnehmern (145),
- „Inspire® Post-Approval Study / Protocol Number 2014-001“ mit 127 Teilnehmern (146),
- „CARDIOSA-12“ (HGNS on Cardiovascular Outcomes) mit 65 Teilnehmern (111),
- „BETTER SLEEP“ (Bilateral Hypoglossal Nerve StimulaTion for TreatmEnt of ObstRuctive SLEEP Apnoea With and Without Complete Concentric Collapse) mit 42 Teilnehmern (147),

-
- „DREAM“ (Dual-sided Hypoglossal neRvE stimuLation for the treatMent of Obstructive Sleep Apnea) mit 134 Teilnehmern (148) und
 - „EliSA“ (A Post-market Clinical Follow up of the Genio™ System for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults) mit 110 Teilnehmern (149).

12.1 Belastbarkeit des Befundes „CPAP-Unverträglichkeit“

Bei der Überdruckbeatmung lässt sich die Unverträglichkeit bzw. Non-Adhärenz nicht immer an objektiv messbaren Befunden festmachen. Daher sollte im Kontext des deutschen Gesundheitswesens die Belastbarkeit und Reproduzierbarkeit dieses Indikationskriteriums im individuellen Fall gestärkt werden. Dies könnte beispielsweise durch die Implementierung eines Schemas zur Standardisierung der Prüfkriterien, des Prüfablaufs und der Dokumentation mit Beteiligung mehrerer Fachgruppen an spezialisierten Zentren erreicht werden, wie es sich für andere Methoden bereits bewährt hat (150,151). Fietze et al. haben 2020 für die fünf Begriffe „PAP-Inakzeptanz“, „PAP-Unverträglichkeit“, „PAP-Intoleranz“, „PAP-Versagen“ und „PAP-Abbruch“ einen „Vorschlag für eine standardisierte Terminologie“ aus klinischer Sicht veröffentlicht (51). Darüber hinaus wäre eine weitere Schärfung der Definition wünschenswert. Ziel muss es sein, anhand der lückenlosen und fachlich begründeten Dokumentation des Prüfprozesses und der Prüfentscheidungen den jeweiligen Befund („Unverträglichkeit“, „Ineffektivität“, „Non-Adhärenz“ u.a.) für unbeteiligte Dritte so darzustellen, dass die verwendeten Begriffe einheitlich definiert sind und die Therapieentscheidung nachvollziehbar ist.

13 Zusammenfassende Bewertung

Der Bedarf an einer wirksamen und sicheren Therapie der obstruktiven Schlafapnoe ist groß, da durch die Erkrankung nicht nur viele Menschen in Deutschland in ihrem täglichen Leben stark beeinträchtigt und gravierenden Gesundheitsrisiken ausgesetzt sind, sondern auch weil die Gesellschaft insgesamt aufgrund der dadurch entstehenden erheblichen direkten und indirekten Kosten betroffen ist.

Zur Behandlung der OSA gilt derzeit die nächtliche Überdruckbeatmung (CPAP-Therapie) als Goldstandard bzw. Erstlinientherapie. Insbesondere eine mangelnde Therapieadhärenz führt dazu, dass etwa die Hälfte der Patienten mit der Überdruckbeatmung nicht erfolgreich behandelt werden können und im Ergebnis unverändert von den Symptomen und Gesundheitsrisiken der OSA betroffen sind. Die betroffenen Patienten wenden die Überdruckbeatmung unzureichend an, wodurch sie wirkungslos wird, oder sie brechen die Anwendung vollständig ab.

Für diese Patienten stehen neben der Überdruckbeatmung verschiedene konservative und klassisch-chirurgische Behandlungsmethoden als (Zweitlinientherapie) zur Verfügung. Die konservativen Methoden (z.B. Lagertherapie oder Behandlung mit Unterkieferprotrusionsschienen) sind auf bestimmte Patientengruppen beschränkt bzw. in ihrer Wirksamkeit limitiert. Die klassisch-chirurgischen Methoden (z.B. Uvulopalatopharyngoplastik oder Vorverlagerung von Ober- und Unterkiefer) eignen sich ebenfalls nur für bestimmte Patienten und weisen überwiegend keine zufriedenstellende Wirksamkeit auf. Zudem ist die für diese Methoden verfügbare Evidenz, vor allem zur langfristigen Wirksamkeit, sowohl im Umfang als auch in der Qualität limitiert. Die klassisch-chirurgischen Methoden stellen darüber hinaus einen gravierenden, irreversiblen Eingriff dar, der bleibende anatomische Veränderungen im Bereich des Rachens bedingt. Dies ist mit entsprechenden operativen und langfristigen Risiken verbunden, so dass – abhängig vom jeweiligen Operationsverfahren – bei begrenzter Wirksamkeit ein mehr oder weniger ungünstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis resultiert.

Aufgrund der zahlreichen Limitationen der Überdruckbeatmung sowie der konservativen und klassisch-chirurgischen Behandlungsalternativen entsteht eine bedeutende Lücke in der Versorgung von Patienten mit OSA. Die Methode der Hypoglossusnerv-Stimulation leistet einen wesentlichen Beitrag dazu, die bestehende Versorgungslücke zu schließen und stellt daher eine wertvolle Ergänzung in der Behandlung der OSA dar.

Die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit der Methode der HGNS gründet sich auf umfangreiche und hochwertige Evidenz, welche die in der Verfahrensordnung des G-BA definierten Anforderungen für eine Nutzenbewertung erfüllt (vgl. § 11 Abs. 2 Nr. 2 und § 13 Abs. 2 des 2. Kapitels der G-BA Verfo). Die Evidenz beinhaltet zwei randomisierte kontrollierte Studien sowie Langzeitergebnisse mit bis zu fünf Jahren Beobachtungszeit

und zahlreiche einarmige Studien, ergänzt durch Daten aus der Routineversorgung (Registerauswertungen).

Basierend auf der systematischen Recherche und Auswertung von 33 Publikationen werden nicht nur die Kriterien für das „Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative“ nach § 137c SGB V als erfüllt, sondern es wird auch der Nutzen der HGNS zur Behandlung der OSA auf hohem Evidenzniveau als hinreichend belegt angesehen. Dies macht sich insbesondere an der signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung von patientenrelevanten Endpunkten (Tagesschläfrigkeit, Lebensqualität) in zwei randomisierten Studien mit einer für die Therapie relevanten Anzahl von Studienteilnehmern (insgesamt n = 132) (35,75) fest.

Weiterhin zeigen die Ergebnisse für die untersuchten Endpunkte über alle Studien hinweg eine starke Konsistenz. Das bedeutet, dass die Verbesserung der OSA in vergleichbarer Art und Ausprägung unabhängig von den jeweiligen Bedingungen der einzelnen Studie und der verwendeten Technologie aufgetreten ist und daher bei ordnungsgemäßer Anwendung verlässlich erwartet werden kann.

Die HGNS ist – anders als die klassisch-chirurgischen Verfahren – eine vollständig reversible chirurgische Behandlungsmethode mit hohem Sicherheitsniveau. Die vorliegende systematische Literaturlauswertung zeigt, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Behandlung mit der HGNS selten und gut behandelbar sind. Nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten hauptsächlich in den ersten Wochen nach der Implantation des Neurostimulators auf und sind zum großen Teil vorübergehender Art oder bilden sich nach Anpassung der Stimulationsparameter zurück.

Ein weiterer wesentlicher Unterschied und Vorteil der HGNS gegenüber klassisch-chirurgischen Verfahren besteht darin, dass die Einstellung der Stimulationsparameter eine Anpassung der Behandlung an die patientenindividuellen Erfordernisse ermöglicht. So kann die HGNS auch im langfristigen Verlauf der OSA jederzeit an veränderte Bedingungen angepasst werden. Zusätzlich besteht die Möglichkeit zwischen verschiedenen Stimulationstechnologien (bilateral zyklisch, einseitig atmungsgesteuert, einseitig kontinuierlich) auszuwählen und so die im Einzelfall am besten geeignete Technologie einzusetzen.

Gemäß der Teil-Aktualisierung der S3-Leitlinie der DGSM hat die Methode der HGNS zur Behandlung der OSA in den letzten Jahren einen festen Stellenwert erhalten (3). Diese Einschätzung wird im aktualisierten Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Schlafmedizin der DGHNO-KHC bestätigt (18). Vor dem Hintergrund des vorliegenden Dokuments erwarten die Autoren, dass die in den Leitlinien bereits vorhandene positive Empfehlung für die HGNS zur Behandlung der OSA aufgrund der zwischenzeitlich hinzugekommenen Evidenz von den zuständigen Fachgesellschaften im Rahmen der nächsten Aktualisierung angepasst und verstärkt wird.

Aus Vergütungssicht kann die HGNS als in Deutschland in die Routineversorgung eingeführte Methode betrachtet werden. Der bis einschließlich 2020 gültige NUB-Status 1⁹ wurde von dem für die Weiterentwicklung des G-DRG-Systems zuständigen Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) anhand der Kalkulationsdaten aus dem Jahr 2019 in Form eines neu geschaffenen Zusatzentgelts (ZE2021-187 „Neurostimulatoren zur Hypoglossusnerv-Stimulation“) in 2021 in die reguläre Vergütung des aG-DRG-Systems überführt. Das bedeutet, dass bereits im Jahr 2019 ausreichend viele Fälle in mehreren Kalkulationskrankenhäusern behandelt und mit den zugehörigen Leistungs- und Kostendaten dokumentiert wurden, damit das InEK auf dieser Datenbasis ein Zusatzentgelt implementieren und die Methode so in der regulären Vergütungssystematik verankern konnte.

Zusammenfassend führt die systematische Literaturlauswertung und Bewertung der Methode der HGNS im Kontext des deutschen Gesundheitssystems zu dem Ergebnis, dass die Anwendung der HGNS bei mittelschwerer bis schwerer OSA als Zweitlinientherapie nach Versagen der Überdruckbeatmung die Anforderungen des SGB V für eine Vergütung innerhalb der GKV erfüllt, da sie zweckmäßig und wirtschaftlich ist, dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht und eine ausreichende und notwendige Versorgung darstellt.

⁹ Regelung zur überbrückenden Vergütung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) im stationären Bereich gem. § 6 Abs. 2 KHEntgG.

14 Literaturverzeichnis

1. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3). American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). InEK DatenBrowser [Internet]. [zitiert 10. November 2021]. Verfügbar unter: <https://datenbrowser.inek.org/>
3. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen [Internet]. AWMF online. 2020 [zitiert 10. Oktober 2021]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/063_D_Ges_fuer_Schlafforschung_und_Schlafmedizin/063-001I_S3_SBAS_Teil-Aktualisierung_2020_2020-09.pdf
4. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“ [Internet]. AWMF online. 2017 [zitiert 10. Oktober 2021]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-001I_S3_SBAS_2017-08_2_verlaengert_und_Hinweis_Teil-Aktualisierung_2020-07.pdf
5. Heiser C, Hofauer B. Stimulation bei Schlafapnoe: Stimulation des Nervus hypoglossus zur Behandlung der OSA. HNO. September 2018;66(9):705–16.
6. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. J Thorac Dis. August 2015;7(8):1311–22.
7. Lee W, Nagubadi S, Kryger MH, Mokhlesi B. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: a Population-based Perspective. Expert Rev Respir Med. Juni 2008;2(3):349–64.
8. Randerath WJ, Hein H, Arzt M, Galetke W, Nilius G, Penzel T, u. a. Konsensuspapier zur Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen bei Erwachsenen. Pneumologie. 2014;68(02):106–23.
9. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O’Connor GT, u. a. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. PLoS Med. August 2009;6(8):e1000132.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. BUB-Richtlinie/ Anlage A (Polygraphie und Polysomnographie) [Internet]. 2004 [zitiert 25. Mai 2022]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/beschluesse/146/>
11. Mashaqi S, Patel SI, Combs D, Estep L, Helmick S, Machamer J, u. a. The Hypoglossal Nerve Stimulation as a Novel Therapy for Treating Obstructive Sleep Apnea - A Literature Review. Int J Environ Res Public Health. Februar 2021;18(4).

12. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP); Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM); Verband Pneumologischer Kliniken (VPK); Bundesverband der Pneumologen (BdP). Positionspapier zur Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen bei Erwachsenen. Bd. 68, Pneumologie. 2014. S. 15–8.
13. Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care*. September 2010;55(9):1155–67.
14. Frost & Sullivan. Hidden Health Crisis Costing America Billions. *Am Acad Sleep Med*. 2016;
15. Tarasiuk A, Reuveni H. The economic impact of obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*. November 2013;19(6):639–44.
16. Benjafield A V, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, u. a. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. August 2019;7(8):687–98.
17. ArGe Schlafmedizin. Leitlinie: „HNO-spezifische Therapie der obstruktiven Schlafapnoe bei Erwachsenen“ Langfassung [Internet]. AWMF online. 2015. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-069l_S2e_Obstruktive_Schlafapnoe_Erwachsene_2015-12-abgelaufen.pdf
18. Steffen A, Heiser C, Galetke W, Herkenrath S-D, Maurer JT, Eck G, u. a. Die Stimulation des Nervus hypoglossus in der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe. Aktualisiertes Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Schlafmedizin der DGHNO-KHC. *Laryngorhinootologie*. Januar 2021;100(1):15–20.
19. Eastwood PR, Barnes M, MacKay SG, Wheatley JR, Hillman DR, Nguyễn X-L, u. a. Bilateral hypoglossal nerve stimulation for treatment of adult obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. Januar 2020;55(1).
20. Wray CM, Thaler ER. Hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea: A review of the literature. *World J Otorhinolaryngol - head neck Surg*. Dezember 2016;2(4):230–3.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Unterkieferprotrusionsschiene bei obstruktiver Schlafapnoe. 2020 [zitiert 10. Oktober 2021]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4576/2020-11-20_MVV-RL_Unterkieferprotrusionsschiene-OSA_BAnz.pdf
22. Xia F, Sawan M. Clinical and Research Solutions to Manage Obstructive Sleep Apnea: A Review. *Sensors (Basel)*. März 2021;21(5).
23. Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, Pallanch JF, Elamin MB, Katz SG, u. a. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*. Oktober 2010;33(10):1396–407.

24. Chaiard J, Weaver TE. Update on Research and Practices in Major Sleep Disorders: Part I. Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J Nurs Scholarsh an Off Publ Sigma Theta Tau Int Honor Soc Nurs*. September 2019;51(5):500–8.
25. Sunwoo BY, Light M, Malhotra A. Strategies to augment adherence in the management of sleep-disordered breathing. *Respirology*. April 2020;25(4):363–71.
26. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev*. Dezember 2011;15(6):343–56.
27. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. Februar 2019;15(2):335–43.
28. Weaver TE. Novel Aspects of CPAP Treatment and Interventions to Improve CPAP Adherence. *J Clin Med*. Dezember 2019;8(12).
29. Chou MSH, Ting NCH, El-Turk N, Harrington Z, Dobler CC. Treatment burden experienced by patients with obstructive sleep apnoea using continuous positive airway pressure therapy. *PLoS One*. 2021;16(6):e0252915.
30. Soose RJ, Padhya TA, Gillespie MB, Froymovich O, Lin H-S, Woodson BT. OSA treatment history in an upper airway stimulation trial cohort. *World J Otorhinolaryngol - head neck Surg*. Juni 2017;3(2):79–84.
31. Rotty M-C, Suehs CM, Mallet J-P, Martinez C, Borel J-C, Rabec C, u. a. Mask side-effects in long-term CPAP-patients impact adherence and sleepiness: the InterfaceVent real-life study. *Respir Res*. Januar 2021;22(1):17.
32. Dedhia RC, Strollo PJ, Soose RJ. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Past, Present, and Future. *Sleep*. Juni 2015;38(6):899–906.
33. Malhotra A. Hypoglossal-nerve stimulation for obstructive sleep apnea. Bd. 370, *The New England journal of medicine*. 2014. S. 170–1.
34. Heiser C, Hofauer B. Hypoglossusnervstimulation bei CPAP-Versagen: Evolution einer Alternativbehandlung für Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. *HNO [Internet]*. 2017;65(2):99–106. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00106-016-0247-2>
35. Heiser C, Steffen A, Hofauer B, Mehra R, Strollo PJJ, Vanderveken OM, u. a. Effect of Upper Airway Stimulation in Patients with Obstructive Sleep Apnea (EFFECT): A Randomized Controlled Crossover Trial. *J Clin Med*. Juni 2021;10(13).
36. Heiser C, Vanderveken OM, Edenharter GM, Hofauer B. Cross motor innervation of the hypoglossal nerve - a pilot study of predictors for successful opening of the soft palate. *Sleep Breath*. März 2021;25(1):425–31.

37. Baptista PM, Costantino A, Moffa A, Rinaldi V, Casale M. Hypoglossal Nerve Stimulation in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Patient Selection and New Perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2020;12:151–9.
38. Safiruddin F, Vanderveken OM, de Vries N, Maurer JT, Lee K, Ni Q, u. a. Effect of upper-airway stimulation for obstructive sleep apnoea on airway dimensions. *Eur Respir J*. Januar 2015;45(1):129–38.
39. Heiser C, Edenharter G, Bas M, Wirth M, Hofauer B. Palatoglossus coupling in selective upper airway stimulation. *Laryngoscope*. Oktober 2017;127(10):E378–83.
40. Schwartz AR, Eisele DW, Hari A, Testerman R, Erickson D, Smith PL. Electrical stimulation of the lingual musculature in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. August 1996;81(2):643–52.
41. Eastwood PR, Barnes M, Walsh JH, Maddison KJ, Hee G, Schwartz AR, u. a. Treating obstructive sleep apnea with hypoglossal nerve stimulation. *Sleep*. November 2011;34(11):1479–86.
42. Van de Heyning PH, Badr MS, Baskin JZ, Cramer Bornemann MA, De Backer WA, Dotan Y, u. a. Implanted upper airway stimulation device for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. Juli 2012;122(7):1626–33.
43. Mwenge GB, Rombaux P, Dury M, Lengelé B, Rodenstein D. Targeted hypoglossal neurostimulation for obstructive sleep apnoea: a 1-year pilot study. *Eur Respir J*. Februar 2013;41(2):360–7.
44. Strollo PJJ, Gillespie MB, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, u. a. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Durability of the Treatment Effect at 18 Months. *Sleep*. Oktober 2015;38(10):1593–8.
45. Nyxoah. Das Genio™-System Gebrauchsanweisung für Schlaflabore. 2019.
46. Inspire Medical Systems. Inspire Therapie bei obstruktiver Schlafapnoe [Internet]. 2021 [zitiert 27. Oktober 2021]. Verfügbar unter: https://www.inspiresleep.de/fileadmin/user_upload/user_upload/DE/Pressekit/210712_Inspire_ENT_Broschuere_DE_V5_ANSICHT.pdf
47. Kezirian EJ, Goding GSJ, Malhotra A, O'Donoghue FJ, Zammit G, Wheatley JR, u. a. Hypoglossal nerve stimulation improves obstructive sleep apnea: 12-month outcomes. *J Sleep Res*. Februar 2014;23(1):77–83.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß 2. Kapitel § 38 Absatz 2 Satz 1 der Verfahrensordnung: Stimulation des Nervus hypoglossus durch ein teilimplantierbares Stimulationssystem bei obstruktiver Schlafapnoe. 2020 [zitiert 10. Oktober 2021]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4194/2020-03-05_137h_BAh-19-002_HGNS-OSA_BAnz.pdf

49. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß 2. Kapitel § 38 Absatz 2 Satz 1 der Verfahrensordnung: Stimulation des Nervus hypoglossus durch ein teilimplantierbares Stimulationssystem bei obstruktiver Schlafapnoe. 2020; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6402/2020-03-05_137h_BAh-19-002_HGNS-OSA_TrG.pdf
50. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Fallpauschalen-Katalog 2022. [Internet]. 2021 [zitiert 3. März 2022]. Verfügbar unter: https://www.g-drg.de/aG-DRG-System_2022/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2022
51. Fietze I, Ficker JH, Heiser C, Hofauer B, Schädlich S, Warmuth R, u. a. Wenn CPAP nicht genutzt oder nicht vertragen wird – Vorschlag für eine standardisierte Terminologie. Somnologie [Internet]. 2020;24(2):102–5. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s11818-020-00233-0>
52. Ong AA, Murphey AW, Nguyen SA, Soose RJ, Woodson BT, Vanderveken OM, u. a. Efficacy of Upper Airway Stimulation on Collapse Patterns Observed during Drug-Induced Sedation Endoscopy. Off J Am Acad Otolaryngol - Head Neck Surg. Mai 2016;154(5):970–7.
53. Vanderveken OM, Maurer JT, Hohenhorst W, Hamans E, Lin H-S, Vroegop A V, u. a. Evaluation of drug-induced sleep endoscopy as a patient selection tool for implanted upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. J Clin sleep Med Off Publ Am Acad Sleep Med. Mai 2013;9(5):433–8.
54. Kastoer C, Benoist LBL, Dieltjens M, Torensma B, de Vries LH, Vonk PE, u. a. Comparison of upper airway collapse patterns and its clinical significance: drug-induced sleep endoscopy in patients without obstructive sleep apnea, positional and non-positional obstructive sleep apnea. Sleep Breath. Dezember 2018;22(4):939–48.
55. Nyxoah. Nyxoah Announces CE-Mark Indication Approval to Treat Complete Concentric Collapse (CCC) Patients [Internet]. 2021 [zitiert 23. Oktober 2021]. Verfügbar unter: <https://nyxoah.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/nyxoah-announces-ce-mark-indication-approval-treat-complete>
56. Nyxoah. Nyxoah Announces U.S. FDA Breakthrough Device Designation Granted for the Genio® System for Obstructive Sleep Apnea and Complete Concentric Collapse [Internet]. 2021 [zitiert 7. Oktober 2021]. Verfügbar unter: <https://nyxoah.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/nyxoah-announces-us-fda-breakthrough-device-designation-granted>
57. Inspire Medical Systems. System Implant Manual [Internet]. 2021 [zitiert 27. Oktober 2021]. Verfügbar unter: https://www.inspiresleep.de/fileadmin/user_upload/user_upload/DE/Pressekit/210712_Inspire_ENT_Broschuere_DE_V5_ANSICHT.pdf

-
58. Woodson BT, Strohl KP, Soose RJ, Gillespie MB, Maurer JT, de Vries N, u. a. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: 5-Year Outcomes. *Off J Am Acad Otolaryngol - Head Neck Surg.* Juli 2018;159(1):194–202.
 59. Arens P, Penzel T, Fietze I, Blau A, Weller B, Olze H, u. a. Safety and effectiveness in explantation and re-implantation of hypoglossal nerve stimulation devices. *Eur Arch oto-rhino-laryngology Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngological Soc Affil with Ger Soc Oto-Rhino-Laryngology - Head Neck Surg.* Februar 2021;278(2):477–83.
 60. Bellamkonda N, Shiba T, Mendelsohn AH. Adverse Events in Hypoglossal Nerve Stimulator Implantation: 5-Year Analysis of the FDA MAUDE Database. *Off J Am Acad Otolaryngol - Head Neck Surg.* Februar 2021;164(2):443–7.
 61. Statistisches Bundesamt (Destatis). Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik): Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt 2020. 2021.
 62. Statistisches Bundesamt (Destatis). Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik): Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt 2019. 2020.
 63. Statistisches Bundesamt (Destatis). Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik): Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt 2018. 2019.
 64. Statistisches Bundesamt (Destatis). Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik): Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt 2017. 2018.
 65. Statistisches Bundesamt (Destatis). Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik): Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt 2016. 2017.
 66. Statistisches Bundesamt (Destatis). Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik): Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt 2015. 2016.
 67. Statistisches Bundesamt (Destatis). Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik): Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt 2014. 2015.
 68. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2022. [Internet]. [zitiert 3. März 2022]. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/>
 69. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). OPS Version 2022. [Internet]. [zitiert 3. März 2022]. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2022/>

-
70. Universitätsklinikum Aachen. Anlage E zum Entgeltkatalog für das Universitätsklinikum Aachen. Katalog der krankenhausindividuellen Zusatzentgelte 2022. 2022.
 71. Pietzsch JB, Richter A-K, Randerath W, Steffen A, Liu S, Geisler BP, u. a. Clinical and Economic Benefits of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a European Setting. *Respiration*. 2019;98(1):38–47.
 72. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, u. a. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. März 2021;372:n71.
 73. CEBM. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) [Internet]. Centre for Evidence-based Medicine (CEBM). 2021 [zitiert 30. November 2021]. Verfügbar unter: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
 74. Gemeinsamer Bundesausschusses. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 28. August 2021. 2021 [zitiert 19. November 2021]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf
 75. Woodson BT, Gillespie MB, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Steward DL, u. a. Randomized controlled withdrawal study of upper airway stimulation on OSA: short- and long-term effect. *Off J Am Acad Otolaryngol - Head Neck Surg*. November 2014;151(5):880–7.
 76. Mehra R, Steffen A, Heiser C, Hofauer B, Withrow K, Doghramji K, u. a. Upper Airway Stimulation versus Untreated Comparators in Positive Airway Pressure Treatment-Refractory Obstructive Sleep Apnea. *Ann Am Thorac Soc*. Dezember 2020;17(12):1610–9.
 77. Hofauer B, Philip P, Wirth M, Knopf A, Heiser C. Effects of upper-airway stimulation on sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. Dezember 2017;21(4):901–8.
 78. Hofauer B, Steffen A, Knopf A, Hasselbacher K, Heiser C. Patient experience with upper airway stimulation in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. März 2019;23(1):235–41.
 79. Steffen A, Sommer JU, Hofauer B, Maurer JT, Hasselbacher K, Heiser C. Outcome after one year of upper airway stimulation for obstructive sleep apnea in a multicenter German post-market study. *Laryngoscope*. Februar 2018;128(2):509–15.
 80. Steffen A, Sommer UJ, Maurer JT, Abrams N, Hofauer B, Heiser C. Long-term follow-up of the German post-market study for upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. September 2020;24(3):979–84.

81. Heiser C, Maurer JT, Hofauer B, Sommer JU, Seitz A, Steffen A. Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study. *Off J Am Acad Otolaryngol - Head Neck Surg.* Februar 2017;156(2):378–84.
82. Gillespie MB, Soose RJ, Woodson BT, Strohl KP, Maurer JT, de Vries N, u. a. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Patient-Reported Outcomes after 48 Months of Follow-up. *Off J Am Acad Otolaryngol - Head Neck Surg.* April 2017;156(4):765–71.
83. Soose RJ, Woodson BT, Gillespie MB, Maurer JT, de Vries N, Steward DL, u. a. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Self-Reported Outcomes at 24 Months. *J Clin Sleep Med.* Januar 2016;12(1):43–8.
84. Strollo PJJ, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, u. a. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* Januar 2014;370(2):139–49.
85. Woodson BT, Soose RJ, Gillespie MB, Strohl KP, Maurer JT, de Vries N, u. a. Three-Year Outcomes of Cranial Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: The STAR Trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* Januar 2016;154(1):181–8.
86. Heiser C, Knopf A, Bas M, Gahleitner C, Hofauer B. Selective upper airway stimulation for obstructive sleep apnea: a single center clinical experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* März 2017;274(3):1727–34.
87. Bohorquez D, Mahmoud AF, Yu JL, Thaler ER. Upper airway stimulation therapy and sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* April 2020;130(4):1085–9.
88. Huntley C, Kaffenberger T, Doghramji K, Soose R, Boon M. Upper Airway Stimulation for Treatment of Obstructive Sleep Apnea: An Evaluation and Comparison of Outcomes at Two Academic Centers. *J Clin sleep Med Off Publ Am Acad Sleep Med.* September 2017;13(9):1075–9.
89. Vonk PE, Ravesloot MJL, van Maanen JP, de Vries N. Short-term results of upper airway stimulation in obstructive sleep apnoea patients: the Amsterdam experience. *J Laryngol Otol.* Mai 2020;134(5):447–52.
90. Friedman M, Jacobowitz O, Hwang MS, Bergler W, Fietze I, Rombaux P, u. a. Targeted hypoglossal nerve stimulation for the treatment of obstructive sleep apnea: Six-month results. *Laryngoscope.* November 2016;126(11):2618–23.
91. Weeks B, Bao G, Gilbert TM, Emdur L. Hypoglossal Nerve Stimulator Implantation in a Non-Academic Setting: Two-Year Result. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* August 2018;3(4):315–8.
92. Boon M, Huntley C, Steffen A, Maurer JT, Sommer JU, Schwab R, u. a. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Results from the ADHERE Registry. *Off J Am Acad Otolaryngol - Head Neck Surg.* August 2018;159(2):379–85.

-
93. Coca KK, Heiser C, Huntley C, Boon M, de Vries N, Mamidala M, u. a. Hypoglossal Nerve Stimulation Usage by Therapy Nonresponders. *Otolaryngol Head Neck Surg.* August 2021;1945998211036867.
 94. Thaler E, Schwab R, Maurer J, Soose R, Larsen C, Stevens S, u. a. Results of the ADHERE upper airway stimulation registry and predictors of therapy efficacy. *Laryngoscope.* Mai 2020;130(5):1333–8.
 95. Hasselbacher K, Hofauer B, Maurer JT, Heiser C, Steffen A, Sommer JU. Patient-reported outcome: results of the multicenter German post-market study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* Juli 2018;275(7):1913–9.
 96. Kompelli AR, Ni JS, Nguyen SA, Lentsch EJ, Neskey DM, Meyer TA. The outcomes of hypoglossal nerve stimulation in the management of OSA: A systematic review and meta-analysis. *World J Otorhinolaryngol - head neck Surg.* März 2019;5(1):41–8.
 97. Certal VF, Zaghi S, Riaz M, Vieira AS, Pinheiro CT, Kushida C, u. a. Hypoglossal nerve stimulation in the treatment of obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* Mai 2015;125(5):1254–64.
 98. Costantino A, Rinaldi V, Moffa A, Luccarelli V, Bressi F, Cassano M, u. a. Hypoglossal nerve stimulation long-term clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* Juni 2020;24(2):399–411.
 99. Bestourous DE, Pasick LJ, Benito DA, Zapanta PE. Adverse events associated with the Inspire implantable hypoglossal nerve stimulator: A MAUDE database review. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(6):102616.
 100. Messerer D, Porzsolt F, Hasford J, Neiß A. Vorteile und Probleme multizentrischer Therapiestudien am Beispiel einer Studie zur Behandlung des metastasierenden Nierenzellkarzinoms mit rekombinantem Interferon-Alpha-2C. *Oncol Res Treat* [Internet]. 1987;10(1):43–9. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000216367>
 101. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen. Abschlussbericht. 2020.
 102. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* Dezember 1991;14(6):540–5.
 103. Johns M. Epworth Sleepiness Scale (ESS) [Internet]. [zitiert 20. November 2021]. Verfügbar unter: <https://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>
 104. Patel S, Kon SSC, Nolan CM, Barker RE, Simonds AK, Morrell MJ, u. a. The Epworth Sleepiness Scale: Minimum Clinically Important Difference in Obstructive Sleep Apnea. Bd. 197, *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2018. S. 961–3.

105. Crook S, Sievi NA, Bloch KE, Stradling JR, Frei A, Puhan MA, u. a. Minimum important difference of the Epworth Sleepiness Scale in obstructive sleep apnoea: estimation from three randomised controlled trials. *Thorax*. April 2019;74(4):390–6.
106. Weaver TE, Laizner AM, Evans LK, Maislin G, Chugh DK, Lyon K, u. a. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep*. Oktober 1997;20(10):835–43.
107. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CFP, Greenberg H, u. a. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*. Juni 2007;30(6):711–9.
108. Kennedy B, Lasserson TJ, Wozniak DR, Smith I. Pressure modification or humidification for improving usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane database Syst Rev*. Dezember 2019;12(12):CD003531.
109. Dedhia RC, Shah AJ, Bliwise DL, Quyyumi AA, Strollo PJ, Li Q, u. a. Hypoglossal Nerve Stimulation and Heart Rate Variability: Analysis of STAR Trial Responders. *Off J Am Acad Otolaryngol - Head Neck Surg*. Januar 2019;160(1):165–71.
110. Aurora RN, Crainiceanu C, Gottlieb DJ, Kim JS, Punjabi NM. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. März 2018;197(5):653–60.
111. ClinicalTrials.gov. Cardiovascular Endpoints for Obstructive Sleep Apnea With Twelfth Nerve Stimulation (CARDIOSA-12): A Randomized, Sham-Controlled, Double-Blinded, Crossover Trial [Internet]. 2021 [zitiert 24. November 2021]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03359096?term=CARDIOSA-12&draw=2&rank=1>
112. Suurna M V, Jacobowitz O, Chang J, Koutsourelakis I, Smith D, Alkan U, u. a. Improving outcomes of hypoglossal nerve stimulation therapy: current practice, future directions, and research gaps. *Proceedings of the 2019 International Sleep Surgery Society Research Forum. J Clin sleep Med Off Publ Am Acad Sleep Med*. Dezember 2021;17(12):2477–87.
113. Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. Februar 1996;19(2):156–77.
114. Woodson BT. Reply on „Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: 5-Year Outcomes“. Bd. 159, *Official Journal of American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. England; 2018. S. 806.
115. Orr JE, Ishman SL, Sarmiento KF. Stimulating Progress in the Upper Airway. Bd. 38, *Sleep*. 2015. S. 851–2.

-
116. Hassan F, Kaplish N. Hypoglossal Nerve Stimulator: A Novel Treatment Approach for OSA - Overview of Treatment, Including Diagnostic and Patient Criteria and Procedural Terminology Codes. *Chest*. Oktober 2021;160(4):1406–12.
 117. Nerfeldt P, Friberg D. Effectiveness of Oral Appliances in Obstructive Sleep Apnea with Respiratory Arousals. *J Clin Sleep Med*. August 2016;12(8):1159–65.
 118. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche vertragszahnärztliche Versorgung (Behandlungsrichtlinie): Unterkieferprotrusionsschiene bei obstruktiver Schlafapnoe. 2021 [zitiert 3. März 2022]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4813/2021-05-06_Behandlungs-RL_Unterkieferprotrusionsschiene_BAnz.pdf
 119. Bignold JJ, Deans-Costi G, Goldsworthy MR, Robertson CA, McEvoy D, Catchside PG, u. a. Poor long-term patient compliance with the tennis ball technique for treating positional obstructive sleep apnea. *J Clin sleep Med Off Publ Am Acad Sleep Med*. Oktober 2009;5(5):428–30.
 120. Smith DF, Cohen AP, Ishman SL. Surgical management of OSA in adults. *Chest*. Juni 2015;147(6):1681–90.
 121. Franklin KA, Anttila H, Axelsson S, Gislason T, Maasilta P, Myhre KI, u. a. Effects and side-effects of surgery for snoring and obstructive sleep apnea--a systematic review. *Sleep*. Januar 2009;32(1):27–36.
 122. Halle TR, Oh MS, Collop NA, Quyyumi AA, Bliwise DL, Dedhia RC. Surgical Treatment of OSA on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review. *Chest*. Dezember 2017;152(6):1214–29.
 123. Zhu Z, Hofauer B, Wirth M, Heiser C. Long-term changes of stimulation intensities in hypoglossal nerve stimulation. *J Clin sleep Med Off Publ Am Acad Sleep Med*. Oktober 2020;16(10):1775–80.
 124. Whelan R, Soose RJ. Implantable Neurostimulation for Treatment of Sleep Apnea: Present and Future. *Otolaryngol Clin North Am*. Juni 2020;53(3):445–57.
 125. Yu JL, Thaler ER. Hypoglossal Nerve (Cranial Nerve XII) Stimulation. *Otolaryngol Clin North Am*. Februar 2020;53(1):157–69.
 126. Vanderveken O, Beyers J, de Beeck SO, Dieltjens M, Willemen M, Verbraecken J, u. a. Development of a Clinical Pathway and Technical Aspects of Upper Airway Stimulation Therapy for Obstructive Sleep Apnea. *Front Neurosci*. 2017;11.
 127. Huntley C, Boon M, Tschopp S, Tschopp K, Jenks CM, Thaler E, u. a. Comparison of Traditional Upper Airway Surgery and Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. April 2021;130(4):370–6.

128. Neruntarat C, Wanichakortrakul P, Khuancharee K, Saengthong P, Tangngekkee M. Upper airway stimulation vs other upper airway surgical procedures for OSA: a meta-analysis. *Sleep Breath*. Mai 2021;
129. Bowen AJ, Nowacki AS, Kominsky AH, Trask DK, Benninger MS, Bryson PC. Voice and swallowing outcomes following hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea. *Am J Otolaryngol*. 2018;39(2):122–6.
130. Huntley C, Vasconcellos A, Mullen M, Chou DW, Geosits H, Doghramji K, u. a. The Impact of Upper Airway Stimulation on Swallowing Function. *Ear Nose Throat J*. September 2019;98(8):496–9.
131. Heiser C, Steffen A, Boon M, Hofauer B, Doghramji K, Maurer JT, u. a. Post-approval upper airway stimulation predictors of treatment effectiveness in the ADHERE registry. *Eur Respir J*. Januar 2019;53(1).
132. Zhu Z, Hofauer B, Wirth M, Hasselbacher K, Frohnhofen H, Heiser C, u. a. Selective upper airway stimulation in older patients. *Respir Med*. Juli 2018;140:77–81.
133. Steffen A, Abrams N, Suurna M V, Wollenberg B, Hasselbacher K. Upper-Airway Stimulation Before, After, or Without Uvulopalatopharyngoplasty: A Two-Year Perspective. *Laryngoscope*. Februar 2019;129(2):514–8.
134. Huntley C, Vasconcellos A, Doghramji K, Hofauer B, Heiser C, Boon M. Upper Airway Stimulation in Patients Who Have Undergone Unsuccessful Prior Palate Surgery: An Initial Evaluation. *Off J Am Acad Otolaryngol - Head Neck Surg*. November 2018;159(5):938–40.
135. Cheong CS, Loke W, Thong MKT, Toh ST, Lee C-H. The Emerging Role of Drug-Induced Sleep Endoscopy in the Management of Obstructive Sleep Apnea. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. Mai 2021;14(2):149–58.
136. Steffen A, Frenzel H, Wollenberg B, König IR. Patient selection for upper airway stimulation: is concentric collapse in sleep endoscopy predictable? *Sleep Breath*. Dezember 2015;19(4):1373–6.
137. Withrow K, Evans S, Harwick J, Kezirian E, Strollo P. Upper Airway Stimulation Response in Older Adults with Moderate to Severe Obstructive Sleep Apnea. *Off J Am Acad Otolaryngol - Head Neck Surg*. Oktober 2019;161(4):714–9.
138. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, u. a. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. September 2016;375(10):919–31.
139. Stewart M, Estephan L, Sagheer H, Curry JM, Boon M, Huntley C. Upper airway stimulation: Fewer complications, ED presentations, readmissions, and increased surgical success. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(5):103035.
140. Carberry JC, Amatoury J, Eckert DJ. Personalized Management Approach for OSA. *Chest*. März 2018;153(3):744–55.

141. Heiser C. Endotyping in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Hypoglossal Nerve Stimulation. The Golden Goal to a Successful Treatment? Bd. 203, American journal of respiratory and critical care medicine. 2021. S. 674–5.
142. Wirth M, Bautz M, von Meyer F, Hofauer B, Strassen U, Heiser C. Obstruction level associated with outcome in hypoglossal nerve stimulation. Sleep Breath. Juni 2021;
143. Stollo PJ, Soose RJ. Personalized care of obstructive sleep apnea with hypoglossal nerve stimulation. Sleep. April 2021;44(Supplement_1):S1–3.
144. ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov: Find a study [Internet]. 2021 [zitiert 17. Dezember 2021]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
145. ClinicalTrials.gov. Targeted Hypoglossal Neurostimulation Study #3 (THN3) [Internet]. 2021 [zitiert 17. Dezember 2021]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02263859?term=stimulation&recrs=abdf&cond=Obstructive+Sleep+Apnea&draw=7&rank=18>
146. ClinicalTrials.gov. Inspire® Post-Approval Study / Protocol Number 2014-001 [Internet]. 2020 [zitiert 17. Dezember 2021]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02413970?term=stimulation&recrs=abdf&cond=Obstructive+Sleep+Apnea&draw=5&rank=17>
147. ClinicalTrials.gov. Bilateral Hypoglossal Nerve Stimulation for Treatment of Obstructive Sleep Apnoea With and Without Complete Concentric Collapse (BETTER SLEEP) [Internet]. 2021 [zitiert 17. Dezember 2021]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03763682?term=stimulation&recrs=abdf&cond=Obstructive+Sleep+Apnea&draw=6&rank=7>
148. ClinicalTrials.gov. Dual-sided Hypoglossal Nerve Stimulation System for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea (DREAM) [Internet]. 2021 [zitiert 17. Dezember 2021]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03868618?term=stimulation&recrs=abdf&cond=Obstructive+Sleep+Apnea&draw=6&rank=5>
149. ClinicalTrials.gov. A Post-market Clinical Follow up of the Genio™ System for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults (EliSA) [Internet]. 2020 [zitiert 17. Dezember 2021]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04031040?term=stimulation&recrs=abdf&cond=Obstructive+Sleep+Apnea&draw=7&rank=20>
150. Sauer mann S. Prozessmanagement im Krankenhaus. Wie sich der Marktzugang für Knochen Morphogenese Proteine (BMPs) außerhalb der Zulassung sichern lässt. 2013.
151. Greiling M. Sicherstellung des Marktzugangs für Knochen Morphogenese Proteine durch Entwicklung eines Klinischen Indikationspfades (KIP) und krankenhausesindividuelle Anpassung. Prof Process. 2013;02:8–11.

Anhang 1: Tabellarische Zusammenfassung der Studien

In diesem Anhang wird in Ergänzung zur Darstellung der Ergebnisse der 33 ausgewerteten Studien in Abschnitt 9 jede Publikation im Tabellenformat zusammengefasst wiedergegeben, um auch detailliertere Informationen der Studien verfügbar zu machen. Damit soll ein möglichst umfassender Überblick über einerseits das Studiendesign und andererseits die Studienergebnisse gegeben werden. Allerdings ist diese Darstellung nicht dazu geeignet, alle Informationen der Studien vollständig wiederzugeben. Hierfür wird auf die jeweilige Originalpublikation verwiesen.

Für eine bessere Übersicht erfolgt die Darstellung der 33 Publikationen in sechs Gruppen, jeweils chronologisch sortiert:

1. 11 Publikationen zu unterschiedlichen einzelnen Studien
2. 7 Publikationen zur STAR-Studie (Stimulation Therapy for Apnea Reduction)
3. 6 Publikationen zur GPM-Studie (German Post-Market Studie)
4. 3 Metaanalysen
5. 4 Publikationen zum ADHERE-Register (Adherence and Outcome of Upper Airway Stimulation (UAS) for OSA International Registry)
6. 2 Publikationen zur MAUDE Datenbank (Manufacturer and User Facility Device Experience database)

Das Tabellenformat der einzelnen Publikationen gliedert sich jeweils in drei Teile:

1. Allgemeine Informationen (inkl. übersetztes Fazit des Abstracts)
2. Ergebnisse zur Wirksamkeit und weiterer Parameter
3. Ergebnisse zur Sicherheit

Hinweis: In der Fachliteratur v.a. aus dem US-amerikanischen Raum, ist es ein verbreitetes Vorgehen, die Patienten einer Studie bezüglich ihrer Ethnizität zu beschreiben (z.B. „Caucasian“, „Hispanic“). Diese Einordnung wird in den nachfolgenden Studien als wörtliches Zitat wiedergegeben, um die Aussage nicht zu verfälschen. Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass es sich hierbei um Zitate handelt, um jeglichen möglichen Eindruck einer Bewertung im Zusammenhang mit Ethnien, der z.B. infolge einer Übersetzung entstehen könnte, zu vermeiden.

1. Publikationen zu unterschiedlichen einzelnen Studien

Treating Obstructive Sleep Apnea with Hypoglossal Nerve Stimulation (Eastwood et al., 2011) (41) NCT01186926	
Fazit: Die HGNS hat eine günstige Sicherheit, Wirksamkeit und Compliance gezeigt. Die Teilnehmer erlebten eine signifikante Reduktion des Schweregrads der OSA und der OSA-assoziierten Symptome.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Eastwood et al., 2011)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Multizentrische, prospektive, open-label, einarmige Behandlungsstudie; 4 Zentren: Australien
Ein-/Ausschlusskriterien	Alter 21-70 Jahre; BMI $\leq 40\text{kg/m}^2$; AHI 20-100 Ereignisse/Std. und ≥ 15 Ereignisse/Std. im Non-REM-Schlaf; Hypopnoen $\geq 80\%$ der Summe der Apnoen und Hypopnoen; Versagen einer CPAP-Therapie trotz beständiger Versuche unter Aufsicht; Ausschluss: chirurgische Vorbehandlung, kombinierte zentrale oder gemischte Apnoen $> 5\%$ aller Apnoen und Hypopnoen
Anzahl Patienten (P.)	21 P. implantiert; 17 P. im 3-Monats-Follow-up; 19 P. im 6-Monats-Follow-up; Abbrüche: 1 P. Explantation wegen Hämatom und Infektion, 1 P. Explantation wegen Wahl einer alternativen Therapie
Merkmale der Patienten (P.)	Alter $53,6 \pm 9,2$ Jahre; 67% Männer (14/21); BMI $32,7 \pm 3,6\text{ kg/m}^2$; systolischer Blutdruck $131,6 \pm 13,2\text{ mmHg}$; diastolischer Blutdruck $79,4 \pm 9,0\text{ mmHg}$; Halsumfang $41,4 \pm 4,9\text{ cm}$ (n=19); „Caucasian“ 100%
Untersuchung/ Zeitraum	Ausgangs-PSG; Implantation des HGNS, Apex Medical Systems; Aktivierung und Titrierung der Stimulation ca. 30 Tage nach Implantation; Ergebnismessung (PSG) nach 1, 3 und 6 Monaten

Outcomes zur Wirksamkeit nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Eastwood et al., 2011) (Ausgangswerte: n=21; 6-Monats-Werte: n=19)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel um 55% von $43,1 \pm 17,5$ auf $19,5 \pm 16,7$ Ereignisse/Std. (p<0,001)
Apnoe-Index	Abnahme im Mittel von $4,8 \pm 7,3$ auf $1,3 \pm 2,2$ Ereignisse/Std. (p=0,002)
Hypopnoe-Index	Abnahme im Mittel von $38,3 \pm 14,8$ auf $18,3 \pm 16,0$ Ereignisse/Std. (p<0,001)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel von $16,8 \pm 14,4$ auf $9,1 \pm 16,7$ Ereignisse/Std. (p<0,001)
Gesamt-Schlafdauer	Keine signifikante Veränderung (p=0,88)
Schlafeffizienz	Zunahme im Mittel von $76,6\% \pm 11,3\%$ auf $81,7\% \pm 11,6\%$ (p=0,03)
Schlaflatenz	Keine signifikante Veränderung (p=0,098)

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Eastwood et al., 2011) (Ausgangswerte: n=21; 6-Monats-Werte: n=19)	
Schlafphasen (Anteil der Gesamt-Schlafdauer)	<ul style="list-style-type: none"> • Non-REM-Stadium 1: Abnahme im Mittel von 27,4%±10,4% auf 20,8%±11,5% (p=0,003) • Non-REM-Stadium 2: Keine signifikante Veränderung (p=0,62) • Non-REM-Stadium 3: Keine signifikante Veränderung (p=0,99) • REM-Stadium: Zunahme im Mittel von 13,5%±5,5% auf 17,0%±5,6 % (p=0,02)
Schlaffragmentierung (mittels (Respiratory) Arousal Index)	Arousal-Index: Abnahme im Mittel von 43,8±19,5 auf 23,5±15,4 Ereignisse/Std. (p<0,001); Respiratory Arousal Index: Abnahme im Mittel von 31,3±20,2 auf 11,0±13,8 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 12,1±4,7 auf 8,1±4,4 Punkte (p<0,001)
Lebensqualität (mittels FOSQ, SAQLI)	FOSQ: Zunahme im Mittel von 14,4±2,0 auf 16,7±2,2 Punkte (p<0,001); SAQLI: Zunahme im Mittel von 3,2±1,0 auf 4,9±1,3 Punkte (p<0,001)
Einschränkung der Schlafqualität (mittels PSQI) (n=18)	Abnahme im Mittel von 10,1±2,6 auf 8,7±3,9 Punkte (p=0,19)
Schwere der depressiven Symptomatik (mittels BDI)	Abnahme im Mittel von 15,8±9,0 auf 9,7±7,6 Punkte (p<0,001)
Dauer der Anwendung (objektive Gerätedaten) (n=21)	Im Mittel 142±42 Nächte überwacht; Anwendung im Mittel in 89%±15% der Nächte für im Mittel 5,8±1,6 Std./Nacht

Outcomes zur Wirksamkeit nach 3 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Eastwood et al., 2011) (Ausgangswerte: n=21; 3-Monats-Werte: n=17)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel um 56% von 43,1±17,5 auf 19,0±10,7 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Apnoe-Index	Keine signifikante Veränderung (p=0,26)
Hypopnoe-Index	Abnahme im Mittel von 38,3±14,8 auf 16,4±8,8 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel von 16,8±14,4 auf 8,0±7,8 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Gesamt-Schlafdauer	Keine signifikante Veränderung (p=0,43)
Schlafeffizienz	Zunahme im Mittel von 76,65%±11,3% auf 82,5%±12,5% (p=0,04)
Schlaflatenz	Keine signifikante Veränderung (p=0,14)

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit nach 3 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Eastwood et al., 2011) (Ausgangswerte: n=21; 3-Monats-Werte: n=17)	
Schlafphasen (Anteil der Gesamt-Schlafdauer)	<ul style="list-style-type: none"> • Non-REM-Stadium 1: Abnahme im Mittel von 27,4%±10,4% auf 17,6%±7,5% (p<0,003) • Non-REM-Stadium 2: Keine signifikante Veränderung (p=0,96) • Non-REM-Stadium 3: Keine signifikante Veränderung (p=0,34) • REM-Stadium: Zunahme im Mittel von 13,5%±5,5% auf 18,4%±4,4% (p=0,006)
Schlaffragmentierung (mittels (Respiratory) Arousal Index)	Arousal-Index: Abnahme im Mittel von 43,8±19,5 auf 23,4±9,6 Ereignisse/Std. (p=0,015); Respiratory Arousal Index: Abnahme im Mittel von 31,3±20,2 auf 10,5±5,8 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS) (Ausgangswert: n=21, 3-Monats-Wert n=19)	Abnahme im Mittel von 12,1±4,7 auf 7,9±4,0 Punkte (p<0,001)
Lebensqualität (mittels FOSQ, SAQLI) (Ausgangswert: n=21, 3-Monats-Wert n=19)	FOSQ: Zunahme im Mittel von 14,4±2,0 auf 17,0±2,0 Punkte (p<0,001); SAQLI: Zunahme im Mittel von 3,2±1,0 auf 4,8±1,3 Punkte (p<0,001)
Einschränkung der Schlafqualität (mittels PSQI)	Abnahme im Mittel von 10,1±2,6 auf 7,5±3,8 Punkte (p=0,025)
Schwere der depressiven Symptomatik (mittels BDI) (3-Monats-Wert n=19)	Abnahme im Mittel von 15,8±9,0 auf 8,8±7,5 Punkte (p<0,001)

Outcomes zur Sicherheit nach 6 Monaten (Eastwood et al., 2011) (n=21)	
Parameter	Ergebnis
Geräte-bezogene unerwünschte Ereignisse	Explantation wegen Hämatom und Infektion (n=1); Explantation wegen Wahl einer alternativen Therapie (n=1); Austausch der Elektrodenmanschette wegen Ablösung (n=1)
Therapie-bezogene unerwünschte Ereignisse	Abschürfungen an der Zunge (von kurzer Dauer und in allen Fällen behoben, meist durch einen Kunststoffschutz über den Zähnen); mindestens 1 UE in 67% der P.
Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zum chirurgischen Eingriff	Taubheitsgefühle/Schmerzen im Bereich der Inzision; mindestens 1 UE in 71% der P.
Freiheit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit Bezug zum Gerät/zur Therapie/zum Eingriff	Nach 3 Monaten: 90,2% (19 von 21 P.) Nach 6 Monaten: 85,2% (18 von 21 P.)



Implanted Upper Airway Stimulation Device for Obstructive Sleep Apnea (Van de Heyning et al., 2012) (42)	
Fazit: Die aktuelle Studie hat gezeigt, dass die Stimulation der oberen Atemwege für eine ausgewählte Gruppe von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer OSA, die CPAP als primäre Behandlung nicht anwenden können oder wollen, eine sichere und wirksame Therapie ist.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Van de Heyning et al., 2012)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Internationale, multizentrische, prospektive, nicht-randomisierte klinische Studie in 2 konsekutiven Teilen
Ein-/Ausschlusskriterien	Teil 1: BMI < 35kg/m ² ; AHI ≥ 25 Ereignisse/Std.; CPAP-Therapie erfolglos oder nicht toleriert; Teil 2: auf Basis der Ergebnisse aus Teil 1 angepasste Kriterien: BMI ≤ 32 kg/m ² ; AHI 20-50 Ereignisse/Std. (1 P. AHI = 60 Ereignisse/Std.), kein vollständiger konzentrischer Kollaps des weichen Gaumens
Anzahl Patienten (P.)	Teil 1: 22 P. implantiert, 20 P. im 6-Monats-Follow-up; Abbrüche: 1 P. wegen Infektion, 1 P. „lost to follow-up“ Teil 2: 9 P. implantiert, 8 P. im 6-Monats-Follow-up; Abbrüche: 1 P. keine Aktivierung der Zunge mit erlaubter Amplitude möglich
Merkmale der Patienten (P.)	Teil 1: Alter 55,7±8,1 Jahre; 100% Männer (20/20); BMI 29,8±2,7 kg/m ² Teil 2: Alter 53,6±11,9 Jahre; 88% Männer (7/8), BMI 29,8±2,1 kg/m ²
Untersuchung/ Zeitraum	Teil 1 (Machbarkeit, Sicherheit, prädiktive Faktoren für Therapieerfolg) / Teil 2 (Validierung der Patientenselektion): Ausgangs-PSG; Implantation des Inspire II-Systems (Inspire Medical Systems, Maple Grove, MN); Aktivierung und Titrierung der Stimulation 4 Wochen nach Implantation, bei Bedarf zusätzliche Titrierung nach 2 und 4 Monaten; Ergebnismessung (PSG) nach 6 Monaten

Outcomes zur Lebensqualität nach 6 Monaten, Studienteil 1 und 2 (Van de Heyning et al., 2012) (n=28)	
Parameter	Ergebnis
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 11,0±5,0 auf 7,6±4,3 Punkte (p<0,01)
Lebensqualität (mittels FOSQ)	Zunahme im Mittel von 89,1±23,5 auf 100,8±16,9 Punkte (p=0,02)

Teil 1 der Studie: Outcomes zur Wirksamkeit nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Van de Heyning et al., 2012) (n=20)	
Parameter	Ergebnis
Responder-Rate ($\geq 50\%$ Reduktion des mittleren AHI und AHI < 20 Ereignisse/Std.)	6 von 20 P.
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (primärer Endpunkt)	Responder: Abnahme im Mittel von $26,1 \pm 4,5$ auf $7,7 \pm 4,1$ Ereignisse/Std. ($p < 0,01$) Non-Responder: keine signifikante Veränderung ($p = 0,40$)
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) im REM-Schlaf	Responder: Abnahme im Mittel von $38,2 \pm 9,5$ auf $11,1 \pm 9,3$ Ereignisse/Std. ($p < 0,01$) Non-Responder: keine signifikante Veränderung ($p = 0,82$)
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) im Non-REM-Schlaf	Responder: Abnahme im Mittel von $24,2 \pm 4,1$ auf $7,0 \pm 3,8$ Ereignisse/Std. ($p < 0,01$) Non-Responder: keine signifikante Veränderung ($p = 0,29$)
Apnoe-Index	Responder: Abnahme im Mittel von $15,3 \pm 8,3$ auf $2,5 \pm 1,4$ Ereignisse/Std. ($p = 0,02$) Non-Responder: keine signifikante Veränderung ($p = 0,22$)
Hypopnoe-Index	Responder: keine signifikante Veränderung ($p = 0,19$) Non-Responder: keine signifikante Veränderung ($p = 0,27$)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) (primärer Endpunkt)	Responder: Abnahme im Mittel von $14,5 \pm 7,2$ auf $6,7 \pm 4,3$ Ereignisse/Std. ($p < 0,05$) Non-Responder: keine signifikante Veränderung ($p = 0,10$)
Gesamt-Schlafdauer	Responder: keine signifikante Veränderung ($p = 0,80$) Non-Responder: keine signifikante Veränderung ($p = 0,16$)
Schlafeffizienz	Responder: keine signifikante Veränderung ($p = 0,35$) Non-Responder: keine signifikante Veränderung ($p = 0,34$)
Schlafphasen (Anteile)	Responder: keine signifikante Veränderung: N1-Stadium ($p = 0,15$), N2-Stadium ($p = 0,15$), N3-Stadium ($p = 0,58$), REM-Stadium ($p = 0,70$) Non-Responder: keine signifikante Veränderung: N1-Stadium ($p = 0,24$), N2-Stadium ($p = 0,15$), N3-Stadium ($p = 0,78$), REM-Stadium ($p = 0,74$)

Teil 1 der Studie: Prädiktoren für den Therapieerfolg bezogen auf die Ausgangswerte (Van de Heyning et al., 2012)	
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und Body-Mass-Index (BMI)	Assoziation mit Therapieerfolg: AHI \leq 50 Ereignisse/Std. kombiniert mit BMI \leq 32 kg/m ² (p=0,01)
Kollapsmuster der oberen Atemwege in der Schlafendoskopie (n=7)	Kein vollständiger konzentrischer Kollaps im Weichgaumen (CCC): alle Responder (n=3); vollständiger konzentrischer Kollaps im Weichgaumen (CCC): alle Non-Responder (n=4)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Keine signifikante Assoziation
Lebensqualität (mittels FOSQ)	Keine signifikante Assoziation

Teil 2 der Studie: Outcomes zur Wirksamkeit nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Van de Heyning et al., 2012) (n=8)	
Parameter	Ergebnis
Responder-Rate (\geq 50% Reduktion des mittleren AHI und AHI < 20 Ereignisse/Std.)	7 von 8 P.
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (primärer Endpunkt)	Abnahme im Mittel von 38,9 \pm 9,8 auf 10,0 \pm 11,0 Ereignisse/Std. (p<0,01)
Apnoe-Hypopnoe-Index im REM-Schlaf	Abnahme im Mittel 28,2 \pm 17,7 auf 9,0 \pm 9,4 Ereignisse/Std. (p=0,01)
Apnoe-Hypopnoe-Index im Non-REM-Schlaf	Abnahme im Mittel 39,6 \pm 10,8 auf 10,0 \pm 12,1 Ereignisse/Std. (p<0,01)
Apnoe-Index	Abnahme im Mittel von 22,7 \pm 8,2 auf 6,4 \pm 9,7 Ereignisse/Std. (p<0,01)
Hypopnoe-Index	Abnahme im Mittel von 22,7 \pm 8,2 auf 6,4 \pm 9,7 Ereignisse/Std. (p<0,01)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) (primärer Endpunkt)	Abnahme im Mittel 32,1 \pm 15,1 auf 9,5 \pm 10,2 Ereignisse/Std. (p<0,01)
Gesamt-Schlafdauer	keine signifikante Veränderung (p=0,53)
Schlafeffizienz	keine signifikante Veränderung (p=0,66)
Schlafphasen (Anteile)	Keine signifikante Veränderung: N1-Stadium (p=0,24), N2-Stadium (p=0,10), N3-Stadium (p=0,58), REM-Stadium (p=0,59)

Outcomes zur Sicherheit nach 6 Monaten, Studienteil 1 und 2 (Van de Heyning et al., 2012) (n=28)	
Parameter	Ergebnis
Geräte-bezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Schmerz und Schwellung an der Inzision am Hals unmittelbar nach der Implantation (n=1); Infektion mit Verzögerung nach der Implantation aufgetreten mit nachfolgender Explantation (n=1)
Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Schmerzen und Steifheit postoperativ (n=7); Halsschmerzen (n=4); Kutaner Nahtabszess (n=1); lokale Schwellung (n=1); Fieber (n=1); mangelnde Reaktion der Zunge auf die Stimulation (je n=1); alle UEs ohne Intervention behoben



Hypoglossal nerve stimulation improves obstructive sleep apnea: 12-month outcomes (Kezirian et al., 2014) (47) Australien: NCT01186926, USA: NCT012114444	
Fazit: Die Hypoglossusnerv-Stimulation zeigte günstige Ergebnisse bezüglich Sicherheit, Machbarkeit und Wirksamkeit.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Kezirian et al., 2014)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Internationale, multizentrische, prospektive, open-label, einarmige Behandlungsstudie; 8 Zentren: Australien, USA
Ein-/Ausschlusskriterien	Alter 21-70 Jahre; BMI $\leq 40\text{kg/m}^2$ (Australien) bzw. $\leq 37\text{kg/m}^2$ (USA); AHI 20-100 Ereignisse/Std.; 15 Ereignisse/Std. im REM-Schlaf; Hypopnoen $\geq 80\%$ der Summe der Apnoen und Hypopnoen; Ausschluss: chirurgische Vorbehandlung, kombinierte zentrale oder gemischte Apnoen $> 5\%$
Anzahl Patienten (P.)	32 P. implantiert; 31 P. ausgewertet; Abbrüche: 4 P. explantiert: 1 P. vor Aktivierung der Stimulation, 2 P. wegen fehlender objektiver und subjektiver Wirksamkeit, 1 P. wegen Infektion
Ausgangswerte der Patienten (P.)	Alter $52,4 \pm 9,4$ Jahre; 35% Frauen (11/31 P.); BMI $32,4 \pm 3,6\text{kg/m}^2$; „non-Hispanic Caucasian“ 90% (28/31 P.), je 1 P. „Hispanic Caucasian“, „Black/African American“, „multiracial“
Untersuchung/ Zeitraum	Ausgangs-PSG; Implantation des HGNS-Systems (Apnex Medical, St. Paul, MN, USA); Aktivierung und Titrierung der Stimulation ca. 1 Monat nach Implantation; Ergebnismessung (PSG) nach 3, 6 und 12 Monaten

Outcomes zur Wirksamkeit nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Kezirian et al., 2014) Intention-to-treat-Analyse; Verwendung zuletzt beobachteter Werte bei 2 P. (n=31)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (primärer Endpunkt)	Abnahme im Mittel von $45,4 \pm 17,5$ auf $20,8 \pm 17,6$ Ereignisse/Std. ($p < 0,001$)
Apnoe-Index	Abnahme im Mittel von $4,6 \pm 6,3$ auf $1,5 \pm 2,2$ Ereignisse/Std. ($p < 0,001$)
Hypopnoe-Index	Abnahme im Mittel von $40,8 \pm 15,3$ auf $19,4 \pm 16,6$ Ereignisse/Std. ($p < 0,001$)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel von $20,9 \pm 17,3$ auf $10,7 \pm 17,1$ Ereignisse/Std. ($p < 0,001$)
Schlaffragmentierung (mittels (Respiratory) Arousal Index)	Arousal Index: Abnahme im Mittel von $44,3 \pm 17,7$ auf $24,4 \pm 13,2$ Ereignisse/Std. ($p < 0,001$); Respiratory Arousal Index: Abnahme im Mittel von $31,4 \pm 18,4$ auf $11,9 \pm 11,9$ Ereignisse/Std. ($p < 0,001$)
Gesamt-Schlafdauer	Keine signifikante Veränderung
Schlafeffizienz	Zunahme im Mittel von $77,2\% \pm 12,6\%$ auf $82,8\% \pm 10,9\%$ ($p < 0,05$, aber $> 0,001$)

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Kezirian et al., 2014) Intention-to-treat-Analyse; Verwendung zuletzt beobachteter Werte bei 2 P. (n=31)	
Schlafphasen (Anteile)	<ul style="list-style-type: none"> • Non-REM-Stadium 1: Zunahme im Mittel von 29,3%±11,2% auf 20,5%±10,2% (p<0,001) • Non-REM-Stadium 2: keine signifikante Veränderung • Non-REM-Stadium 3: keine signifikante Veränderung • REM-Stadium: Zunahme im Mittel von 12,6%±6,5% auf 16,1%±5,7% (p<0,05, aber <0,001)
Schlaffragmentierung (mittels Arousal Index)	Abnahme im Mittel von 44,3±17,7 auf 24,4±13,2 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 12,1±4,6 auf 8,3±3,6 Punkte (p<0,001)
Lebensqualität (mittels FOSQ (primärer Endpunkt), SAQLI)	FOSQ: Zunahme im Mittel von 14,2±2,0 auf 16,8±2,4 Punkte (p<0,001); SAQLI: Zunahme im Mittel von 3,1±1,1 auf 4,8±1,4 Punkte (p<0,001)
Einschränkung der Schlafqualität (mittels PSQI)	Keine signifikante Veränderung
Schwere der depressiven Symptomatik (mittels BDI)	Abnahme im Mittel von 15,7±9,0 auf 8,5±7,8 Punkte (p<0,001)

Outcomes zur Wirksamkeit nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Kezirian et al., 2014) Intention-to-treat-Analyse; Verwendung zuletzt beobachteter Werte bei 3 P. (n=31) keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu den 6-Monats-Werten (p>0,10; ODI: p=0,09; Lebensqualitäts-bezogene Parameter: p>0,60)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (primärer Endpunkt)	Abnahme im Mittel von 45,4±17,5 auf 25,3±20,6 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Apnoe-Index	Abnahme im Mittel von 4,6±6,3 auf 3,2±5,9 Ereignisse/Std. (p<0,05, aber >0,001)
Hypopnoe-Index	Abnahme im Mittel von 40,8±15,3 auf 22,1±17,9 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel von 20,9±17,3 auf 15,7±19,6 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Schlaffragmentierung (mittels (Respiratory) Arousal Index)	Arousal Index: Abnahme im Mittel von 44,3±17,7 auf 27,5±13,4 Ereignisse/Std. (p<0,001); Respiratory Arousal Index: Abnahme im Mittel von 31,4±18,4 auf 14,4±12,4 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Gesamt-Schlafdauer	Keine signifikante Veränderung
Schlafeffizienz	Zunahme im Mittel von 77,2%±12,6% auf 82,6%±10,2% (p<0,05, aber >0,001)

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Kezirian et al., 2014)	
Intention-to-treat-Analyse; Verwendung zuletzt beobachteter Werte bei 3 P. (n=31) keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu den 6-Monats-Werten (p>0,10; ODI: p=0,09; Lebensqualitäts-bezogene Parameter: p>0,60)	
Schlafphasen (Anteile)	<ul style="list-style-type: none"> • Non-REM-Stadium 1: Abnahme im Mittel von 29,3%±11,2% auf 21,8%±10,3% (p<0,001) • Non-REM-Stadium 2: keine signifikante Veränderung • Non-REM-Stadium 3: keine signifikante Veränderung • REM-Stadium: Zunahme im Mittel von 12,6%±6,5% auf 16,4%±5,0% (p<0,05, aber <0,001)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 12,1±4,6 auf 7,9±3,8 Punkte (p<0,001)
Lebensqualität (mittels FOSQ (primärer Endpunkt), SAQLI)	FOSQ: Zunahme im Mittel von 14,2±2,0 auf 17,0±2,4 Punkte (p<0,001); SAQLI: Zunahme im Mittel von 3,1±1,1 auf 4,9±1,4 Punkte (p<0,001)
Einschränkung der Schlafqualität (mittels PSQI)	Abnahme im Mittel von 9,9±3,2 auf 7,8±4,3 Punkte (p<0,05, aber >0,001)
Schwere der depressiven Symptomatik (mittels BDI)	Abnahme im Mittel von 15,7±9,0 auf 9,1±8,2 Punkte (p<0,001)
Responder-Rate (mittels AHI)	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 50% Reduktion des AHI auf <20 Ereignisse/Std.: 55% (17/31 P.) • ≥ 50% Reduktion des AHI auf <15 Ereignisse/Std.: 48% (15/31 P.) • ≥ 50% Reduktion des AHI auf <15 Ereignisse/Std.: 6% (2/31 P.)
Dauer der Anwendung (objektive Gerätedaten)	Im Mittel in 86%±16% der Nächte (42%-100%) für 5,4±1,4 Std./Nacht (2,7-8,4 Std./Nacht)

Outcomes zur Sicherheit nach 12 Monaten (Kezirian et al., 2014) (n=31)	
Parameter	Ergebnis
Geräte-bezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	4 Explantationen: Patientenwunsch vor der Aktivierung (n=1), fehlende objektive und subjektive Wirksamkeit (n=2), Infektion (n=1); 2 Dislokationen der Elektrodenmanschette innerhalb von 2 Wochen nach der Implantation mit folgenlosem operativem Austausch
Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zum chirurgischen Eingriff	Häufigstes UE: Taubheitsgefühle/Schmerzen an den Inzisionsstellen: 35% (11/31 P.), nach 12 Monaten persistierend: 26% (8/31 P.); Wiederaufnahme von 1 P. aufgrund von psychologischen Störungen in Verbindung mit postoperativer Schmerzmedikation; mindestens 1 UE in 71% der P. (22/31 P.)

Fortsetzung: Outcomes zur Sicherheit nach 12 Monaten (Kezirian et al., 2014) (n=31)	
Therapie-bezogene unerwünschte Ereignisse	Häufigstes UE: Abschürfungen an der Zunge: 55% der P. (17/31 P.) (von kurzer Dauer und selbstlimitiert, durch einen Kunststoffschutz über den Zähnen erfolgreich behandelt); Zungenschmerz persistierend nach 12 Monaten: 10% der P. (3/31 P.); mindestens 1 UE in 32% der P. (10/31 P.); schwerwiegende UE in 10% der P. (3/31 P.)
Unerwünschte Ereignisse nach 12 Monaten	Taubheitsgefühle/Schmerzen an den Inzisionsstellen: 26% (8/31 P.) Schmerzen der Zunge: 10% (3/31 P.)
Freiheit von Geräte- oder Therapie bezogenen UE bzw. von UE mit Bezug zum chirurgischen Eingriff	71% (22/31 P.)



Targeted Hypoglossal Nerve Stimulation for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Six-Month Results (Friedman et al., 2016) (90) NCT01796925	
Fazit: Diese Machbarkeitsstudie legt nahe, dass die THN-Therapie bei ausgewählten Patienten wahrscheinlich sicher und wirksam ist.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Friedman et al., 2016)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Internationale, multizentrische, prospektive, open-label, einarmige Kohortenstudie; 7 Zentren: USA, Deutschland, Belgien
Ein-/Ausschlusskriterien	BMI $\leq 37\text{kg/m}^2$; AHI ≥ 20 Ereignisse/Std.; CPAP-Intoleranz (Anwendung nicht ≥ 4 Std./Nacht für ≥ 5 Tage/Woche in den vorhergehenden 4 Wochen); Ausschluss: $\geq 10\%$ zentrale Schlafapnoe, lageabhängige Schlafapnoe
Anzahl Patienten (P.)	46 P. implantiert; 43 P. im 6-Monats-Follow-up; Abbrüche: 1 P. Zustimmung zurückgezogen; 1 P. vom Arzt zurückgezogen; 1 P. 6-Monats-Follow-up versäumt
Merkmale der Patienten (P.)	Alter $54,9 \pm 11,1$ Jahre; 93% Männer (43/46); BMI $30,8 \pm 3,7\text{kg/m}^2$
Untersuchung/ Zeitraum	Ausgangs-PSG, Implantation des ImThera aura6000 Systems; Aktivierung und Titrierung der Stimulation 3-4 Wochen nach Implantation; Ergebnismessung (PSG) nach 6 Monaten

Outcomes zur Wirksamkeit nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Friedman et al., 2016) (n=43)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (primärer Endpunkt)	Abnahme im Mittel um 9,5±20,6 von 34,9±22,5 auf 25,4±23,1 Ereignisse/Std. (p=0,004)
AHI-Responder-Rate (≥ 50% Reduktion des AHI und AHI < 20 Ereignisse/Std.)	34,9% der P. (15/43 P.)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) (primärer Endpunkt)	Abnahme im Mittel um 8,8±20,0 von 32,4±22,3 auf 23,6±22,3 Ereignisse/Std. (p=0,006)
ODI-Responder-Rate (> 50% Reduktion des ODI)	39,5% der P. (17/43 P.)
Schlaffragmentierung (mittels Arousal Index) (sekundärer Endpunkt)	Abnahme im Mittel um 11,1±19,0 von 42,7±19,4 auf 31,6±20,3 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS) (sekundärer Endpunkt)	Abnahme im Mittel um 3,8±4,7 von 12,0±4,8 auf 8,3±4,4 Punkte (p<0,001)
Lebensqualität (mittels SAQLI) (sekundärer Endpunkt)	Zunahme im Mittel um 0,4±1,1 von 4,3±1,0 auf 4,7±1,2 Punkte (p=0,019)

Outcomes zur Wirksamkeit: Prädiktoren für den Therapieerfolg (Friedman et al., 2016)	
Parameter	Ergebnis
Positive Prädiktoren (Ausgangswerte)	Kombination aus AHI < 65 Ereignisse/Std., Apnoe-Index ≤ 30 Ereignisse/Std., BMI < 35 kg/m ² , > 10% Abfall der Sauerstoffsättigung < 15 Ereignisse/Std.

Outcomes zur Sicherheit nach 6 Monaten (Friedman et al., 2016) (n=46)	
Parameter	Ergebnis
Kurzfristige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Auftreten ≤ 30 Tage nach Implantation)	Insgesamt 6 UE bei 6 P. (davon 5 UE mit Bezug zum Gerät oder zum chirurgischen Eingriff): Hämatom (n=1), Schmerzen (n=1), Blutung (n=1), keine Stimulation (n=1), sonstige UE (n=2)
Langfristige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Auftreten > 30 Tage nach Implantation)	Insgesamt 6 UE bei 5 P. (davon 3 UE mit Bezug zum Gerät oder zum chirurgischen Eingriff): Schmerzen (n=2), Gerätedislokation (n=1), sonstige UE (n=3)
Kurzfristige, vorübergehende nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Auftreten ≤ 30 Tage nach Implantation)	Insgesamt 31 UE bei 20 P. (davon 29 UE mit Bezug zum Gerät oder zum chirurgischen Eingriff): Schmerzen (n=7), Parese (n=5), Parästhesie (n=5), Infektion (n=4), Hämatom (n=1), sonstige UE (n=1), Komplikation bei der Anästhesie (n=1)
Langfristige, nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Auftreten > 30 Tage nach Implantation)	Insgesamt 31 UE bei 20 P. (davon 29 UE mit Bezug zum Gerät oder zum chirurgischen Eingriff): Schmerzen (n=12), Hämatom (n=2), Parästhesie (n=1), sonstige UE (n=16)



Selective upper airway stimulation for obstructive sleep apnea: a single center clinical experience (Heiser et al., 2017a) (86)	
Fazit: Sowohl der Schweregrad der OSA als auch die subjektive Tagesschläfrigkeit von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer OSA verbesserten sich nach der Behandlung mit einer Stimulation der oberen Atemwege. Die Patienten behielten eine hohe Therapieadhärenz nach 12 Monaten Behandlung bei. Es ist viel versprechend, dass gezeigt wurde, dass die Stimulation der oberen Atemwege in die klinische Routine zur Behandlung der OSA außerhalb von klinischen Studien erfolgreich eingeführt werden konnte.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Heiser et al., 2017a)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Monozentrische, prospektive, einarmige klinische Studie; Deutschland
Ein-/Ausschlusskriterien	AHI >15 und <65 Ereignisse/Std.; zentraler Apnoe-Index < 25%; Non-Adhärenz zur CPAP-Behandlung; Ausschluss: vollständiger konzentrischer Kollaps des weichen Gaumens, BMI > 35 kg/m ²
Anzahl Patienten (P.)	31 P. implantiert und ausgewertet
Merkmale der Patienten (P.)	Alter 59,6±10,9 Jahre; 97% Männer (30/31); BMI 28,8±3,1kg/m ² ; Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Implantation im Mittel 33,6±45,1 Monate
Untersuchung/ Zeitraum	Ausgangs-PSG; Implantation des Inspire II Upper Airway Stimulation Systems (Inspire Medical Systems, Maple Grove, MN, USA); Aktivierung der Stimulation nach 1 Monat; Titrierung der Stimulation und Ergebnismessung (PSG) nach 2 und 3 Monaten; Ergebnismessung (Heim-Polygrafie) nach 6 und 12 Monaten

Outcomes zur Wirksamkeit nach 2 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Heiser et al., 2017a) (n=31)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel von 32,9±11,2 auf 11,5±14,1 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel von 30,7±14,0 auf 13,7±12,2 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Durchschnittliche Sauerstoffsättigung	Zunahme im Mittel von 92,3%±2,4% auf 93,8%±2,0% (p<0,001)
Minimale Sauerstoffsättigung	Zunahme im Mittel von 74,1%±11,4% auf 83,8%±5,2% (p<0,001)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 12,6±5,6 auf 8,6±5,0 Punkte (p<0,001)
Dauer der Anwendung	Im Mittel 7,0±1,5 Std./Nacht

Outcomes zur Wirksamkeit nach 3 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Heiser et al., 2017a) (n=31) keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu den 2-Monats-Werten (p=0,076 (ESS) bis p=0,995 (AHI))	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel von 32,9±11,2 auf 10,3±13,0 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel von 30,7±14,0 auf 13,8±13,8 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Durchschnittliche Sauerstoffsättigung	Zunahme im Mittel von 92,3%±2,4% auf 93,7%±2,0% (p=0,001)
Minimale Sauerstoffsättigung	Zunahme im Mittel von 74,1%±11,4% auf 84,5%±5,6% (p<0,001)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 12,6±5,6 auf 6,8±4,8 Punkte (p<0,001)
Dauer der Anwendung	Im Mittel 6,9±2,3 Std./Nacht

Outcomes zur Wirksamkeit nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Heiser et al., 2017a) (n=31) keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu den 3-Monats-Werten (p=0,062 (durchschnittliche Sauerstoffsättigung) bis p=0,770 (ODI)), außer für die minimale Sauerstoffsättigung: Abnahme von 84,5%±5,6% auf 79,1%±11,1% (p=0,017)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel von 32,9±11,2 auf 7,6±5,3 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel von 30,7±14,0 auf 11,7±8,8 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Durchschnittliche Sauerstoffsättigung	Keine signifikante Veränderung (p=0,762)
Minimale Sauerstoffsättigung	Keine signifikante Veränderung (p=0,108)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 12,6±5,6 auf 5,9±4,8 Punkte (p=0,001)
Dauer der Anwendung	Im Mittel 6,0±2,2 Std./Nacht

Outcomes zur Wirksamkeit nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Heiser et al., 2017a) (n=31) keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu den 6-Monats-Werten (p=0,071 (minimale Sauerstoffsättigung) bis p=0,564 (ODI))	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel von 32,9±11,2 auf 7,1±5,9 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel von 30,7±14,0 auf 9,9±8,0 Ereignisse/Std. (p=0,004)
Durchschnittliche Sauerstoffsättigung	Keine signifikante Veränderung (p=0,307)
Minimale Sauerstoffsättigung	Keine signifikante Veränderung (p=0,151)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 12,6±5,6 auf 5,9±5,2 Punkte (p=0,006)
Dauer der Anwendung	Im Mittel 6,6±2,7 Std./Nacht

Outcomes zur Sicherheit nach 12 Monaten (Heiser et al., 2017a) (n=31)	
Parameter	Ergebnis
Unerwünschte Ereignisse	Verletzung eines venösen Gefäßes bei der Tunnelung am Hals: 2 P., davon bei 1 P. zusätzliche Inzision am Hals erforderlich



Upper Airway Stimulation for Treatment of Obstructive Sleep Apnea: An Evaluation and Comparison of Outcomes at Two Academic Centers (Huntley et al., 2017) (88)	
Fazit: Die obere Atemwegsstimulation erscheint als eine tragfähige Alternative zur Therapie mittels kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck mit Verbesserung sowohl der polysomnografischen Ergebnisse als auch der Maße für die Lebensqualität. Die Ergebnisse sind in Zentren mit großen Patientenzahlen reproduzierbar.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Huntley et al., 2017)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Multizentrische, retrospektive Kohortenstudie; 2 Zentren: USA
Ein-/Ausschlusskriterien	Mittelschwere bis schwere OSA; inadäquate Adhärenz zur CPAP-Therapie; Ausschluss: vollständiger konzentrischer Kollaps auf Höhe des weichen Gaumens
Anzahl Patienten (P.)	Insgesamt 97 P. implantiert und ausgewertet (1. Zentrum 48 P., 2. Zentrum 49 P.)
Merkmale der Patienten (P.)	1. Zentrum: Alter 60,88±11,12 Jahre; Männer 30/48; BMI 29,29±3,72 kg/m ² ; 2. Zentrum: Alter 62,84±10,81 Jahre; Männer 30/49; BMI 27,74±3,66 kg/m ²
Untersuchung/ Zeitraum	Ausgangs-PSG; Implantation des Inspire Hypoglossusnerv Stimulators (Inspire Medical Systems, Minneapolis, Minnesota, USA); Aktivierung der Stimulation 4 Wochen nach Implantation; Titrierung der Stimulation und Ergebnismessung (PSG) nach 2 Monaten

Outcomes zur Wirksamkeit nach 2 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Huntley et al., 2017) (n=48 im 1. Zentrum; n=49 im 2. Zentrum)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	1. Zentrum: Abnahme im Mittel von 35,88±20,82 auf 6,34±11,50 Ereignisse/Std. (p<0,001) 2. Zentrum: Abnahme im Mittel von 35,29±15,33 auf 6,28±6,10 Ereignisse/Std. (p<0,001) Kein signifikanter Unterschied zwischen den Zentren (Ausgangswert p=0,280, 2-Monats-Wert p=0,188, Anteil P. mit: AHI < 15 Ereignisse/Std. p=0,464, AHI < 10 Ereignisse/Std. p=0,537, AHI < 5 Ereignisse/Std. p=0,433)

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit nach 2 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Huntley et al., 2017) (n=48 im 1. Zentrum; n=49 im 2. Zentrum)	
Sauerstoffnadir	1. Zentrum: Zunahme im Mittel von 80,96%±7,90% auf 88,04%±3,40% (p<0,001) 2. Zentrum: Zunahme im Mittel von 79,58%±7,18% auf 84,35%±4,74% Ereignisse/Std. (p<0,001) Ausgangswert: kein signifikanter Unterschied zwischen den Zentren (p=0,801), nach 2 Monaten stärkere Zunahme im 1. Zentrum (p=0,025)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	1. Zentrum: Abnahme im Mittel von 11,09±3,77 auf 5,77±3,35 Punkte (p<0,001) 2. Zentrum: Abnahme im Mittel von 10,94±4,89 auf 6,60±4,51 Punkte (p<0,001) Kein signifikanter Unterschied zwischen den Zentren (Ausgangswert p=0,181, 2-Monats-Wert p=0,120)
Chirurgischer Erfolg (≥ 50% Reduktion des AHI und AHI < 20 Ereignisse/Std.) (Anteil P.)	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Zentren: p=0,643
Dauer der Anwendung (objektive Gerätedaten)	1. Zentrum: Nach im Mittel 90,39±62,69 Tagen seit Implantation: im Mittel 48,52±14,49 Std./Woche, Anwendung > 40 Std./Woche: 77,70% der P.; nach im Mittel 258,06±129,23 Tagen seit Implantation: im Mittel 43,75±11,60 Std./Woche; Anwendung > 40 Std./Woche: 63,40% der P. 2. Zentrum: Nach im Mittel 85,23±38,02 Tagen seit Implantation: im Mittel 46,60±14,02 Std./Woche; Anwendung > 40 Std./Woche: 76,10% der P.; nach im Mittel 343,49±215,63 Tagen seit Implantation: im Mittel 48,00±10,24 Std./Woche; Anwendung > 40 Std./Woche: 78,80% der P.

Outcomes zur Sicherheit (Huntley et al., 2017) (n=48 im 1. Zentrum; n=49 im 2. Zentrum)	
Parameter	Ergebnis
Geräte-bezogene unerwünschte Ereignisse	1. Zentrum: Kopfschmerzen (n=3), Zungenbeschwerden (n=3), Dysarthrie (n=2), wiederholtes Aufwachen (n=1) 2. Zentrum: Mundtrockenheit (n=4), Kopfschmerzen (n=3), Beschwerden an der Inzision (n=2), Zungenabschürfungen (n=1), Aufwecken durch das Gerät (n=1)

Fortsetzung: Outcomes zur Sicherheit (Huntley et al., 2017) (n=48 im 1. Zentrum; n=49 im 2. Zentrum)	
Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zum chirurgischen Eingriff	<p>1. Zentrum: vorübergehender Parese des N. hypoglossus (n=1), vorübergehende geringfügige Parese des Unterkiefernerfs (n=2), vorübergehende Dysarthrie (n=1), Explantation auf Patientenwunsch wegen unzureichender Symptombesserung nach der Ergebnismessung (n=1)</p> <p>2. Zentrum: Serom (n=2), vorübergehende geringfügige Parese des Unterkiefernerfs (n=1)</p>



Hypoglossal Nerve Stimulator Implantation in a Non-Academic Setting: Two-Year Result (Weeks et al., 2018) (91)	
<p>Fazit: Patienten, die sich für einen Eingriff zur oberen Atemwegsstimulation in einem nicht-akademischen Krankenhaus mit Weiterbehandlung in einer Schlafklinik entschieden, zeigten eine signifikante Verringerung des Schweregrads der OSA und eine starke Therapieadhärenz. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die obere Atemwegsstimulation als valide Behandlungsoption für die OSA in einem nicht-akademischen Krankenhaus und klinischen Umfeld erfolgreich eingesetzt werden kann.</p>	
Allgemeine Informationen zur Studie (Weeks et al., 2018)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Monozentrische, retrospektive Fallserie; USA
Ein-/Ausschlusskriterien	Mittelschwere bis schwere OSA.; BMI $\leq 32\text{kg/m}^2$; kein vollständiger konzentrischer Kollaps auf Höhe des weichen Gaumens; Adhärenz zu PAP-Behandlung nicht möglich
Anzahl Patienten (P.)	22 P. implantiert, 21 P. ausgewertet; Ausschluss: 1 P. ohne Titrierung
Merkmale der Patienten (P.)	Alter $63,2 \pm 11,1$ Jahre; Männer/Frauen 17/5; BMI $28,9 \pm 5,0\text{ kg/m}^2$; „White“ 19 P., „Hispanic“ 2 P., „Other“ 1 P.
Untersuchung/ Zeitraum	Ausgangs-PSG; Implantation des Inspire UAS Systems (Inspire Medical Systems, Minneapolis, MN, USA); Aktivierung der Stimulation 1 Monat nach Implantation; Titrierung der Stimulation nach 2 Monaten; Ergebnismessung (PSG) im Mittel $95,0 \pm 28,5$ (56-141) Tage nach Implantation

Outcomes zur Wirksamkeit im Vergleich zum Ausgangswert (Weeks et al., 2018) (n=21)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel von 35,9±19,1 auf 16,0±10,4 Ereignisse/Std. (p<0,001), bzw. auf 1,2±1,8 Ereignisse/Std. (p<0,001); AHI < 5 Ereignisse/Std.: 90% der P. nach Optimierung der Stimulationsparameter; vergleichbare Ergebnisse bei P. mit (n=10) und ohne (n=11) chirurgische Vorbehandlung
Minimale Sauerstoffsättigung	Zunahme im Mittel von 81%±8% auf 91%±3% (p=0,001)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS) (n=18)	Abnahme im Mittel um 10,9±4,8 auf 6,7±5,3 Punkte; ESS < 10 Punkte: 13 P.
Dauer der Anwendung (objektive Gerätedaten) (n=18)	Im Mittel 7,0±1,9 Std./Nacht

Outcomes zur Sicherheit (Weeks et al., 2018) (n=22)	
Parameter	Ergebnis
Unerwünschte Ereignisse	Serom (n=1)



Upper Airway Stimulation Therapy and Sleep Architecture in Patients With Obstructive Sleep Apnea (Bohorquez et al., 2020) (87)	
Fazit: Bei Patienten, die erfolgreich auf die Stimulation der oberen Atemwege ansprachen, kam es zu einer signifikanten Verbesserung mehrerer Parameter der Schlafarchitektur.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Bohorquez et al., 2020)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Monozentrische, retrospektive Studie (Auswertung von Patientenakten); USA
Ein-/Ausschlusskriterien	Mittelschwere bis schwere OSA; erfolglose CPAP-Behandlung; Ausschluss: vollständiger konzentrischer retropalataler Kollaps (Messung des Therapieerfolgs gemäß Sher: Reduktion des AHI um mind. 50% in Verbindung mit einem absoluten AHI unter 20 Ereignisse/Std.)(113)) während postoperativer PSG
Anzahl Patienten (P.)	40 P. identifiziert; 35 P. ausgewertet; Ausschluss: 2 P. wegen unvollständiger Daten, 3 P. wegen Titrierung ohne Therapieerfolg
Merkmale der Patienten (P.)	Alter 63,4±12,2 Jahre; Männer/Frauen: 33/4; BMI 30,0±0,56 kg/m ²
Untersuchung/ Zeitraum	Ausgangs-PSG; Implantation des Inspire II Systems (Inspire Medical Systems, Inc.); Aktivierung der Stimulation 1 Monat nach Implantation; Titrierung der Stimulation und Ergebnismessung (PSG) nach 2 Monaten;

Outcomes zur Wirksamkeit nach 2 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Bohorquez et al., 2020) (n=35)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel von 36,8±2,4 auf 2,6±0,66 Ereignisse/Std.
Sauerstoffnadir	Zunahme im Mittel von 76,3%±2,6% auf 91,3%±0,41%
Periphere kapilläre Sauerstoffsättigung (SpO ₂) < 88% (Dauer)	Abnahme im Mittel von 13,6±3,3 auf 0,05±0,02 Minuten
Zeit mit SpO ₂ < 88% (Anteil an der Gesamt-Schlafdauer)	Abnahme im Mittel von 8,1%±2,9% auf 0,92%±0,75%
Zeit, in der die Sher-Kriterien während der PSG erfüllt sind Messung des Therapieerfolgs gemäß Sher: Reduktion des AHI um mind. 50% in Verbindung mit einem absoluten AHI unter 20 Ereignisse/Std. (113)	Im Mittel 226,3±101,3 Minuten
Dauer der Anwendung	Im Mittel 49,1±12,4 Std./Woche; ca. 7 Std./Nacht
BMI	Keine signifikante Veränderung (p=0,888)
Gesamt-Schlafdauer (TST)	Keine signifikante Veränderung (p=0,092)
Schlafphasen (Dauer und Anteil der Gesamt-Schlafdauer)	<ul style="list-style-type: none"> • Non-REM-Stadium 1: Dauer: keine signifikante Veränderung (p=0,364), Anteil: Abnahme von 16,7%±2,1% auf 10,1%±1,6% (p=0,023) • Non-REM-Stadium 2: Dauer: Zunahme im Mittel von 148,0±12,4 auf 185,5±10,4 Minuten (p=0,030), Anteil: keine signifikante Veränderung (p=0,902) • Non-REM-Stadium 3: Zunahme im Mittel von 21,9±5,0 auf 57,0±11,1 Minuten (p=0,013), Anteil: keine signifikante Veränderung (p=0,070) • REM-Stadium: keine signifikante Veränderung (p=0,218), Anteil: keine signifikante Veränderung (p=0,963)
Schlaflatenz (Dauer)	keine signifikante Veränderung (p=0,541)
REM-Latenz (Dauer)	keine signifikante Veränderung (p=0,489)
Wachzeit nach Schlafbeginn (Dauer)	keine signifikante Veränderung (p=0,052)
Schlaffragmentierung (mittels Arousal Index)	Abnahme im Mittel von 38,8±4,0 auf 30,3±4,0 Ereignisse/Std. (p=0,050)
Schlafeffizienz	keine signifikante Veränderung (p=0,459)

Outcomes zur Sicherheit (Bohorquez et al., 2020) (n=35)	
Parameter	Ergebnis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Keine



Bilateral hypoglossal nerve stimulation for treatment of adult obstructive sleep apnoea (Eastwood et al., 2020) (19) (BLAST OSA Studie) NCT03048604	
Fazit: Die bilaterale Hypoglossusnerv-Stimulation mit dem Genio™-System reduziert den Schweregrad der OSA und verbessert die Lebensqualität ohne Geräte-bezogene Komplikationen. Die Ergebnisse sind trotz minimaler implantierter Komponenten und eines einfachen Stimulationsalgorithmus‘ vergleichbar mit bereits veröffentlichten Systemen zur Hypoglossusnerv-Stimulation.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Eastwood et al., 2020)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Internationale, multizentrische, prospektive, open-label, nicht-randomisierte, einarmige Behandlungsstudie; 7 Zentren: Frankreich, Australien
Ein-/Ausschlusskriterien	Alter 21-75 Jahre; BMI ≤ 32 kg/m ² ; AHI 20-60 Ereignisse/Std.; kombinierte zentrale und gemischte AHI Ereignisse < 10/Std.; keine lageabhängige OSA (AHI außer in Rückenlage < 10 Ereignisse/Std. und AHI in Rückenlage ≥ 2-mal AHI außer in Rückenlage); kein vollständiger konzentrischer Kollaps (CCC) des weichen Gaumens; PAP-Intoleranz/-Akzeptanz; nur in Frankreich: UPS-Intoleranz
Anzahl Patienten (P.)	27 P. implantiert und im 6-Wochen-Follow-up; 22 P. im 6-Monats-Follow-up; Abbrüche: 2 P. wegen Infektionen; 1 P. ohne Bezug zur Studie; 1 P. nach Implantation trotz intraoperativ limitiertem Ansprechen auf die Stimulation; 1 P. nicht erreichbar nach 6 Monaten
Merkmale der Patienten (P.)	Alter 55,9±12,0 Jahre; 63% Männer (17/27); BMI 27,4±3,0 kg/m ² ; systolischer Blutdruck 130,4±17,5 mmHg; diastolischer Blutdruck 78±6,6 mmHg; Halsumfang 39,0±4,2 cm (n=24); „Caucasian“ 88,9% (24/27), „Hispanic“ 11,1% (3/27)
Untersuchung/ Zeitraum	Ausgangs-PSG; Implantation des Genio-Systems (Nyxoah SA, Mont-Saint-Guibert, Belgium) zur bilateralen HGNS; Aktivierung der Stimulation 4-6 Wochen nach Implantation; Titrierung der Stimulation nach 2, 3 und 4 Monaten; Ergebnismessung (PSG) nach 6 Monaten

Outcomes zur Wirksamkeit nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Eastwood et al., 2020) modifizierte Intention-to-treat-Analyse mit Ausschluss von 5 Patienten (n=22)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (primärer Endpunkt)	Abnahme im Mittel um 10,8 (KI: 14,6;7,0) von 23,7±12,2 auf 12,9±10,1 Ereignisse/Std. (p<0,0001) bzw. um 47,3% (Median 48,6%); restlicher AHI: < 15 Ereignisse/Std. (n=11), < 10 Ereignisse/Std. (n=4), < 5 Ereignisse/Std. (n=3)
Apnoe-Index	Abnahme im Mittel um 4,8 (KI: 9,2;0,4) von 10,1±10,2 auf 5,6±8,4 Ereignisse/Std. (p=0,0334)
Hypopnoe-Index	Abnahme im Mittel um 4,9 (KI: 8,1;1,7) von 12,5±8,9 auf 7,6±6,2 Ereignisse/Std. (p=0,0049)

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Eastwood et al., 2020) modifizierte Intention-to-treat-Analyse mit Ausschluss von 5 Patienten (n=22)	
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) (sekundärer Endpunkt)	Abnahme im Mittel um 9,3 (KI: 13,1;5,5) von 19,1±11,2 auf 9,8±6,9 Ereignisse/Std. (p<0,0001) bzw. um 43,3% (Median 47,2%)
Sauerstoffsättigung < 90% (Anteil der Schlafzeit)	Abnahme im Mittel um 2,9% (KI: 4,6;1,3) von 5,0%±6,0% auf 2,1%±3,0% (p=0,0015)
Schlafeffizienz (Anteil der Schlafzeit an der Zeit im Bett)	Zunahme im Mittel um 3,2% (KI: 0,01;6,4) von 84,0%±10,8% auf 87,3%±8,9% (p=0,0494)
Schlafphasen (Anteil der Schlafzeit)	<ul style="list-style-type: none"> • Non-REM-Stadium 1: Abnahme im Mittel um 5,0% (KI: 8,3;1,7) von 13,1%±7,9% auf 8,2%±4,0% (p=0,0053); • Non-REM-Stadium 2: Zunahme im Mittel um 6,7% (KI: 2,2;11,3) von 60,9%±8,7% auf 67,6%±9,5% (p=0,0058); • Non-REM-Stadium 3: Abnahme im Mittel um 4,7% (KI: 6,6;2,7) von 8,2%±6,9% auf 3,5%±4,3% (p<0,001); • REM-Stadium: keine signifikante Veränderung (p=0,0782)
Schlaffragmentierung (mittels Arousal Index)	Abnahme im Mittel um 12,7 (KI: 16,6;8,9) von 28,7±11,5 auf 16,0±8,0 Ereignisse/Std. (p<0,0001)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS) (Ausgangswert: n=21)	Abnahme im Mittel um 3,0 (KI: 5,7;0,8) von 11,0±5,3 auf 8,0±5,4 Punkte (p=0,0113)
Lebensqualität (mittels FOSQ-10)	Zunahme im Mittel um 1,9 (KI: 0,4;3,4) von 15,3±3,3 auf 17,2±3,0 Punkte (p=0,0157)
Responder-Rate (≥ 50% Reduktion des mittleren AHI und AHI < 20 Ereignisse/Std.)	50,0% (11 von 22 P.)
Starkes, störendes Schnarchen (vom Partner berichtet)	Abnahme im Mittel von 96% auf 35%
Dauer der Anwendung (vom Patienten berichtet)	> 5 Nächte/Woche: 91% der P.; > 5 Std./Nacht: 77% der P.

Outcomes zur Sicherheit nach 6 Monaten (Eastwood et al., 2020) Intention-to-treat-Analyse (n=27)	
Parameter	Ergebnis
Geräte-bezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (primärer Endpunkt)	Keine
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zum chirurgischen Eingriff	Lokale Infektion mit Explantation nach 2 bzw. 3 Monaten und folgenloser Abheilung (n=3)
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Beeinträchtigung beim Schlucken mit um 1 Tag verlängertem Krankenhausaufenthalt und spontaner Rückbildung (n=1)
Geräte-bezogene nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Lokale Hautirritation durch das Einwegpflaster (30%), bei einem P. persistierend nach 6 Monaten; Abschürfung an der Zunge (11%); Faszikulationen der Zunge (11%); Beschwerden durch die elektrische Stimulation (11%)

Fortsetzung: Outcomes zur Sicherheit nach 6 Monaten (Eastwood et al., 2020) Intention-to-treat-Analyse (n=27)	
Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zum chirurgischen Eingriff	Beschwerden oder Schmerzen beim Schlucken (30%); Dysarthrie (26%); Hämatom (19%); Schwellung oder Quetschung um die Inzisionsstelle (19%)



Short-term results of upper airway stimulation in obstructive sleep apnoea patients: the Amsterdam experience (Vonk et al., 2020) (89)	
Fazit: Die Stimulation der oberen Atemwege ist eine wirksame und sichere Behandlungsmethode für Patienten, die an obstruktiver Schlafapnoe leiden und bei denen eine Therapie mit positivem Atemwegsdruck nicht vertragen wurde oder erfolglos war. Es wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich des chirurgischen Erfolgs zwischen Patienten mit Kollaps des Zungengrunds mit oder ohne vollständigen anteroposterioren Kollaps in Höhe des Gaumens festgestellt.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Vonk et al., 2020)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Monozentrische, retrospektive, deskriptive Kohortenstudie; Niederlande
Ein-/Ausschlusskriterien	AHI 15-65 Ereignisse/Std; zentraler Apnoe-Index < 25% des AHI; AHI außer in Rückenlage < 10 Ereignisse/Std; BMI < 32kg/m ² ; CPAP-Ineffektivität oder - Intoleranz; kein vollständiger konzentrischer Kollaps auf Höhe des Gaumensegels
Anzahl Patienten (P.)	47 P. identifiziert; 44 P. ausgewertet; Ausschluss: 2 P. lehnen Titrierung ab, 1 P. wegen verzögerter Heilung
Merkmale der Patienten (P.)	Alter 58,5±9,6 Jahre; 86,4% Männer (38/44); BMI 27,24±2,4kg/m ² ; vollständiger anteroposteriorer Kollaps der Zungenbasis (n=44) mit teilweisem (n=9) oder vollständigem (n=33) Kollaps auf Höhe des Gaumensegels
Untersuchung/ Zeitraum	Ausgangs-PSG; Implantation des UAS (Inspire Medical Systems, Golden Valley, MN, USA); Aktivierung der Stimulation ca. 1 Monat nach Implantation; Titrierung der Stimulation und Ergebnismessung (PSG) nach 2 Monaten; Subgruppenanalyse für chirurgischen Erfolg: 1. P. mit vollständigem Kollaps der Zungenbasis mit oder ohne teilweisen Kollaps des Gaumens, 2. P. mit teilweisem oder komplettem Kollaps der Zungenbasis und vollständigem Kollaps des Gaumens

Outcomes zur Wirksamkeit nach 2 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Vonk et al., 2020) (n=44)	
Parameter	Ergebnis
Chirurgischer Erfolg gemäß Sher-Kriterien (Responder) Messung des Therapieerfolgs gemäß Sher: Reduktion des AHI um mind. 50% in Verbindung mit einem absoluten AHI unter 20 Ereignisse/Std. (113)	88,6% der P. (n=39); Gründe für Non-Responder: (vorübergehende) Zunahme kombinierter und zentraler Apnoen (n=1), ausreichende Titrierung nicht möglich wegen häufigem Erwachen aufgrund der Stimulationsstärke (n=3), Neuropraxie des N. hypoglossus nach postoperativer Blutung (n=1) Kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen mit unterschiedlichem Kollapsmuster (p=0,784)
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme des Medians von 37,6 (1./3. Quartil: 30,4/43,4) auf 8,3 (1./3. Quartil: 5,3/12,0) Ereignisse/Std. (p<0,001)
Obstruktiver Apnoe-Index	Abnahme des Medians von 11,8 (1./3. Quartil: 2,7/18,9) auf 0,8 (1./3. Quartil: 0,0/2,2) Ereignisse/Std. (p<0,001)
AHI in Rückenlage	Abnahme des Medians von 45,8 (1./3. Quartil: 34,1/65,0) auf 15,4 (1./3. Quartil: 7,2/27,8) Ereignisse/Std. (p<0,001)
AHI außer in Rückenlage	Abnahme des Medians von 26,2 (1./3. Quartil: 17,5/35,9) auf 5,2 (1./3. Quartil: 2,4/10,0) Ereignisse/Std. (p<0,001)
Anteil der Gesamt-Schlafdauer in Rückenlage	Abnahme des Medians von 26,9% (1./3. Quartil: 10,2%/51,2%) auf 11,0% (1./3. Quartil: 0,0%/41,3%) (p=0,021)
Minimale Sauerstoffsättigung	Zunahme des Medians von 84,0% (1./3. Quartil: 81,0%/87,0%) auf 88,0% (1./3. Quartil: 87,0%/90,0%) (p<0,001)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) (≥ 3% m)	Abnahme des Medians von 37,1 (1./3. Quartil: 28,4/42,6) auf 15,9 (1./3. Quartil: 11,3/21,6) Ereignisse/Std. (p<0,001)

Outcomes zur Sicherheit nach 2 Monaten (Vonk et al., 2020) (n=44)	
Parameter	Ergebnis
Therapie-bezogene unerwünschte Ereignisse	39 Ereignisse bei 26 P.: Beschwerden durch die Stimulation (inkl. Schlaflosigkeit, Aufwachen) (n=20; 45,5% der P.); Abschürfung der Zunge oder Mundtrockenheit (n=8; 18,2% der P.); Revision der Sensorelektrode (n=5; 11,4% der P.); Brummen während der Stimulation (n=2; 4,5% der P.); vorübergehende Zungenschwäche (n=2; 4,5% der P.); weitere 2 Ereignisse (je n=1; 2,3% der P.)



Effect of Upper Airway Stimulation in Patients with Obstructive Sleep Apnea (EFFECT): A Randomized Controlled Crossover Trial (Heiser et al., 2021) (35) NCT03760328	
Fazit: Die therapeutische Stimulation der oberen Atemwege reduzierte im Vergleich zur Placebostimulation den Schweregrad der OSA und die Schläfrigkeitssymptome und verbesserte die Lebensqualität bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer OSA.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Heiser et al., 2021)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete Crossover-Studie mit subtherapeutischer Placebostimulation (sham-controlled); 3 Zentren: Deutschland
Ein-/Ausschlusskriterien	Implantation eines Stimulators zur HGNS mindestens 6 Monate vor Beginn der Studie; mittelschwere bis schwere OSA (AHI \geq 15 Ereignisse/Std.); CPAP-Intoleranz; kein vollständiger konzentrischer retropalatinaler Kollaps
Anzahl Patienten (P.)	89 P. eingeschlossen und randomisiert: 45 P. in der Gruppe mit therapeutischer Stimulation (Stim), 44 P. in der Gruppe mit Placebostimulation (Sham); 86 P. ausgewertet; Abbrüche: 2 P. der Stim-Gruppe in der ersten Woche (ohne Angabe von Gründen); 1 P. in der Sham-Gruppe in der zweiten Woche (aufgrund eines Schlaganfalls)
Merkmale der Patienten (P.)	Alle Patienten (n=89): Alter 57,5 \pm 9,8 Jahre; 81% Männer; BMI 29,2 \pm 4,4 kg/m ² ; 100% „Caucasian“; ESS 7,0 \pm 4,4 Punkte (ESS vor Implantation 10,6 \pm 3,8 Punkte); AHI 8,3 \pm 8,9 Ereignisse/Std. (AHI vor Implantation 32,3 \pm 11,4 Ereignisse/Std.); keine signifikanten Unterschiede zwischen der Stim- und Sham-Gruppe; mittlere Behandlungsdauer vor Studienbeginn ohne signifikanten Unterschied (Stim-Gruppe: 33,9 \pm 22,6 Monate, Sham-Gruppe: 26,4 \pm 15,4 Monate (p=0,07))
Untersuchung/Zeitraum	Ausgangs-PSG mit therapeutischer Stimulation; 1:1 Randomisierung in 2 Gruppen: Stim (therapeutische Stimulation mit einer Amplitude von im Mittel 1,6 V \pm 0,7 V) und Sham (Placebostimulation mit niedrigerer Amplitude von 0,1 V ohne therapeutischen Effekt); erste Ergebnismessung (PSG) nach 1 Woche; Wechsel von therapeutischer- zu Placebostimulation in der Stim-Gruppe und von Placebostimulation zu therapeutischer Stimulation in der Sham-Gruppe; zweite Ergebnismessung (PSG) nach 2 Wochen

Outcomes zur Wirksamkeit nach einer Woche (Heiser et al., 2021)	
Die Erfüllung der beiden co-primären Endpunkte ist Bedingung für die weitere Untersuchung im Cross-over Studiendesgin. 2 Abbrüche in der Stim-Gruppe als Non-Responder gewertet (Intention-to-treat-Analyse (ITT)) (n=86)	
Parameter	Ergebnis
Responder-Rate (AHI ≤ 15 Ereignisse/Std.) (co-primärer Endpunkt)	Signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo: 73,7% der P. (33/45) vs. 29,5% der P. (13/44); Differenz: 43,8% der P. (KI: 25,1;62,5; p<0,001)
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) ≤ 10 Ereignisse/Std. (Anteil)	Signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo: 51,1% der P. (23/45) vs. 15,9% der P. (7/44)
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) ≤ 5 Ereignisse/Std. (Anteil)	Signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo: 35,6% der P. (16/45) vs. 0,0% der P. (0/44)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS) (co-primärer Endpunkt)	Signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo: 0,4±2,3 vs. 5,0±4,6 Punkte; Differenz: 4,6 (KI: 3,1;6,1) Punkte (p=0,001); große Effektstärke (1,07 gem. Cohens d Methode); Überlegenheit der Behandlung (Differenz > 2 Punkte)

Outcomes zur Wirksamkeit: Veränderung zum Ausgangswert nach Behandlung bzw. Placebostimulation (je 1 Woche) (Heiser et al., 2021)	
(n=86)	
Parameter	Ergebnis
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo: -3,3 (KI: -4,4;-2,2) Punkte (p<0,001); Placebostimulation: Zunahme im Mittel auf 3,5 (KI: 2,6;4,4) Punkte
Lebensqualität (mittels FOSQ)	Signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo: 2,1 (KI: 1,4;2,8) Punkte (p<0,001); Placebostimulation: Abnahme im Mittel um 1,9 (KI: 2,6;1,2) Punkte
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo: -15,5 (KI: -18,3;-12,8) Ereignisse/Std. (p<0,001); Placebostimulation: Zunahme im Mittel um 16,1 (KI: 13,7;18,4) Ereignisse/Std.
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo: -12,2 (KI: -14,8;-9,6) Ereignisse/Std. (p<0,001); Placebostimulation: Zunahme im Mittel um 12,7 (KI: 10,3; 15,2) Ereignisse/Std.
Apnoe-Index	Signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo: -8,4 (KI: -10,6;-6,2) Ereignisse/Std. (p<0,001); Placebostimulation: Zunahme im Mittel um 8,9 (KI: 7,2; 10,7) Ereignisse/Std.
AHI in Rückenlage	Signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo: -21,6 (KI: -27,2;-16,0) Ereignisse/Std. (p<0,001); Placebostimulation: Zunahme im Mittel um 23,8 (KI: 19,4; 28,2) Ereignisse/Std.

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit: Veränderung zum Ausgangswert nach Behandlung bzw. Placebostimulation (je 1 Woche) (Heiser et al., 2021) (n=86)	
AHI außer in Rückenlage	Signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo: -3,3 (KI: -6,4;-0,1) Ereignisse/Std. (p=0,044); Placebostimulation: Zunahme im Mittel um 3,1 (KI: 0,1; 6,1) Ereignisse/Std.
AHI im REM-Schlaf	Signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo: -15,1 (KI: -19,7;-10,5) Ereignisse/Std. (p<0,001); Placebostimulation: Zunahme im Mittel um 17,1 (KI: 13,5; 20,6) Ereignisse/Std.
AHI im Non-REM-Schlaf	Signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo: -15,7 (KI: -18,5;-12,8) Ereignisse/Std. (p<0,001); Placebostimulation: Zunahme im Mittel um 15,7 (KI: 13,3;18,2) Ereignisse/Std.
Zentraler Apnoe-Index	Kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo; Differenz: -0,1 (KI: -0,4;0,1) Ereignisse/Std. (p=0,285)
Kombinierter Apnoe-Index	Kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo; Differenz: -0,2 (KI: -0,6;0,2) Ereignisse/Std. (p=0,355)
Zentraler kombinierter Apnoe-Index	Kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo; Differenz: -0,4 (KI: -1,2;0,4) Ereignisse/Std. (p=283)
Hypopnoe-Index	Signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo: -7,0 (KI: -8,9;-5,1) Ereignisse/Std. (p<0,001); Placebostimulation: Zunahme im Mittel um 7,0 (KI: 5,4;8,6) Ereignisse/Std.
Minimale gemessene Sauerstoffsättigung	Signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo: -3,1% (KI: 2,1;4,2; p<0,001); Placebostimulation: Abnahme im Mittel um 4,0% (KI: -5,0;-3,0)
Durchschnittliche Sauerstoffsättigung	Kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo; Differenz: 0,3% (KI: -0,5;1,1; p=0,493)
Gesamt-Zeit mit einer Sauerstoffsättigung < 90%	Signifikanter Unterschied zwischen Behandlung und Placebo: -6,6 (KI: -11,2;-2,0; p=0,005); Placebostimulation: Zunahme im Mittel um 9,0 (KI: 4,9;13,0)
Beurteilung des Krankheitsbildes durch den behandelnden Arzt (mittels Clinical Global Impression of Improvement-Skala (CGI-I))	Behandlung: Verbesserung bei 76% der P. (n=86); Placebo: Verschlechterung bei 95% der P. (n=87)

Outcomes zur Sicherheit (Heiser et al., 2021) (n=89)	
Parameter	Ergebnis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Schlaganfall bei 1 P. in Sham-Gruppe während der Stimulationsbehandlung, ohne Bezug zur Behandlung, komplette Erholung
Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Keine



2. Stimulation Therapy for Apnea Reduction Studie (STAR-Studie)

Upper-Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea (Strollo et al., 2014) (84) (erste Publikation der STAR-Studie (1/7) NCT01161420)	
Fazit: In dieser nicht kontrollierten Kohortenstudie führte die Stimulation der oberen Atemwege zu signifikanten Verbesserungen von objektiven und subjektiven Messungen des Schweregrads der obstruktiven Schlafapnoe.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Strollo et al., 2014)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Internationale, multizentrische, prospektive, einarmige, nicht-randomisierte Studie; 22 Zentren: USA, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Belgien; gefolgt von einem randomisierten, kontrollierten Studienteil (RCT)
Ein-/Ausschlusskriterien	Mangelnde Akzeptanz oder Adhärenz zur CPAP-Behandlung; Ausschluss: AHI < 20 oder > 50 Ereignisse/Std.; Anteil zentraler oder kombinierter schlafbezogener Atmungsstörungen > 25% aller Apnoen und Hypopnoen; AHI außer in Rückenlage < 10 Ereignisse/Std.; BMI > 32,0 kg/m ² ; vollständiger konzentrischer Kollaps des retropalatinalen Atemwegs; Einschlusskriterium für RCT: Ansprechen auf die Therapie (Responder) nach 12 Monaten
Anzahl Patienten (P.)	126 P. implantiert und im 2- bis 9-Monats-Follow-up; 124 P. im 12-Monats-Follow-up; Abbrüche: 1 P. verstorben durch Herzinfarkt, 1 P. Explantation auf Patientenwunsch; RCT: 46 P. randomisiert und ausgewertet
Merkmale der Patienten (P.)	Mittelwert aus 2 Untersuchungen (vor und 1 Monat nach der Implantation) bildet den Ausgangswert: Alter 54,5±10,2 Jahre; 83% Männer (105/126 P.); BMI 28,4±2,6 kg/m ² ; systolischer Blutdruck 128,7±16,1 mmHg; diastolischer Blutdruck 81,5±9,7 mmHg; Halsumfang 41,2±3,2 cm; 97% „White race“; 38% der P. (48 P.) mit Bluthochdruck; 17% der P. (22 P.) mit vorangegangener Uvulopalatopharyngoplastik

Fortsetzung: Allgemeine Informationen zur Studie (Strollo et al., 2014)	
Untersuchung/ Zeitraum	Erste Ausgangs-PSG; Implantation des „upper-airway stimulation system“ (Inspire Medical Systems); zweite Ausgangs-PSG und Aktivierung der Stimulation 1 Monat nach Implantation; Titrierung der Stimulation nach 2 und 6 Monaten; Ergebnismessung nach 2 (PSG/ESS), 3, 6 (PSG/ESS), 9 und 12 (PSG/ESS) Monaten; nachfolgender RCT: konsekutive 1:1 Randomisierung in 2 Gruppen: Weiterführung (ON) bzw. Unterbrechung (OFF) der Stimulation; Ergebnismessung (PSG) nach 1 Woche (Details zum RCT-Teil s. „Randomized Controlled Withdrawal Study of Upper Airway Stimulation on OSA“, (Woodson et al., 2014) (75))

Outcomes zur Wirksamkeit nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Strollo et al., 2014) Einarmige Studie (n=124, 2 Abbrüche als Non-Responder gewertet)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (primärer Endpunkt)	Abnahme im Mittel um 68% (-16,4±16,7; Median -17,3) von 32,0±11,8 (Median 29,3) auf 15,3±16,1 (Median 9,0) Ereignisse/Std. (p<0,001)
Sauerstoff- Entsättigungsindex (ODI) (primärer Endpunkt)	Abnahme im Mittel um 70% (-14,6±15,8; Median -15,7) von 28,9±12,0 (Median 25,4) auf 13,9±15,7 (Median 7,4) Ereignisse/Std. (p<0,001)
AHI-Responder-Rate (≥ 50% Reduktion des Ausgangswertes und < 20 Ereignisse/Std. nach 12 Monaten) (co-primärer Endpunkt)	66% der P. (83/126 P.), damit ist das primäre Wirksamkeitsziel von 50% der P. übertroffen
ODI-Responder-Rate (≥ 25% Reduktion des Ausgangswertes) (co-primärer Endpunkt)	75% der P. (94/126 P.), damit ist das primäre Wirksamkeitsziel von 50% der P. übertroffen
Lebensqualität (mittels FOSQ)	Zunahme im Mittel um 2,9±3,1 (Median 2,4) von 14,3±3,2 (Median 14,6) auf 17,3±2,9 (Median 18,2) Punkte (p<0,001)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel um 4,7±5,0 (Median -4,0) von 11,6±5,0 (Median 11,0) auf 7,0±4,2 (Median 6,0) Punkte (p<0,001)
Schlafdauer mit Sauerstoffsättigung < 90% (Anteil der Schlafzeit)	Abnahme im Mittel um 2,5%±11,1% (Median -2,2%) von 8,7%±10,2% (Median 5,4%) auf 5,9%±12,4% (Median 0,9%) (p=0,01)
Dauer der Anwendung (vom Patienten berichtet)	Tägliche Anwendung: 86% der P. (106/123 P.); Anwendung ≥ 5 Tage/Woche: 93% der P. (115/123 P.); Stimulationszeit im Mittel 2,6 Std. pro Nacht

RCT-Teil: Outcomes zur Wirksamkeit in den Gruppen mit und ohne Stimulation nach 1 Woche im Vergleich zum Ausgangswert (12-Monats-Wert der einarmigen Studie) (Strollo et al., 2014) (je n=23) (Details s. „Randomized Controlled Withdrawal Study of Upper Airway Stimulation on OSA“ (Woodson et al., 2014) (75))	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Gruppe ohne Stimulation: Zunahme im Mittel um 18,2 von 7,6 auf 25,8 Ereignisse/Std. ($p < 0,001$); Gruppe mit Stimulation: keine signifikante Veränderung; Differenz der Veränderung im Mittel: $16,4 \pm 12,0$ Ereignisse/Std. ($p < 0,001$)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Gruppe ohne Stimulation: Zunahme im Mittel um 17,0 von 6,0 auf 23,0 Ereignisse/Std.; Gruppe mit Stimulation: keine signifikante Veränderung

Outcomes zur Sicherheit nach 12 Monaten (Strollo et al., 2014) Einarmige Studie (n=126)	
Parameter	Ergebnis
Geräte-bezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Repositionierung und Fixierung des Neurostimulators aufgrund von Beschwerden (n=2)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne Bezug zum chirurgischen Eingriff oder zum Implantat	n=33
Rate schwerwiegender unerwünschte Ereignisse insgesamt	< 2% der P.
Geräte-bezogene nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Beschwerden durch die elektrische Stimulation: 40% der P.; Zungenschmerzen inkl. Abschürfungen an der Unterseite: 21% der P.; UE vorübergehend oder durch Anpassung der Stimulationsparameter bzw. Zahnschutz (n=9) behoben
Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zum chirurgischen Eingriff	In den ersten 30 Tagen nach Implantation aufgetreten: 88% der UE (erwartete UE, z.B. Halsschmerzen nach der Intubation, Schmerzen an der Inzision, Muskelschmerzen); vorübergehende Zungenschwäche: 18% der P. (keinerlei dauerhafte Zungenschwäche beobachtet)



Randomized Controlled Withdrawal Study of Upper Airway Stimulation on OSA: Short- and Long-term Effect (Woodson et al., 2014) (75) (zweite Publikation der STAR-Studie (2/7) NCT01161420)	
Fazit: Das Absetzen der therapeutischen Stimulation der oberen Atemwege führt zu einer Verschlechterung sowohl der objektiven als auch der subjektiven Schlaf- und Atmungsparameter und die Fortsetzung der Therapie führt zu einer anhaltenden Wirkung nach 18 Monaten. Die Verringerung der Schwere der obstruktiven Schlafapnoe und Verbesserung der Lebensqualität waren unmittelbar auf die Wirkung der elektrischen Stimulation des Nervus hypoglossus zurückzuführen.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Woodson et al., 2014)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT); Details zur STAR-Ausgangsstudie s. „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84)
Ein-/Ausschlusskriterien	Erfolgreiche Behandlung nach 12 Monaten in der STAR-Studie (Responder): mind. 50% Reduktion des AHI im Vergleich zum Ausgangswert und AHI < 20 Ereignisse/Std.; Kriterien der STAR-Ausgangsstudie s. „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84)
Anzahl Patienten (P.)	46 P. eingeschlossen und randomisiert; 23 P. in der Gruppe mit Stimulation („ON“), 23 P. in der Gruppe ohne Stimulation („OFF“); Abbrüche: 1 P. in der ON-Gruppe nach der RCT Phase „lost to follow-up“
Merkmale der Patienten (P.)	Demografische Merkmale vergleichbar zur Population der STAR-Ausgangsstudie (s. „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84)); kein signifikanter Unterschied zwischen den randomisierten Gruppen
Untersuchung/ Zeitraum	Nach 12 Monaten Behandlung mit dem „upper-airway stimulation system“ (Inspire Medical Systems) in der STAR-Ausgangsstudie 1:1 Randomisierung in 2 Gruppen: Weiterführung („ON“) bzw. Unterbrechung („OFF“) der Stimulation; Ergebnismessung (PSG) nach 1 Woche; anschließend Fortsetzung der Therapie für alle P.; Ergebnismessung (PSG) nach 18 Monaten; Untersuchung STAR-Ausgangsstudie s. „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84)

Outcomes zur Wirksamkeit Vergleich der Gruppen mit und ohne Stimulation (je n=23) bezogen auf die Ausgangswerte sowie die Ergebnisse nach 12 Monaten, nach der randomisierten Phase mit Therapieunterbrechung (RCT, 1 Woche) und nach 18 Monaten (n=22 mit Stimulation) (Woodson et al., 2014)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (primärer Endpunkt)	<p><u>Ausgangswert:</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (31,3±12,3 vs. 30,1±11,4 Ereignisse/Std. (Differenz: p=0,73))</p> <p><u>12 Monate:</u> Signifikante Verbesserung in beiden Gruppen vs. Ausgangswert (p<0,05); kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (7,2±5,0 vs. 7,6±4,0 Ereignisse/Std. (Differenz: p=0,74))</p> <p><u>RCT:</u> Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (-16,9 (KI: -24,7;-9,0) Ereignisse/Std. (p<0,001)); mit Stimulation: unverändert signifikante Verbesserung vs. Ausgangswert (8,9±9,1 Ereignisse/Std. (p<0,05)); ohne Stimulation: kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (25,8±16,2 Ereignisse/Std.)</p> <p><u>18 Monate:</u> Signifikante Verbesserung in beiden Gruppen vs. Ausgangswert (p<0,05); kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (9,6±11,3 vs. 10,7±7,3 Ereignisse/Std. (Differenz: p=0,85))</p>
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) (primärer Endpunkt)	<p><u>Ausgangswert:</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (26,7±13,0 vs. 26,8±10,2 Ereignisse/Std. (Differenz: p=0,98))</p> <p><u>12 Monate:</u> Signifikante Verbesserung in beiden Gruppen vs. Ausgangswert (p<0,05); kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (6,3±5,4 vs. 6,0±3,7 Ereignisse/Std. (Differenz: p=0,81))</p> <p><u>RCT:</u> Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (-15,1 (KI: -22,7;-7,5) Ereignisse/Std. (Differenz: p<0,001)); mit Stimulation: unverändert signifikante Verbesserung vs. Ausgangswert (8,0±8,9 Ereignisse/Std. (p<0,05)); ohne Stimulation: kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (23,0±15,6 Ereignisse/Std.)</p> <p><u>18 Monate:</u> Signifikante Verbesserung in beiden Gruppen vs. Ausgangswert (p<0,05); kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (8,6±11,0 vs. 9,1±6,1 Ereignisse/Std. (Differenz: p=0,86))</p>

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit Vergleich der Gruppen mit und ohne Stimulation (je n=23) bezogen auf die Ausgangswerte sowie die Ergebnisse nach 12 Monaten, nach der randomisierten Phase mit Therapieunterbrechung (RCT, 1 Woche) und nach 18 Monaten (n=22 mit Stimulation) (Woodson et al., 2014)	
Sauerstoffsättigung < 90% (Anteil der Schlafzeit)	<p><u>Ausgangswert:</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (7,4%±8,3% vs. 5,6%±4,4% (Differenz: p=0,35))</p> <p><u>12 Monate:</u> Verbesserung in beiden Gruppen vs. Ausgangswert (signifikant in der Gruppe ohne Stimulation (p<0,05)); kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (3,2%±8,3% vs. 1,0%±2,0% (Differenz: p=0,23))</p> <p><u>RCT:</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (-3,3% (KI: -8,4%;1,9%) (Differenz: p=0,20)); mit Stimulation: signifikante Verbesserung vs. Ausgangswert (4,2%±6,2% (p<0,05)); ohne Stimulation: kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (7,5%±10,5%)</p> <p><u>18 Monate:</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (7,6%±17,8% vs. 1,7%±6,2% (Differenz: p=0,12)); mit Stimulation: kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (7,6±17,8%); ohne Stimulation: signifikante Verbesserung vs. Ausgangswert (1,7%±6,2% (p<0,05))</p>
Schlaffragmentierung (mittels Arousal Index)	<p><u>Ausgangswert:</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (30,9±13,5 vs. 26,2±14,6 Ereignisse/Std. (Differenz: p=0,26))</p> <p><u>12 Monate:</u> Signifikante Verbesserung in beiden Gruppen vs. Ausgangswert (p<0,05); kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (12,0±5,0 vs. 13,9±8,0 Ereignisse/Std. (Differenz: p=0,35))</p> <p><u>RCT:</u> Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (-17,7 (KI: -25,8;-9,6) Ereignisse/Std. (Differenz: p<0,001)); mit Stimulation: unverändert signifikante Verbesserung vs. Ausgangswert (13,2±9,9 Ereignisse/Std. (p<0,05)); ohne Stimulation: kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (30,9±16,4 Ereignisse/Std.)</p> <p><u>18 Monate:</u> Signifikante Verbesserung in beiden Gruppen vs. Ausgangswert (p<0,05); kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (14,8±10,4 vs. 17,2±9,9 Ereignisse/Std. (Differenz: p=0,43))</p>

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit Vergleich der Gruppen mit und ohne Stimulation (je n=23) bezogen auf die Ausgangswerte sowie die Ergebnisse nach 12 Monaten, nach der randomisierten Phase mit Therapieunterbrechung (RCT, 1 Woche) und nach 18 Monaten (n=22 mit Stimulation) (Woodson et al., 2014)	
Lebensqualität (mittels FOSQ)	<p><u>Ausgangswert:</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (15,1±3,1 vs. 13,9±2,6 Punkte (Differenz: p=0,15))</p> <p><u>12 Monate:</u> Signifikante Verbesserung in beiden Gruppen vs. Ausgangswert (p<0,05); kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (17,9±2,9 vs. 17,0±3,5 Punkte (Differenz: p=0,36))</p> <p><u>RCT:</u> Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (2,9 (KI: 0,8;5,0) Punkte) (Differenz: p=0,008)); mit Stimulation: unverändert signifikante Verbesserung vs. Ausgangswert (17,9±2,9 Punkte (p<0,05)); ohne Stimulation: kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (15,0±4,0 Punkte)</p> <p><u>18 Monate:</u> Signifikante Verbesserung in beiden Gruppen vs. Ausgangswert (p<0,05); kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (18,0±2,9 vs. 17,1±2,9 Punkte (Differenz: p=0,29))</p>
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	<p><u>Ausgangswert:</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (11,2±5,3 vs. 11,3±5,0 Punkte (Differenz: p=0,97))</p> <p><u>12 Monate:</u> Signifikante Verbesserung in beiden Gruppen vs. Ausgangswert (p<0,05), kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (5,9±3,4 vs. 6,9±4,6 Punkte (Differenz: p=0,43))</p> <p><u>RCT:</u> Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (-4,5 (KI: -7,5;-1,4) Punkte (p=0,005)); mit Stimulation: unverändert signifikante Verbesserung vs. Ausgangswert (5,6±3,9 Punkte (p<0,05)); ohne Stimulation: kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (10,0±6,0 Punkte);</p> <p><u>18 Monate:</u> Signifikante Verbesserung in beiden Gruppen vs. Ausgangswert (p<0,05); kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (6,0±3,7 vs. 8,0±4,4 Punkte (Differenz: p=0,09))</p>

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit Vergleich der Gruppen mit und ohne Stimulation (je n=23) bezogen auf die Ausgangswerte sowie die Ergebnisse nach 12 Monaten, nach der randomisierten Phase mit Therapieunterbrechung (RCT, 1 Woche) und nach 18 Monaten (n=22 mit Stimulation) (Woodson et al., 2014)	
Systolischer Blutdruck	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu keinem Untersuchungszeitpunkt; Signifikante Verbesserung in der Gruppe mit Stimulation von 129,1±16,1 mmHg (Ausgangswert) auf 122,8±12,6 mmHg nach 12 Monaten (p<0,05) und auf 123,3±12,9 mmHg nach 18 Monaten (p<0,05)
Diastolischer Blutdruck	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu keinem Untersuchungszeitpunkt; Signifikante Verbesserung in der Gruppe mit Stimulation von 80,3±9,8 mmHg (Ausgangswert) auf 74,7±10,8 mmHg nach der RCT Phase (p<0,05)
Schnarchen (vom Patienten und vom Partner berichteter Anteil ohne oder mit leichtem Schnarchen)	Verbesserung in beiden Gruppen nach 12 Monaten; Gruppe ohne Stimulation: signifikante Abnahme nach RCT Phase und erneute Zunahme auf 12 Monats-Niveau nach 18 Monaten

Outcomes zur Wirksamkeit Vergleich der Gruppen mit (n=23) und ohne (n=23) Stimulation bezogen auf die Veränderungen nach der RCT Phase (1 Woche) und nach 18 Monaten (n=22 mit Stimulation) vs. 12 Monate (Woodson et al., 2014)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (primärer Endpunkt)	<u>RCT vs. 12 Monate:</u> Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (16,4 (KI: 9,2;23,7) Ereignisse/Std. (p<0,001)); Veränderung mit Stimulation: 1,7±6,4 Ereignisse/Std.; Veränderung ohne Stimulation: 18,2±15,6 Ereignisse/Std. <u>18 Monate vs. 12 Monate:</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (0,2 (KI: -5,1;5,4) Ereignisse/Std. (p=0,69)); Veränderung mit Stimulation: -2,0±10,1 Ereignisse/Std.; Veränderung ohne Stimulation: -3,1±8,0 Ereignisse/Std.
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) (primärer Endpunkt)	<u>RCT vs. 12 Monate:</u> Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (15,4 (KI: 8,7;22,1) Ereignisse/Std. (p<0,001)); Veränderung mit Stimulation: 1,6±5,8 Ereignisse/Std.; Veränderung ohne Stimulation: 17,0±14,5 Ereignisse/Std. <u>18 Monate vs. 12 Monate:</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (0,36 (KI: -4,1;4,8) Ereignisse/Std. (p=0,62)); Veränderung mit Stimulation: -1,9±9,0 Ereignisse/Std.; Veränderung ohne Stimulation: -3,1±6,5 Ereignisse/Std.

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit Vergleich der Gruppen mit (n=23) und ohne (n=23) Stimulation bezogen auf die Veränderungen nach der RCT Phase (1 Woche) und nach 18 Monaten (n=22 mit Stimulation) vs. 12 Monate (Woodson et al., 2014)	
Sauerstoffsättigung < 90% (Anteil der Schlafzeit)	<p><u>RCT vs. 12 Monate:</u> Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (5,4% (KI: 0,1%;10,7%) (p=0,04)); Veränderung mit Stimulation: -1,0% ±6,4%); Veränderung ohne Stimulation: -6,5% ±10,8%</p> <p><u>18 Monate vs. 12 Monate:</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (-4,0% (KI: -11,4%;3,3%) (p=0,26)); Veränderung mit Stimulation: -4,6% ±16,4%; Veränderung ohne Stimulation: -0,7% ±2,0%</p>
Schlaffragmentierung (mittels Arousal Index)	<p><u>RCT vs. 12 Monate:</u> Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (16,3 (KI: 8,0;24,6) Ereignisse/Std. (p<0,001)); Veränderung mit Stimulation: 1,2±9,3 Ereignisse/Std.) Veränderung ohne Stimulation: 17,0±16,9 Ereignisse/Std.</p> <p><u>18 Monate vs. 12 Monate:</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (0,4 (KI: -5,4;6,2) Ereignisse/Std. (p=0,97)); Veränderung mit Stimulation: -3,4±9,6 Ereignisse/Std.; Veränderung ohne Stimulation: -3,3±10,6 Ereignisse/Std.</p>
Schlafarchitektur (z.B. Schlafphasen (N1, N2, N3, REM), Schlaffeffizienz)	Keine signifikante Veränderung
Lebensqualität (mittels FOSQ)	<p><u>RCT vs. 12 Monate:</u> Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (-2,3 (KI: -3,8;-0,9) Punkte (p=0,001)); Veränderung mit Stimulation: 0,0±1,0 Punkte; Veränderung ohne Stimulation: 2,3±3,0 Punkte;</p> <p><u>18 Monate vs. 12 Monate:</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (-0,1 (KI: -1,3;1,1) Punkte (p=0,91)); Veränderung mit Stimulation: -0,1±1,6 Punkte; Veränderung ohne Stimulation: 0,0±2,3 Punkte</p>
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	<p><u>RCT vs. 12 Monate:</u> Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (4,2 (KI: 2,0;6,4) Punkte (p<0,001)); Veränderung mit Stimulation: 0,3±1,8 Punkte); Veränderung ohne Stimulation: -3,8±4,6 Punkte;</p> <p><u>18 Monate vs. 12 Monate:</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (1,2 (KI: -1,0;3,5) Punkte (p=0,26)); Veränderung mit Stimulation: -0,1±2,4 Punkte; Veränderung ohne Stimulation: -1,3±4,6 Punkte</p>

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit	
Vergleich der Gruppen mit (n=23) und ohne (n=23) Stimulation	
bezogen auf die Veränderungen nach der RCT Phase (1 Woche) und nach 18 Monaten (n=22 mit Stimulation) vs. 12 Monate (Woodson et al., 2014)	
Systolischer Blutdruck	<p><u>RCT vs. 12 Monate:</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (-1,4 (KI: -11,3; 8,5) mmHg (p=0,77)); Veränderung mit Stimulation: 0,8±12,0 mmHg; Veränderung ohne Stimulation: 2,2±19,1 mmHg</p> <p><u>18 Monate vs. 12 Monate:</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (0,8 (KI: -7,9;9,6) mmHg (p=0,85)); Veränderung mit Stimulation: -0,4±9,8 mmHg; Veränderung ohne Stimulation: -1,3±18,2 mmHg;</p>
Diastolischer Blutdruck	<p><u>RCT vs. 12 Monate:</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (3,3 (KI: -2,5;9,2) (p=0,26)); Veränderung mit Stimulation: 3,4±9,6 mmHg; Veränderung ohne Stimulation: 0,0±9,4 mmHg</p> <p><u>18 Monate vs. 12 Monate:</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (1,1 (KI: -4,4;6,6) (p=0,69)); Veränderung mit Stimulation: 1,3±8,8 mmHg; Veränderung ohne Stimulation: 0,3±9,7 mmHg</p>



Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Durability of the Treatment Effect at 18 Months (Strollo et al., 2015) (44)	
(dritte Publikation der STAR-Studie (3/7) NCT01161420)	
Fazit: Die Stimulation der oberen Atemwege über den N. hypoglossus bewahrte eine dauerhafte Verbesserung der Stabilität der Atemwege während des Schlafs und führte zu einer Verbesserung der von den Patienten berichteten Ergebnisse (Epworth Sleepiness Scale und Functional Outcomes of Sleep Questionnaire), ohne dass es nach 18 Monaten zu einer Erhöhung der Stimulationsschwellen oder einer Verletzung der Zunge kam.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Strollo et al., 2015)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Internationale, multizentrische, prospektive, einarmige Studie; 22 Zentren: USA, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Belgien; (s. STAR-Ausgangsstudie: „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84))
Ein-/Ausschlusskriterien	Mangelnde Akzeptanz oder Adhärenz zur CPAP-Behandlung; Ausschluss: AHI < 20 oder > 50 Ereignisse/Std.; AHI außer in Rückenlage < 10 Ereignisse/Std.; zentraler oder kombinierter Apnoe-Index > 25% des AHI; BMI > 32 kg/m ² ; vollständiger konzentrischer Kollaps auf Höhe des weichen Gaumens

Fortsetzung: Allgemeine Informationen zur Studie (Strollo et al., 2015)	
Anzahl Patienten (P.)	126 P. implantiert; 124 P. im 12-Monats-Follow-up; 123 P. im 18-Monats-Follow-up; Abbrüche: 2 P. verstorben ohne Bezug zur Therapie, 1 P. Explantation auf Patientenwunsch
Merkmale der Patienten (P.)	Mittelwert aus 2 Untersuchungen (vor und 1 Monat nach der Implantation) bildet den Ausgangswert: Alter 54,5±10,2 Jahre; 83% Männer (105/126 P.); BMI 28,4±2,6 kg/m ² ; systolischer Blutdruck 128,7±16,1 mmHg; diastolischer Blutdruck 81,5±9,7 mmHg; Halsumfang 41,2±3,2 cm; 97% „Caucasian“; 17% der P. (22 P.) mit vorangegangener Uvulopalatopharyngoplastik
Untersuchung/ Zeitraum	Aktivierung der Stimulation 1 Monat nach Implantation des Inspire Upper Airway Stimulation Systems; Ergebnismessung (PSG) nach 12 und 18 Monaten, inklusive Bestimmung der Schwellenwerte der Stimulation für 3 Ausprägungen (minimale Wahrnehmung, große Bewegung der Zunge, Unbehagen) (s.a. STAR-Ausgangsstudie: „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84)

Outcomes zur Wirksamkeit nach 18 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Strollo et al., 2015) (n=123)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (primärer Endpunkt)	Abnahme im Mittel um 67,4% von 32,0±11,8 (Median 29,3) auf 14,1±14,4 (Median 9,7) Ereignisse/Std.; AHI < 5 Ereignisse/Std.: 29% der P., AHI < 10 Ereignisse/Std.: 52% der P., AHI < 15 Ereignisse/Std.: 69% der P.
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) (primärer Endpunkt)	Abnahme im Mittel um 67,5%, von 28,9±12,0 (Median 25,4) auf 12,7±13,5 (Median 8,6) Ereignisse/Std.
Responder-Rate (≥ 50% Reduktion des AHI und AHI < 20 Ereignisse/Std.) (Intention-to-treat-Analyse)	64% der P.
Lebensqualität (mittels FOSQ)	Zunahme im Mittel von 14,3±3,2 (Median 14,6) auf 17,3±3,0 (Median 18,4) Punkte; Non-Responder: 63% der P. mit klinisch relevanter Verbesserung um ≥ 2 Punkte
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 11,6±5,0 (Median 11,0) auf 7,0±4,0 (Median 6,0) Punkte; Non-Responder: 78% der P. mit klinisch relevanter Verbesserung um ≥ 2 Punkte
Sauerstoffsättigung < 90% (Anteil der Schlafzeit)	Abnahme im Mittel von 8,7%±10,2% (Median 5,4%) auf 5,6%±11,9% (Median 1,2%)

Outcomes zur Wirksamkeit nach 18 Monaten im Vergleich zu den 12-Monats-Werten (Strollo et al., 2015) (n=123)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (primärer Endpunkt)	Keine signifikante Veränderung (p=0,33)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) (primärer Endpunkt)	Keine signifikante Veränderung (p=0,32)
Lebensqualität (mittels FOSQ)	Keine signifikante Veränderung (p=0,97)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Keine signifikante Veränderung (p=0,61)

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit nach 18 Monaten im Vergleich zu den 12-Monats-Werten (Strollo et al., 2015) (n=123)	
Sauerstoffsättigung < 90% (Anteil der Schlafzeit)	Keine signifikante Veränderung (p=0,91)

Outcomes zu Schwellenwerten der Stimulation im wachen Zustand nach 12 Monaten (n=124) im Vergleich zu den 1-Monats-Werten (n=126) und nach 18 Monaten (n=123) im Vergleich zu den 12-Monats-Werten (n=124) (Strollo et al., 2015)	
Parameter	Ergebnis
Minimale Wahrnehmung	12 Monate vs. 1 Monat: keine signifikante Veränderung (p=1,00) 18 vs. 12 Monate: Abnahme von 1,13V±0,62V auf 1,07V±0,55V (p=0,02)
Große Bewegung der Zunge	12 Monate vs. 1 Monat: keine signifikante Veränderung (p=0,51) 18 vs. 12 Monate: keine signifikante Veränderung (p=0,38)
Unbehagen (stärkste, vom Patienten tolerierte Stimulation)	12 Monate vs. 1 Monat: Zunahme von 2,47V±0,85V auf 2,85V±1,02V (p=<0,001) 18 vs. 12 Monate: Abnahme von 2,85V±1,02V auf 2,69V±0,96V (p=0,02)

Outcomes zur Sicherheit nach im Mittel 911,3±137,8 Tagen (Strollo et al., 2015) (n=126)	
Parameter	Ergebnis
Geräte-bezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Beschwerden durch den Impulsgeber: 1 P. wegen Dislokation, durch Repositionierung und Fixierung behoben; 1 P. bei atypischem Implantationsort (lateral infraklavikulär), durch Repositionierung behoben
Geräte-bezogene nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Beschwerden durch die Stimulation: 12% der P.; Zungenschmerzen inkl. Abschürfungen der Zunge: 3% der P.; UE größtenteils vorübergehend oder durch Anpassung der Stimulationsparameter behoben
Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zum chirurgischen Eingriff	Erwartete Ereignisse nach dem chirurgischen Eingriff: 86% der Ereignisse innerhalb der ersten 30 Tage nach der Implantation



Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Self-Reported Outcomes at 24 Months (Soose et al., 2016) (83) (vierte Publikation der STAR-Studie (4/7) NCT01161420)	
Fazit: Bei einer ausgewählten Gruppe von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer OSA und einem Body-Mass-Index $\leq 32\text{kg/m}^2$ kann eine Therapie mit der Stimulation des Hypoglossus-Hirnnerven eine signifikante Verbesserung wichtiger Parameter der schlafbezogenen Lebensqualität erzielen, wobei die Wirkung über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren erhalten bleibt.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Soose et al., 2016)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Internationale, multizentrische, prospektive, einarmige Studie; 22 Zentren: USA, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Belgien (s. STAR-Ausgangsstudie: „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84))
Ein-/Ausschlusskriterien	Mangelnde Akzeptanz oder Adhärenz zur CPAP-Behandlung; Ausschluss: AHI < 20 oder > 50 Ereignisse/Std.; Anteil zentraler oder kombinierter schlafbezogener Atmungsstörungen $> 25\%$ aller Apnoen und Hypopnoen; AHI außer in Rückenlage < 10 Ereignisse/Std.; BMI $> 32,0\text{ kg/m}^2$; vollständiger konzentrischer Kollaps des retropalatinalen Atemwegs (s. STAR-Ausgangsstudie: „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84))
Anzahl Patienten (P.)	126 P. implantiert; 124 P. im 12-Monats-Follow-up; 111 P. (88% von 126 P.) nach 24 Monaten ausgewertet; Abbrüche: 1 P. verstorben aufgrund kardialer Ursache, 1 P. elektive Explantation wegen Unzufriedenheit mit der Therapie, 10 P. nicht zum 24-Monats Follow-up erschienen, 3 P. „lost to long-term follow-up“
Merkmale der Patienten (P.)	Mittelwert aus 2 Untersuchungen (vor und 1 Monat nach der Implantation) bildet den Ausgangswert: Alter $54,5 \pm 10,2$ Jahre; 83% Männer (105/126 P.); BMI $28,4 \pm 2,6\text{ kg/m}^2$; 97% „Caucasian“ (Details s. STAR-Ausgangsstudie: „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84))
Untersuchung/ Zeitraum	Follow-up alle 6 Monate nach Implantation des Inspire Upper Airway Stimulation Systems; Ergebnismessung (Fragebogen) nach 12 und 24 Monaten (s.a. STAR-Ausgangsstudie: „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84))

Outcomes zur Wirksamkeit nach 24 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Soose et al., 2016) (n=111)	
Parameter	Ergebnis
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel um 4,4 (KI: 3,4;5,4) von 11,6 (Standardfehler 0,4) auf 7,1 (Standardfehler 0,4) Punkte (p<0,01) (große Effektstärke (>0,8)); keine signifikante Veränderung zum 12-Monats-Wert (7,0 (Standardfehler 0,4) Punkte); Werte im Normbereich (< 10 Punkte): Zunahme von 32,5% der P. auf 74,8% der P. (nach 12 Monaten) bzw. 77,5% der P. (nach 24 Monaten); relevante Verbesserung (Abnahme > 2 Punkte): 72% der P. (nach 12 Monaten) bzw. 70% der P. (nach 24 Monaten); Verschlechterung (Zunahme ≥ 2 Punkte): 7% der P. (nach 12 Monaten) bzw. 9% der P. (nach 24 Monaten)
Lebensqualität (mittels FOSQ inklusive 5 Subskalen)	Zunahme im Mittel um 3,0 (KI: 3,5;2,4;) von 14,3(Standardfehler 0,3) auf 17,2 (Standardfehler 0,3) Punkte (p<0,01) (große Effektstärke (>0,8)); keine signifikante Veränderung zum 12-Monats-Wert (17,3 (Standardfehler 0,3) Punkte); signifikante Verbesserung in allen fünf FOSQ Subskalen mit großer (> 0,8) Effektstärke (Aktivität, Vigilanz) bzw. moderater (>0,5) Effektstärke (Produktivität, Soziale Faktoren, Intimität), keine signifikanten Veränderungen zu den 12 Monats-Werten; Werte im Normbereich (>17,9 Punkte): Zunahme von 15,9% der P. auf 54,5% der P. (nach 12 Monaten) bzw. 53,2% der P. (nach 24 Monaten); klinisch relevante Verbesserung (Zunahme ≥2 Punkte): 53% der P. (nach 12 Monaten) bzw. 59% der P. (nach 24 Monaten); Verschlechterung (Abnahme ≥2 Punkte): 3,3% der P. (nach 12 Monaten) bzw. 5,4% der P. (nach 24 Monaten))
Lebensqualität (mittels FOSQ-10)	Zunahme im Mittel von 13,8 Punkte (Ausgangswert) auf 17,0 Punkte (nach 12 Monaten) bzw. 17,3 Punkte (nach 24 Monaten)
Schnarchintensität (vom Patienten bzw. Partner berichtet)	Kein oder leichtes Schnarchen: Zunahme von 22% der P. auf 88% der P. (nach 12 Monaten) bzw. 91% der P. (nach 24 Monaten); Partner verlässt den Raum aufgrund von Schnarchen: Abnahme im Mittel von 30% auf 3% der Partner (nach 12 und 24 Monaten)



Three-Year Outcomes of Cranial Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: The STAR Trial (Woodson et al., 2016) (85) (fünfte Publikation der STAR-Studie (5/7) NCT01161420)	
Fazit: Langfristige Verbesserungen der objektiven respiratorischen Ergebnisse und subjektiven Ergebnisse der Lebensqualität bleiben über 3-Jahre erhalten. Unerwünschte Ereignisse sind selten. Die Stimulation der oberen Atemwege ist eine erfolgreiche und geeignete Langzeitbehandlung für Personen mit mittelschwerer bis schwerer OSA.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Woodson et al., 2016)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Internationale, multizentrische, prospektive, einarmige Studie; 22 Zentren: USA, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Belgien (s. STAR-Ausgangsstudie: „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84))
Ein-/Ausschlusskriterien	Mangelnde Akzeptanz oder Adhärenz zur CPAP-Behandlung; Ausschluss: AHI < 20 oder > 50 Ereignisse/Std.; zentraler oder kombinierter Apnoe-Index > 25% des AHI; AHI außer in Rückenlage < 10 Ereignisse/Std.; BMI > 32,0 kg/m ² ; vollständiger konzentrischer Kollaps auf Höhe des weichen Gaumens
Anzahl Patienten (P.)	126 P. implantiert; 124 P. im 12-Monats-Follow-up; 123 im 24-Monats-Follow-up; 116 P. (92% von 126 P.) nach 36-Monaten ausgewertet, davon 98 P. mit freiwilliger PSG; Abbrüche: 3 Explantationen: 2 P. auf Patientenwunsch wegen anderer Schlafstörungen, 1 P. aufgrund einer septischen Arthritis; 3 P. verstorben ohne Bezug zur Therapie: 1 P. wegen Herzinfarkt, 1 P. wegen Herzstillstand nach einem Sturz, 1 P. durch Tötungsdelikt; 4 P. „lost to follow up“ (s.a. STAR-Ausgangsstudie: „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84))
Merkmale der Patienten (P.)	Ausgewertete P. (n = 116): Alter 54,3±10,3 Jahre; BMI 28,6±2,6 kg/m ² (Details s. STAR-Ausgangsstudie: „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84)) keine signifikanten Unterschiede zwischen der Ausgangsgruppe und den Follow-up Gruppen; keine signifikanten Unterschiede im AHI und BMI der 98 P. mit freiwilliger PSG verglichen mit den Ausgangs- und 12-Monats-Werten
Untersuchung/ Zeitraum	Aktivierung der Stimulation 1 Monat nach Implantation des Inspire-Systems (Inspire Medical Systems, Maple Grove, Minnesota); Titrierung der Stimulation nach 2 bis 6 Monaten; Follow-up alle 6 Monate für 3 Jahre; Ergebnismessung (PSG) nach 12 und 18-Monaten; Ergebnismessung (freiwillige PSG) nach 36 Monaten (s. a. STAR-Ausgangsstudie: „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84))

Outcomes zur Wirksamkeit nach 36 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert und zu den 12-Monats-Werten (Woodson et al., 2016) basierend auf freiwilliger PSG (n=98)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (primärer Endpunkt)	Abnahme im Mittel um 18,8 (KI: 16,1;21,6) von 30,4±10,4 (Median 28,2) auf 11,5±13,9 (Median 6,2) Ereignisse/Std. (p<0,001); keine signifikante Veränderung zum 12-Monats-Wert (p=0,20); AHI < 5 Ereignisse/Std.: 44% der P., AHI < 10 Ereignisse/Std.: 69% der P.
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) (primärer Endpunkt)	Abnahme im Mittel um 18,0 (KI: 15,5;20,4) von 27,1±10,8 (Median 24,3) auf 9,1±11,7 (Median 4,8) Ereignisse/Std. (p<0,001); Abnahme im Mittel um 2,86 (KI: 0,4;5,3) von 12,0±13,6 Ereignisse/Std. nach 12-Monaten (p=0,02)
Responder-Rate (> 50% Reduktion des AHI und AHI < 20 Ereignisse/Std.)	74% der P.; konsistente Ergebnisse nach 12, 18 und 36 Monaten: 52% der P. (51/98 P.); zu keinem Zeitpunkt Responder: 9% der P. (9/98 P.); Responder-Rate in der Gruppe ohne freiwillige PSG (n=17): 54% der P. (nach 12 Monaten); negative Korrelation mit Ausgangs-AHI (Odds Ratio: 0,95 (KI:0,93;0,99) (p=0,01))
Sauerstoffsättigung < 90% (Anteil der Schlafzeit)	Keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert (p=0,06); keine signifikante Veränderung (p=0,46) zum verbesserten 12-Monats-Wert (Abnahme um 2,9% (KI: 1,0%;4,8%) (p=0,01))
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS) (n=113)	Abnahme im Mittel um 4,3 (KI: 3,3;5,4) von 11,4±5,1 (Median 11) auf 7,0±5,0 (Median 6) Punkte (p<0,001); keine signifikante Veränderung zum 12-Monats-Wert (p=0,92); Werte im Normbereich (≤ 10 Punkte): Zunahme von 33% auf 77% der P.
Lebensqualität (mittels FOSQ) (n=113)	Zunahme im Mittel um 2,7 (KI: 3,4;1,9) von 14,6±3,0 (Median 15,1) auf 17,4±3,5 (Median 18,8) Punkte (p<0,001); keine signifikante Veränderung zum 12-Monats-Wert (p=0,20); Werte im Normbereich (>17,9 Punkte): Zunahme von 15% auf 63% der P.
Dauer der Anwendung (vom Patienten berichtet) (n=113)	Tägliche Anwendung: 81% der P.; Anwendung mind. 4 Nächte/Woche: 10 P.; Anwendung < 4 Nächte/ Woche: 11 P. (wegen: Beschwerden durch die Stimulation (n=5), Anschalten des Gerätes vergessen (n=2), andere Schlafstörung (n=2), Verlust der Fernbedienung (n=1), Rückkehr zu CPAP-Behandlung (n=1))

Outcomes zur Sicherheit nach 36 Monaten (Woodson et al., 2016)	
Parameter	Ergebnis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Elektive Explantation: 1 P. wegen Insomnie, 1P. wegen septischer Arthritis; 2 P. verstorben ohne Bezug zur Krankheit oder dem Gerät: 1 P. wegen Herzstillstand, 1 P. wegen Tötungsdelikt

Fortsetzung: Outcomes zur Sicherheit nach 36 Monaten (Woodson et al., 2016)	
Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Taubheitsgefühle im Bereich der Inzisionen \geq 12 Monate (3 P.); Beschwerden durch die elektrische Stimulation (80 UE im 1. Jahr, 23 UE im 2. Jahr, 24 UE im 3. Jahr); Abschürfungen an der Zunge (28 UE im 1. Jahr, 4 UE im 3. Jahr), 12 P. mit wiederkehrenden Abschürfungen an der Zunge oder Beschwerden durch die Bewegung der Zunge an den Zähnen erfolgreich mit einem Kunststoffschutz über den Zähnen behandelt



Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Patient-Reported Outcomes after 48 Months of Follow-up (Gillespie et al., 2017) (82) (sechste Publikation der STAR-Studie (6/7) NCT01161420)	
Fazit: Die Stimulation der oberen Atemwege zeigte nach 48 Monaten einen dauerhaft anhaltenden Nutzen bei den von den Patienten berichteten Ergebnissen (ESS, FOSQ, Schnarchen) bei ausgewählten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer obstruktiver Schlafapnoe.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Gillespie et al., 2017)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Internationale, multizentrische, prospektive, einarmige Kohortenstudie; 22 Zentren: USA, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Belgien (s. STAR-Ausgangsstudie: „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84))
Ein-/Ausschlusskriterien	Mangelnde Akzeptanz oder Adhärenz zur CPAP-Behandlung; Ausschluss: AHI $<$ 20 oder $>$ 50 Ereignisse/Std.; zentraler oder kombinierter Apnoe-Index $>$ 25% des AHI; AHI außer in Rückenlage $<$ 10 Ereignisse/Std.; BMI $>$ 32,0 kg/m ² ; vollständiger konzentrischer Kollaps auf Höhe des weichen Gaumens
Anzahl Patienten (P.)	126 P. implantiert; 95 P. (75% von 126 P.) im 48-Monats-Follow-up, davon 91 P. (73% von 126 P.) ausgewertet (4 P. hatten unvollständige Daten); Abbrüche: 3 P. verstorben ohne Bezug zum Gerät oder zur Krankheit: 1 P. Herzstillstand, 1 P. plötzlicher Herztod, 1 P. Tötungsdelikt; 3 elektive Explantationen; 25 P. „lost to follow-up“ (15 P. nicht zum 48-Monats-Follow-up erschienen, 5 P. Studie abgebrochen, 5 P. von drei zwischenzeitlich geschlossenen Studienzentren)
Merkmale der Patienten (P.)	P. im 48-Monats-Follow-up: (n=95): Alter 55,1 \pm 10,5 Jahre; Männer 79/95; BMI 28,6 \pm 2,7 kg/m ² ; keine signifikanten Unterschiede zwischen der Ausgangsgruppe und den ausgewerteten P.; keine signifikanten Unterschiede zu den P. ohne 48-Monats-Follow-up (n=25) (Details s. „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84))
Untersuchung/ Zeitraum	Aktivierung der Stimulation 1 Monat nach Implantation des Inspire-Systems (Inspire Medical Systems, Maple Grove, Minnesota); Titrierung der Stimulation nach 2 bis 6 Monaten; Follow-up alle 6 Monate für 48 Monate; Ergebnismessung (PSG) nach 12 und 18 Monaten; Ergebnismessung (freiwillige PSG) nach 36 Monaten; Ergebnismessung (Fragebogen) nach 48 Monaten (s. a. STAR-Ausgangsstudie: „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84))

Outcomes zur Wirksamkeit nach 48 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Gillespie et al., 2017) (n=91)	
Parameter	Ergebnis
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS) (n=89)	Abnahme im Mittel von 11,4±5,1 auf 7,3±4,9 (Median 6) Punkte (p=0,01)
Lebensqualität (mittels FOSQ) (n=89)	Zunahme im Mittel von 14,6±3,0 auf 17,5±2,9 (Median 18,6) Punkte (p=0,01)
Schnarchintensität (vom Patienten (n=89) bzw. Partner (n=92) berichtet)	Kein oder leichtes Schnarchen: Zunahme im Mittel von 22% auf 91% der P. bzw. Zunahme von 17% auf 85% der Partner
Dauer der Anwendung (vom Patienten berichtet)	Tägliche Anwendung: 81% der P. 75/93); unverändert seit dem 24-Monats-Follow-up

Outcomes zur Sicherheit nach 48 Monaten (Gillespie et al., 2017) (n=126)	
Parameter	Ergebnis
Geräte-bezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Insgesamt 5 UE bei 5 von 126 P. (4,0%); elektive Explantation: 3 P. (1 P. ohne Ansprechen auf die Therapie, 1 P. (Responder) wegen Infektion im Sternoklavikulargelenk neben dem Gerät, 1 P. (Responder) wegen anhaltender Insomnie); Austausch von Gerätekomponenten: 2 P. im Zeitraum 36 bis 48 Monate nach Implantation (1 P. Sensorelektrode wegen gebrochener Isolierung, 1 P. Stimulationselektrode und Impulsgenerator mit Repositionierung der Elektrode zur Verbesserung der therapeutischen Wirkung)
Geräte-bezogene nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Insgesamt nach dem 36-Monats-Follow-up weiter abnehmende Häufigkeit; Beschwerden durch die elektrische Stimulation n=136 (73 (57,9%) der P.), Abschürfungen an der Zunge n=47 (33 (26,0%) der P.), Mundtrockenheit n=17 (16 (12,7%) der P.), mechanische Schmerzen im Zusammenhang mit dem Vorhandensein des Geräts n=13 (12 (9,5%) der P.), vorübergehende Beanstandung der Bedienung oder Funktion des implantierten Geräts n=24 (20 (15,9%) der P.), vorübergehende Beanstandung der Bedienung oder Funktion des externen Geräts n=39 (30 (23,8%) der P.), andere akute Symptome n=38 (30 (23,1%) der P.), milde Infektion n=1 (1 (0,8%) der P.)
Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zum chirurgischen Eingriff	Postoperative Beschwerden im Zusammenhang mit den Inzisionen n=51 (37 (29,4%) der P.), postoperative Beschwerden ohne Zusammenhang mit den Inzisionen n=42 (34 (27,0%) der P.), vorübergehende Zungenschwäche n=34 (23 (18,3%) der P.), Folgen der Intubation n=18 (15 (11,9%) der P.), Kopfschmerzen n=8 (8 (6,3%) der P.), andere postoperative Symptome n=22 (14 (11,1%) der P., milde Infektion n=1 (1 (0,8%) der P.)



Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: 5-Year Outcomes (Woodson et al., 2018) (58) (siebte Publikation der STAR-Studie (7/7) NCT01161420)	
Fazit: Verbesserungen der Schläfrigkeit, Lebensqualität und atemungsbezogenen Ergebnisse werden nach 5 Jahren der Stimulation der oberen Atemwege beobachtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind selten. Die Stimulation der oberen Atemwege ist eine nicht-anatomische chirurgische Behandlung mit langfristigem Nutzen für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer OSA, bei denen der nasale kontinuierliche positive Atemwegsdruck erfolglos war.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Woodson et al., 2018)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Internationale, multizentrische, prospektive, einarmige Kohortenstudie; 22 Zentren: USA, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Belgien (s. STAR-Ausgangsstudie: „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84))
Ein-/Ausschlusskriterien	Mangelnde Akzeptanz oder Adhärenz zur CPAP-Behandlung; Ausschluss: AHI < 20 oder > 50 Ereignisse/Std.; zentraler oder kombinierter Apnoe-Index > 25% des AHI; AHI außer in Rückenlage < 10 Ereignisse/Std.; BMI > 32,0 kg/m ² ; vollständiger konzentrischer Kollaps auf Höhe des weichen Gaumens
Anzahl Patienten (P.)	126 P. implantiert; 97 P. (78% von 126 P.) im 5-Jahres-Follow-up, davon 71 P. mit freiwilliger PSG; Abbrüche: 5 P. verstorben ohne Bezug zur Therapie, 3 P. Explantation des Stimulators bzw. Stimulationssystems; 21 P. „lost to follow-up“
Merkmale der Patienten (P.)	P. im 60-Monats-Follow-up: (n=97): Alter 54,5±10,3 Jahre; BMI 28,6±2,5 kg/m ² ; Unterschiede zu P. ohne 60-Monats-Follow-up (n=29): höherer Ausgangs-AHI, höherer Ausgangs-ODI, niedrigere Ausgangs-Lebensqualität (FOSQ); weitere Merkmale und Reaktionen auf die Therapie ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Details s. STAR-Ausgangsstudie „Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea“ (Strollo et al., 2014) (84))
Untersuchung/Zeitraum	Follow-up alle 6 Monate nach Implantation des Inspire-Systems (Inspire Medical Systems, Inc, Maple Grove, Minnesota) für 5 Jahre; Ergebnismessung (PSG) nach 12 und 18 Monaten; Ergebnismessung (freiwillige PSG) nach 3 und 5 Jahren; Sensitivitätsanalysen, inklusive „best case“ und „worst case“ Szenarien, zur Überprüfung der Ergebnissicherheit bei fehlenden Werten

Outcomes zur Wirksamkeit nach 60 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Woodson et al., 2018) basierend auf freiwilliger PSG (n=71) bzw. mit Imputation zuletzt beobachteter Werte (LOCF) nach 12, 18 oder 36 Monaten (n=126), multipler Imputation oder „best case“ und „worst case“ Szenarien; Ausgangswerte (n=126)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (primärer Endpunkt)	Per PSG: Abnahme im Mittel von 32,0±11,8 (Median 29,3) auf 12,4±16,3 (Median 6,2) Ereignisse/Std.; kein signifikanter Unterschied der Ergebnisse in den Sensitivitätsanalysen; AHI < 15 Ereignisse/Std.: 78% der P.; AHI < 5 Ereignisse/Std.: 44% der P.

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit nach 60 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Woodson et al., 2018)	
basierend auf freiwilliger PSG (n=71) bzw. mit Imputation zuletzt beobachteter Werte (LOCF) nach 12, 18 oder 36 Monaten (n=126), multipler Imputation oder „best case“ und „worst case“ Szenarien; Ausgangswerte (n=126)	
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) (primärer Endpunkt)	Per PSG: Abnahme im Mittel von 28,9±18,2 (Median 25,4) auf 9,9±14,5 (Median 4,6) Ereignisse/Std.
Responder-Rate (> 50% Reduktion des AHI und AHI < 20 Ereignisse/Std.)	Per PSG: 75% der P. (n=71); per LOCF: 63% der P. (n=126); negative Korrelation mit Ausgangs-ODI (Odds Ratio 0,94 (KI: 0,88;0,99) (p=0,02))
Sauerstoffsättigung < 90% (Anteil der Schlafzeit)	Unverändert (8,0% ±10,1% vs. 7,4% ±13,3% nach 60 Monaten)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 11,6±5,0 (Median 11) auf 6,9±4,7 (Median 6) Punkte; kein signifikanter Unterschied der Ergebnisse in den Sensitivitätsanalysen; Werte im Normbereich (> 10 Punkte): Zunahme von 33% auf 78% der P.
Lebensqualität (mittels FOSQ)	Zunahme im Mittel von 14,3±3,2 (Median 14,6) auf 18,0±2,2 (Median 18,7) Punkte; kein signifikanter Unterschied der Ergebnisse in den Sensitivitätsanalysen; Werte im Normbereich (> 17,9 Punkte): Zunahme von 15% auf 67% der P.
Schlafarchitektur	Schlaffragmentierung (mittels Arousal Index): Abnahme im Mittel von 27,8±117 auf 7,8±9,7 Ereignisse/Std. (p<0,0001); Schlafphasen: keine Veränderungen
Schnarchen (vom Partner berichtet)	Starkes, störendes Schnarchen: Abnahme im Mittel von 54% auf 2% der Partner; Leichtes oder kein Schnarchen: Zunahme von 17% auf 90% der Partner
Dauer der Anwendung (vom Patienten berichtet)	Tägliche Anwendung: 80% der P.

Outcomes zur Sicherheit nach 60 Monaten (Woodson et al., 2018)	
(n=126)	
Parameter	Ergebnis
Geräte-bezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	6% der P. (8/126 P.) mit 9 UE: Repositionierung des Neurostimulators und der Sensorelektrode in 2 Eingriffen wegen Beschwerden (1 P.), Repositionierung der Stimulationselektrode wegen ungünstiger Zungenbewegungen und zur Verbesserung des Therapieerfolgs (1 P.), Austausch des Neurostimulators und der Sensorelektrode wegen eines Isolationsfehlers an der Sensorelektrode (4 P.), Austausch der Stimulationselektrode wegen irrtümlicher Durchtrennung der Stimulationselektrode (1 P.)

Fortsetzung: Outcomes zur Sicherheit nach 60 Monaten (Woodson et al., 2018) (n=126)	
Geräte-bezogene nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Beschwerden durch die Stimulation: Abnahme von 81 UE im ersten Jahr (in den meisten Fällen durch Anpassung der Stimulationsparameter behoben) auf 5 UE im 5. Jahr, insgesamt 60,3% (76/126 P.) der P. betroffen; Abschürfung an der Zunge: Abnahme von 28 UE im ersten Jahr auf 2 UE im 5. Jahr, insgesamt 27,0% (34/126 P.) der P. betroffen; weitere UE im 5. Jahr: Beanstandung der Bedienung oder Funktion des Geräts (n=6), Mundtrockenheit (n=3), weitere 4 Ereignisse (je n=1)



3. German Post-Market Studie (GPM-Studie)

Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study (Heiser et al., 2017b) (81) (erste Publikation der German Post-Market Studie (1/6) NCT02293746)	
Fazit: Die selektive Stimulation der oberen Atemwege ist eine sichere und wirksame Therapie für Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und stellt eine leistungsstarke Option für deren chirurgische Behandlung dar.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Heiser et al., 2017b)	
Studiendesign/ Zentren (Land)	Multizentrische, prospektive, einarmige Behandlungsstudie; 3 Zentren: Deutschland
Ein-/Ausschlusskriterien	AHI 15-65 Ereignisse/Std.; CPAP-Intoleranz; Ausschluss: BMI > 35kg/m ² ; zentraler Apnoe-Index > 25% des AHI; vollständiger konzentrischer Kollaps des weichen Gaumens
Anzahl Patienten (P.)	60 P. implantiert; 56 P. ausgewertet; Abbrüche: 4 P. wegen Therapiewechsel (Uvulopalatopharyngoplastik) nach 2-Monats-Titrierung
Merkmale der Patienten (P.)	Alter 56,8±9,1 (37-75) Jahre; 96,7% Männer (58/60 P.); BMI 28,8±3,6 (21,4-36,6) kg/m ² ; 15 P. chirurgisch vorbehandelt; 14 P. mit einem oralen Gerät vorbehandelt
Untersuchung/ Zeitraum	Ausgangs-Untersuchung (2 Heim-Polygrafien (Stufe III)); Implantation des Inspire-Systems (Inspire Medical Systems, Minneapolis, Minnesota); Aktivierung der Stimulation 4 Wochen nach Implantation; Titrierung der Stimulation nach 2 bis 6 Monaten; Ergebnismessung (2 Heim-Polygrafien (Stufe III)) nach 6 Monaten

Outcomes zur Wirksamkeit nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Heiser et al., 2017b) (n=56)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel um 61%±24% von 31,2±13,2 (Median 28,6) auf 12,0±9,8 (Median 8,3) Ereignisse/Std. (p<0,001); AHI ≤ 5 Ereignisse/Std.: 25% der P., AHI ≤ 10 Ereignisse/Std.: 59% der P., AHI ≤ 15 Ereignisse/Std.: 70% der P.
Responder-Rate gemäß Sher-Kriterien Messung des Therapieerfolgs gemäß Sher: Reduktion des AHI um mind. 50% in Verbindung mit einem absoluten AHI unter 20 Ereignisse/Std. (113)	68% der P.; Auswertung inkl. Studienabbrecher (n=60): 63% der P.
Apnoe-Index	Abnahme im Mittel von 18,1±14,7 (Median 14,2) auf 7,6±7,8 (Median 4,9) Ereignisse/Std. (p<0,001)
Hypopnoe-Index	Abnahme im Mittel von 13,0±7,2 (Median 12,4) auf 4,4±4,1 (Median 3,2) Ereignisse/Std. (p<0,001)
Zentraler und kombinierter Apnoe- Index	Keine signifikante Veränderung (p=0,27)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel von 27,6±16,4 (Median 27,0) auf 13,5±10,7 (Median 9,6) Ereignisse/Std. (p<0,001)
Minimale Sauerstoffsättigung	Zunahme im Mittel von 71,4%±11,4% (Median 73,8%) auf 80,4%±7,6% (Median 81%) (p<0,001)
Durchschnittliche Sauerstoffsättigung	Keine signifikante Veränderung (p=0,41)
Sauerstoffsättigung < 90% (Dauer)	Keine signifikante Veränderung (p=0,07)
Sauerstoffsättigung < 90% (Anteil der Schlafzeit)	Keine signifikante Veränderung (p=0,26)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 12,8±5,4 (Median 13,5) auf 7,0±4,5 (Median 6,0) Punkte (p<0,001)
Lebensqualität (mittels (FOSQ)	Zunahme im Mittel von 13,2±3,5 (Median 13,3) auf 16,9±2,9 (Median 17,8) Punkte (p<0,001)
Dauer der Anwendung (objektive Gerätedaten)	Im Mittel 42,9±11,9 (9-64) Std./Woche

Outcomes zur Sicherheit nach 6 Monaten (Heiser et al., 2017b)	
Parameter	Ergebnis
Geräte-bezogene unerwünschte Ereignisse	Schmerzhafte Stimulation in der Zeit nach Aktivierung der Stimulation (3 P.: bei 2 P. ohne Intervention abgeheilt, 1 P. mit leichten Schmerzen wird weiterhin überwacht); Sprachschwierigkeiten nach Aktivierung der Stimulation (1 P., durch Re-Programmierung behoben)
Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zum chirurgischen Eingriff	Blutung im Rahmen der Tunnelung für die Stimulationselektrode (2 P.); postoperative Schmerzen an der Inzision (5 P.); akute Zungentaubheit (1 P.) und Dysarthrie (1 P.) innerhalb von 2 Monaten abgeheilt



Effects of upper-airway stimulation on sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea (Hofauer et al., 2017) (77) (zweite Publikation der German Post-Market Studie (2/6) NCT02293746)	
Fazit: Zusammenfassend konnten signifikante Veränderungen der Schlafarchitektur bei Patienten mit OSA und ausreichender Behandlung mit einer Stimulation der oberen Atemwege beobachtet werden. Eine Verringerung der Zeit im N1-Schlaf könnte durch die Behandlung mit der oberen Atemwegsstimulation verursacht werden und die Erholung des REM-Schlafs, die zum ersten Mal in einer Studie zur oberen Atemwegsstimulation beobachtet wurde, ist ebenfalls ein potenzielles Merkmal für die Wirksamkeit der Stimulation der oberen Atemwege auf die Schlafarchitektur.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Hofauer et al., 2017)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Monozentrische Studie im Rahmen der German Post-Market Studie; Deutschland (s. „Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study“ (Heiser et al., 2017b) (81))
Ein-/Ausschlusskriterien	Alle konsekutiven P. der GPM-Studie mit Implantation eines Stimulationssystems zwischen 07/2014 und 06/2015; AHI 15-65 Ereignisse/Std.; zentraler Apnoe-Index < 25%); CPAP-Intoleranz (Weigerung der P. zur Fortsetzung der CPAP-Behandlung nach Anwendung über mehrere Tage); Ausschluss: BMI > 35kg/m ² ; vollständiger konzentrischer Kollaps des weichen Gaumens
Anzahl Patienten (P.)	26 P. implantiert und ausgewertet
Merkmale der Patienten (P.)	Alter 60,2±9,3 Jahre; Männer 96% (25/26 P.); BMI 29,0±3,1 kg/m ²
Untersuchung/ Zeitraum	Ausgangs-Untersuchung; Implantation des Inspire II Upper Airway Stimulation Systems (Inspire Medical Systems, Maple Grove, MN, USA); Aktivierung der Stimulation 1 Monat (± 5 Tage) nach Implantation; Titrierung der Stimulation und 1. Ergebnismessung (PSG) nach 2 Monaten; 2. Ergebnismessung (PSG) nach 3 Monaten

Outcomes zur Wirksamkeit nach 2 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Hofauer et al., 2017) (n=26)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel um 72,2% von 33,9±12,3 auf 9,1±9,9 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Responder-Rate gemäß Sher-Kriterien Messung des Therapieerfolgs gemäß Sher: Reduktion des AHI um mind. 50% in Verbindung mit einem absoluten AHI unter 20 Ereignisse/Std. (113)	81,8% der P.
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel um 61,5% von 33,5±14,5 auf 12,9±11,5 Ereignisse/Std. (p<0,001)

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit nach 2 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Hofauer et al., 2017) (n=26)	
Durchschnittliche Sauerstoffsättigung	Zunahme im Mittel von 92,7% ±2,2% auf 94,1% ±1,8% (p=0,002)
Minimale Sauerstoffsättigung	Zunahme im Mittel von 75,5% ±10,9% auf 84,4%±5,9% (p<0,001)
Sauerstoffsättigung < 90% (Anteil der Schlafzeit)	Abnahme im Mittel von 13,8%±23,3% auf 6,8% ±17,9% (p=0,048)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 12,3±5,6 auf 7,9±4,6 Punkte (p<0,001)
Zeit im Bett (TIB)	Keine signifikante Veränderung (p=0,402))
Zeit in Schlafphasen (SPT)	Keine signifikante Veränderung (p=0,286))
Gesamt-Schlafdauer (TST)	Keine signifikante Veränderung (p=0,248); Anteil an der Zeit in Schlafphasen: keine signifikante Veränderung (p=0,898); Anteil an der Zeit im Bett: keine signifikante Veränderung (p=0,518))
Schlafphasen (Anteile)	<ul style="list-style-type: none"> • Non-REM-Stadium 1: nicht-signifikante Abnahme im Mittel von 23,2% ±14,2% auf 16,4% ±16,9% (p=0,067) • Non-REM-Stadium 2: keine signifikante Veränderung (Ausgangswert: 57,7%±12,9% (p=0,813) • Non-REM-Stadium 3: keine signifikante Veränderung (Ausgangswert: 9,2%±8,7% (p=0,760) • REM-Stadium: Zunahme im Mittel von 9,5% ±5,0% auf 15,7% ±11,2% (p=0,010)
Wechsel zwischen den Schlafphasen (Anzahl)	Abnahme im Mittel von 52,7±35,4 auf 31,2±15,7 Ereignisse (p=0,006)
Schlaflatenz	Keine signifikante Veränderung (p=0,366)
Weckreaktionen (Arousals) (Anzahl)	Abnahme im Mittel von 148,7±90,3 auf 91,2±68,9 Ereignisse (p=0,001) und 15,2±9,8
Arousal Index	Abnahme im Mittel von 24,3±15,1 auf 15,2±9,8 Ereignisse/Std. (p=0,002)
Weckreaktionen infolge Atemanstrengung (Respiratory Effort Related Arousals, RERA) (Anzahl)	Abnahme im Mittel von 55,2±43,6 auf 12,5±31,6 Ereignisse (p<0,001)
RERA Index	Abnahme im Mittel von 9,3±7,1 auf 1,9±4,0 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Bewegungsabhängige Weckreaktionen (Anzahl)	Keine signifikante Veränderung (p=0,361)
Bewegungsabhängige Weckreaktionen (Index)	Keine signifikante Veränderung (p=0,619)
Wechsel zu Wachzustand (Anzahl)	Abnahme im Mittel von 11,1±6,0 auf 5,5±5,2 Ereignisse (p=0,002)

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit nach 2 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Hofauer et al., 2017) (n=26)	
Weckreaktionen (Arousals) je Schlafphase (Anzahl)	<ul style="list-style-type: none"> • Non-REM-Stadium 1: Abnahme im Mittel von 42,0±41,8 auf 23,8±35,8 Ereignisse (p=0,032) • Non-REM-Stadium 2: Abnahme im Mittel von 75,0±50,2 auf 49,8±36,5 Ereignisse (p=0,003) • Non-REM-Stadium 3: keine signifikante Veränderung (p=0,679) • REM-Stadium: keine signifikante Veränderung (p=0,881)

Outcomes zur Wirksamkeit nach 3 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert und zu den 2-Monats-Werten (Hofauer et al., 2017) (n=26)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel von 33,9±12,3 auf 9,7±13,1 Ereignisse/Std. (p<0,001); keine signifikante Veränderung zum 2-Monats-Wert (p=0,911)
Responder-Rate gemäß Sher-Kriterien Messung des Therapieerfolgs gemäß Sher: Reduktion des AHI um mind. 50% in Verbindung mit einem absoluten AHI unter 20 Ereignisse/Std. (113)	81,8% der P., unverändert zum 2-Monats-Wert
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel von 33,5±14,5 auf 13,8±16,3 Ereignisse/Std. (p<0,001); keine signifikante Veränderung zum 2-Monats-Wert (p=0,883)
Durchschnittliche Sauerstoffsättigung	Zunahme im Mittel von 92,7% ±2,2% auf 93,8% ±2,1% (p=0,034); keine signifikante Veränderung zum 2-Monats-Wert (p=0,215)
Minimale Sauerstoffsättigung	Zunahme im Mittel von 75,5% ±10,9% auf 84,5% ±5,2% (p<0,001); keine signifikante Veränderung zum 2-Monats-Wert (p=0,927)
Sauerstoffsättigung < 90% (Anteil der Schlafzeit)	Abnahme im Mittel von 13,8% ±23,3% auf 7,2% ±18,4% (p=0,058); keine signifikante Veränderung zum 2-Monats-Wert (p=0,809)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Keine signifikante Veränderung zum 2-Monats-Wert
Zeit im Bett (TIB)	Keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert (p=0,506) und 2-Monats-Wert (p=0,411)
Zeit in Schlafphasen (SPT)	Keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert (p=0,445) und 2-Monats-Wert (p=0,156)
Gesamt-Schlafdauer (TST)	Keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert (p=0,516) und 2-Monats-Wert (p=0,191); Anteil an der Zeit in Schlafphasen: keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert (p=0,696) und 2-Monats-Wert (p=0,828); Anteil an der Zeit im Bett: keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert (p=0,519) und 2-Monats-Wert (p=0,547)

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit nach 3 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert und zu den 2-Monats-Werten (Hofauer et al., 2017) (n=26)	
Schlafphasen (Anteile)	<ul style="list-style-type: none"> • Non-REM-Stadium 1: Abnahme im Mittel von 23,2% ±14,2% auf 16,0% ±13,0% (p=0,007); keine signifikante Veränderung zum 2-Monats-Wert (p=0,864) • Non-REM-Stadium 2: Keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert (p=0,306) und 2-Monats-Wert (p=0,356) • Non-REM-Stadium 3: Keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert (p=0,965) und 2-Monats-Wert (p=0,854) • REM-Stadium: Keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert (p=0,055) und 2-Monats-Wert (p=0,597)
Wechsel zwischen den Schlafphasen (Anzahl)	Abnahme im Mittel von 52,7±35,4 auf 28,5±15,0 Ereignisse (p=0,007); keine signifikante Veränderung zum 2-Monats-Wert (p=0,208)
Schlaflatenz	Keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert (p=0,561) und 2-Monats-Wert (p=0,472)
Weckreaktionen (Arousals) (Anzahl)	Abnahme im Mittel von 148,7±90,3 auf 82,2±42,5 Ereignisse (p=0,001); keine signifikante Veränderung zum 2-Monats-Wert (p=0,422)
Arousal Index	Abnahme im Mittel von 24,3±15,1 auf 15,0±7,5 Ereignisse/Std. (p=0,002); keine signifikante Veränderung zum 2-Monats-Wert (p=0,596)
Weckreaktionen infolge Atemanstrengung (Respiratory Effort Related Arousals, RERA) (Anzahl)	Abnahme im Mittel von 55,2±43,6 auf 7,8±9,4 Ereignisse (p<0,001); keine signifikante Veränderung zum 2-Monats-Wert (p=0,533)
RERA index	Abnahme im Mittel von 1,9±4,0 auf 1,4±1,7 Ereignisse/Std. (p<0,001); keine signifikante Veränderung zum 2-Monats-Wert (p=0,623)
Bewegungsabhängige Weckreaktionen (Anzahl)	Keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert (p=0,304) und 2-Monats-Wert (p=0,465)
Bewegungsabhängige Weckreaktionen (Index)	Keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert (p=0,777) und 2-Monats-Wert (p=0,922)
Wechsel zu Wachzustand	Abnahme im Mittel von 11,1±6,0 auf 5,0±3,5 Ereignisse (p<0,001) Keine signifikante Veränderung zum 2-Monats-Wert (p=0,718)

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit nach 3 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert und zu den 2-Monats-Werten (Hofauer et al., 2017) (n=26)	
Weckreaktionen (Arousals) je Schlafphase	<ul style="list-style-type: none"> • Non-REM-Stadium 1: Abnahme im Mittel von $42,0 \pm 41,8$ auf $19,6 \pm 19,4$ Ereignisse ($p=0,004$); keine signifikante Veränderung zum 2-Monats-Wert ($p=0,968$) • Non-REM-Stadium 2: Keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert ($p=0,620$) und 2-Monats-Wert ($p=0,065$) • Non-REM-Stadium 3: Keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert ($p=0,986$) und 2-Monats-Wert ($p=0,631$) • REM-Stadium: Keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert ($p=0,171$) und 2-Monats-Wert ($p=0,286$)



Outcome After One Year of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Post-Market Study (Steffen et al., 2018) (79) (dritte Publikation der German Post-Market Studie (3/6) NCT02293746)	
Fazit: Diese Studie unterstützt die Stimulation der oberen Atemwege als sichere und wirksame Behandlungsoption für Patienten mit OSA in der klinischen Routineanwendung.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Steffen et al., 2018)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Multizentrische, prospektive, einarmige Behandlungsstudie; 3 Zentren: Deutschland
Ein-/Ausschlusskriterien	AHI 15-65 Ereignisse/Std.; CPAP-Intoleranz; Ausschluss: BMI > 35kg/m ² ; zentrale Schlafapnoen > 25% des AHI; vollständiger konzentrischer Kollaps des weichen Gaumens
Anzahl Patienten (P.)	60 P. implantiert; 56 P. ausgewertet; Abbrüche: 1 P. Explantation auf Patientenwunsch; 3 P. „lost to follow-up“
Merkmale der Patienten (P.)	Alter $56,8 \pm 9,1$ (37-75) Jahre; Männer (58/60 P.); BMI $28,8 \pm 3,6$ (21,4-36,6) kg/m ² ; Vorbehandlung bei 33% der P. (20/60 P.): 15 P. mit einem oralen Gerät, 14 P. chirurgisch vorbehandelt
Untersuchung/ Zeitraum	Ausgangs-Untersuchung (2 Heim-Polygrafien (Stufe III)); Implantation des Inspire-Systems (Inspire Medical Systems, Minneapolis, Minnesota, USA); Aktivierung der Stimulation 4 Wochen nach Implantation; Titrierung der Stimulation nach 2 bis 6 Monaten; Ergebnismessung (2 Heim-Polygrafien (Stufe III)) nach 6 und 12 Monaten

Outcomes zur Wirksamkeit nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Steffen et al., 2018) (n=56)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel von 31,2±13,2 (Median 28,6) auf 13,8±14,8 (Median 9,5) Ereignisse/Std. (p<0,05)
Responder-Rate gemäß Sher-Kriterien Messung des Therapieerfolgs gemäß Sher: Reduktion des AHI um mind. 50% in Verbindung mit einem absoluten AHI unter 20 Ereignisse/Std. (113)	73% der P.; Auswertung inkl. Studienabbrecher (n=60): 68% der P.
Apnoe-Index	Abnahme im Mittel von 18,1±14,7 (Median 14,2) auf 9,5±13,2 (Median 5,3) Ereignisse/Std. (p<0,05)
Hypopnoe-Index	Abnahme im Mittel von 13,1±7,2 (Median 12,4) auf 4,3±4,4 (Median 2,5) Ereignisse/Std. (p<0,05)
Zentraler und kombinierter Apnoe-Index	Keine signifikante Veränderung (1,2±2,3 vs. 2,2±7,9 Ereignisse/Std.)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel von 27,6±16,4 (Median 27,0) auf 13,7±14,9 (Median 9,8) Ereignisse/Std. (p<0,05)
Minimale Sauerstoffsättigung	Zunahme im Mittel von 71,4% ±11,4% (Median 73,8%) auf 80,9% ±6,4% (Median 81,8%) (p<0,05)
Durchschnittliche Sauerstoffsättigung	Keine signifikante Veränderung (92,8%±1,9% vs. 93,7%±2,0%)
Sauerstoffsättigung < 90% (Dauer)	Keine signifikante Veränderung (45,3±60,5 Min. vs. 30,9±61,6 Min.)
Sauerstoffsättigung < 90% (Anteil der Schlafzeit)	Keine signifikante Veränderung (10,7%±13,9% vs. 7,5%±15,5%)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 12,8±5,3 (Median 13) auf 6,5±4,5 (Median 6,5) Punkte (p<0,05)
Lebensqualität (mittels FOSQ)	Zunahme im Mittel von 13,7±3,6 (Median 13,7) auf 17,5±3,0 (Median 18,6) Punkte (p<0,05)
Dauer der Anwendung (objektive Gerätedaten)	Im Mittel 39,1±14,9 Std./Woche; Anwendung ≥ 20 Std./Woche: 89% der P.

Outcomes zur Sicherheit nach 12 Monaten (Steffen et al., 2018)	
Parameter	Ergebnis
Geräte-bezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1 Explantation auf Patientenwunsch aus kosmetischen und anderen persönlichen Gründen



Patient-reported outcome: results of the multicenter German post-market study (Hasselbacher et al., 2018) (95) (vierte Publikation der German Post-Market Studie (4/6) NCT02293746)	
Fazit: Je mehr die Patienten gemäß der von den Patienten selbst berichteten Ergebnisse von der Stimulation der oberen Atemwege profitieren, desto mehr wird die Therapie angewendet.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Hasselbacher et al., 2018)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Multizentrische, prospektive, einarmige Behandlungsstudie; 3 Zentren: Deutschland
Ein-/Ausschlusskriterien	AHI 15-65 Ereignisse/Std.; CPAP-Intoleranz; Ausschluss: BMI > 35kg/m ² ; zentraler Apnoe-Index > 25% des AHI; vollständiger konzentrischer Kollaps des weichen Gaumens (s. „Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study“ (Heiser et al., 2017b) (81))
Anzahl Patienten (P.)	60 P. implantiert; 56 P. ausgewertet; Abbrüche: 4 P. wegen Therapiewechsel (Uvulopalatopharyngoplastik) nach 2-Monats-Titrierung (s. „Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study“ (Heiser et al., 2017b) (81))
Merkmale der Patienten (P.)	Alter 56,8±9,1 (37-75) Jahre; 96,7% Männer (58/60 P.); BMI 28,8±3,6 (21,4–36,6) kg/m ² ; 15 P. chirurgisch vorbehandelt; 14 P. mit einem oralen Gerät vorbehandelt (s. „Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study“ (Heiser et al., 2017b) (81))
Untersuchung/ Zeitraum	Aktivierung der Stimulation 1 Monat nach Implantation des Inspire II Systems (Inspire Medical Systems, Minneapolis, USA); Titrierung der Stimulation nach 2 Monaten; Ergebnismessung (2 Heim-Polygrafien) nach 6 und 12 Monaten (s.a. „Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study“ (Heiser et al., 2017b) (81))

Outcomes zur Wirksamkeit nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Hasselbacher et al., 2018) (n=56)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel von 31,2±13,2 auf 13,8±14,8 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 12,8±5,3 auf 6,5±4,5 Punkte (p<0,001); Ergebnis nach 6 Monaten: Abnahme im Mittel auf 7±4,5 Punkte (p<0,001); Werte im Norm-Bereich (<10 Punkte): 73% der P.

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Hasselbacher et al., 2018) (n=56)	
Lebensqualität (mittels FOSQ)	Zunahme im Mittel von 13,7±3,6 auf 17,5±3 Punkte (p<0,001); Ergebnis nach 6 Monaten: Zunahme im Mittel auf 17,5±2,8 Punkte (p<0,001); Werte im Normbereich (>17,9 Punkte): Zunahme von 13% auf 59% der P.
Schnarchintensität (vom Partner berichtet; Ausgangswert n=56; 6-Monats-Wert n=53; 12-Monats-Wert n=52)	Partner verlässt den Raum aufgrund von Schnarchen: Abnahme von 75% auf 8% der P.; leichtes Schnarchen: 33% der P.; kein Schnarchgeräusch: 37% der P.; signifikante Abnahme der schnarchenden P. in den beiden am schwersten betroffenen Kategorien (p<0,001)
Dauer der Anwendung	Im Mittel 5,6±2,1 Std./Nacht

Outcomes zur Patientenbefragung nach 6 bzw. 12 Monaten (Hasselbacher et al., 2018) (n=56)	
Parameter	Ergebnis
Vergleich „Inspire“ und CPAP	Viel besser („much better“): 77 % der P. nach 6 und 12 Monaten
Empfehlung von „Inspire“ an Freunde oder Familie	Zustimmung („agree“): 21% der P. nach 12 Monaten Starke Zustimmung („strongly agree“): 75% der P. nach 12 Monaten
Erneute Entscheidung für „Inspire“	Starke Zustimmung („strongly agree“): 70% der P. nach 6 Monaten, 82% der P. nach 12 Monaten
Zufriedenheit mit der „Inspire“-Therapie	Zufrieden („extremely satisfied“ oder „somewhat satisfied“): 96% der P., davon sehr zufrieden („extremely satisfied“): 82% der P., nach 12 Monaten

Outcomes zur Korrelation zwischen objektiven und patientenbezogenen Parametern nach 6 bzw. 12 Monaten (Hasselbacher et al., 2018) (n=56)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Starke Korrelation zur Patientenbefragung hinsichtlich „Vergleich ‚Inspire‘ mit CPAP“ nach 6 (p≤0,01) und 12 Monaten (p<0,001); Korrelation zu „Erneute Entscheidung für ‚Inspire‘“ (p<0,001) und „Empfehlung der ‚Inspire‘-Therapie an Freunde oder Familie“ (p=0,001) nach 6 Monaten

Fortsetzung: Outcomes zur Korrelation zwischen objektiven und patientenbezogenen Parametern nach 6 bzw. 12 Monaten (Hasselbacher et al., 2018) (n=56)	
Dauer der Anwendung (nach 6 und 12 Monaten)	Korrelation zur Patientenbefragung hinsichtlich „Vergleich ‚Inspire‘ und CPAP“ (p=0,010/p=0,001), „Erneute Entscheidung für ‚Inspire‘“ (p=0,000/p=0,019) und „Empfehlung der ‚Inspire‘-Therapie an Freunde oder Familie“ (p=0,001/p=0,043) nach 6 und 12 Monaten; Korrelation zur Lebensqualität (p≤0,05) nach 6 und 12 Monaten; Korrelation zur Tagesschläfrigkeit (p≤0,05) nach 6 Monaten; Korrelation zum AHI (p=0,031) nach 12 Monaten; Korrelation zur Schnarchintensität (p<0,001) nach 12 Monaten
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Korrelation zur Patientenbefragung hinsichtlich „Vergleich ‚Inspire‘ mit CPAP“ (p=0,040), „Empfehlung der ‚Inspire‘-Therapie an Freunde oder Familie“ (p=0,021), „Erneute Entscheidung für ‚Inspire‘“ (p=0,019) und „Zufriedenheit mit ‚Inspire‘-Therapie“ (p=0,022) nach 6 Monaten und zu „Empfehlung der ‚Inspire‘-Therapie an Freunde oder Familie“ (p=0,024), „erneute Entscheidung für ‚Inspire‘“ (p=0,019) und „Zufriedenheit mit der ‚Inspire‘-Therapie“ (p=0,020) nach 12 Monaten; Korrelation zur Dauer der Anwendung nach 6 Monaten (p=0,004); keine Korrelation zu Ansprechen des AHI nach 6 und 12 Monaten
Lebensqualität (mittels FOSQ)	Korrelation zur Dauer der Anwendung nach 6 Monaten (p=0,002); keine Korrelation zu Ansprechen des AHI nach 6 und 12 Monaten



Patient experience with upper airway stimulation in the treatment of obstructive sleep apnea (Hofauer et al., 2019) (78) (fünfte Publikation der German Post-Market Studie (5/6) NCT02293746)	
Fazit: Diese Untersuchung zur Behandlung mit der selektiven Stimulation der oberen Atemwege zeigte eine hohe Adhärenz. Der AHI oder die Tagesschläfrigkeit haben keinen offensichtlichen Einfluss auf die Adhärenz. Die Patienten äußerten eine positive Einstellung zur selektiven Stimulation der oberen Atemwege. Diese Patientenberichte über Erfahrungen mit der Stimulation sind zukünftig eine große Hilfe für die Beratung von Patienten, die für die selektive obere Atemwegsstimulation geeignet sind.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Hofauer et al., 2019)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Multizentrische Studie im Rahmen der German Post-Market Studie: 2 Zentren: Deutschland (s.a. „Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study“ (Heiser et al., 2017b) (81))
Ein-/Ausschlusskriterien	Alle konsekutiven P. mit Implantation eines Stimulationssystems zwischen Juli 2014 und Dezember 2016; AHI >15 und <65 Ereignisse/Std.; zentraler Apnoe-Index < 25%; CPAP-Non-Compliance (fehlende Bereitschaft zur Fortführung der Therapie nach Anwendung von CPAP über mehrere Tage oder mehrfache Therapieversuche mit CPAP in der Vergangenheit); Ausschluss: BMI > 35 kg/m ² ; vollständiger konzentrischer Kollaps des weichen Gaumens (s. „Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study“ (Heiser et al., 2017b) (81))
Anzahl Patienten (P.)	102 P. (Zentrum 1: n=57, Zentrum 2: n=45) implantiert und im 2-Monats-Follow-up; 84 P. im 3-Monats-Follow-up; 83 P. im 6-Monats-Follow-up; 58 P. im 12-Monats-Follow-up; 11 P. im 24-Monats-Follow-up; 1 P. im 36-Monats-Follow-up
Merkmale der Patienten (P.)	Alter 56,7±11,3 Jahre; BMI 29,4±4,3 kg/m ² (s.a. „Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study“ (Heiser et al., 2017b) (81))
Untersuchung/ Zeitraum	; Aktivierung der Stimulation 1 Monat nach Implantation des Inspire II-Systems (Inspire II Upper Airway Stimulation System, Inspire Medical Systems, Maple Grove, MN, USA); Titrierung der Stimulation nach 2 Monaten; Ergebnismessung (PSG) nach 3 Monaten; Ergebnismessung (Heim-Polygrafie) nach 6 und 12 Monaten und nachfolgend alle 12 Monate (s.a. „Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study“ (Heiser et al., 2017b) (81))

Outcomes zur Wirksamkeit beim letzten Follow-up im Vergleich zum Ausgangswert (Hofauer et al., 2019)	
(Ausgangswert und 2-Monats-Werte n=102; 3-Monats-Werte n=84; 6-Monats-Werte n=83; 12-Monats-Werte n=58; 48-Monats-Werte n=11; 36-Monats-Werte n=1)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel von 32,8±13,9 auf 12,6±13,4 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel von 27,6±17,6 auf 12,0±14,0 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 12,9±4,6 auf 7,0±4,6 Punkte
Responder-Rate gemäß Sher-Kriterien Messung des Therapieerfolgs gemäß Sher: Reduktion des AHI um mind. 50% in Verbindung mit einem absoluten AHI unter 20 Ereignisse/Std. (113)	75% der P.

Outcomes zur Adhärenz nach 12 Monaten (Hofauer et al., 2019)	
Die Implantation erfolgte im Mittel 10,1 Monate vor der Ergebnismessung. (n=102)	
Parameter	Ergebnis
Dauer der Anwendung (objektive Gerätedaten)	Im Mittel 40±14,2 Std./Woche, entsprechend 5,7±2,0 Std./Nacht Anwendung < 4 Std./Nacht: 25,5% der P. Anwendung ≥ 4 Std./Nacht: 74,5% der P. Anwendung ≥ 6 Std./Nacht: 50% der P.
Dauer der Anwendung (vom Patienten berichtet)	Im Mittel 6,8±0,9 Tage/Woche und 5-7 Std./Nacht
Pausenfunktion	Nutzung während der Nacht: 59,4% der P.; geringere Dauer der Anwendung bei Nutzung der Pausenfunktion als ohne (5,4±1,9 vs. 6,2±2,1 Std./Nacht (p = 0,041))
Änderung der Stimulationsintensität	Niemals: 73,6% der P.; einmal pro Monat: 17,0% der P.; einmal pro Woche: 7,5% der P.; mehrfach pro Woche oder täglich: 2 P.

Outcomes zum subjektiven Empfinden und zu Nebenwirkungen der Stimulation (Hofauer et al., 2019)	
(n=102)	
Parameter	Ergebnis
Wahrnehmung der Stimulation	Während der Aktivierung: 93 P.; während der Nacht: 50 P. (49,0%); manchmal durch die Therapie geweckt: 14 P. (13,7%); wenn aus anderen Gründen wach: 80,2% der P.; morgens beim Aufwachen: 67,9% der P.; Stimulation als störend empfunden: 22,6% der P.; morgens Abschalten der Stimulation vergessen: 11 P. (10,8%)
Abschalten der Therapie in der Nacht (meist aufgrund von Beschwerden durch die Stimulation)	Einmal pro Woche: 20 P. (19,6%); mehrfach pro Woche: 10 P. (9,8%); jede Nacht: 2 P. (2,0%); geringere Dauer der Anwendung bei Abschalten der Therapie in der Nacht als ohne (4,7±1,9 vs. 6,2±1,9 Std./Nacht (p = 0,001))
Beeinträchtigung der Zunge (meist Beweglichkeit)	Insgesamt bei 12 P.; weniger als einmal pro Woche: 8 P.; mehr als einmal pro Woche: 3 P.; täglich: 1 P.

Fortsetzung: Outcomes zum subjektiven Empfinden und zu Nebenwirkungen der Stimulation (Hofauer et al., 2019) (n=102)	
Beeinträchtigung der Beweglichkeit des Halses	4 P. (3,9%)
Beeinträchtigung der Beweglichkeit des Brustkorbs	6 P. (5,9%)

Outcomes zur Einstellung der Patienten gegenüber der selektiven Stimulation der oberen Atemwege (Hofauer et al., 2019) (1=starke Zustimmung, 5=Ablehnung) (n=102)	
Parameter	Ergebnis
Verringerung der durch die OSA verursachten Probleme	Starke Zustimmung (im Mittel 1,44)
Verbesserung der Gesundheit	Zustimmung (im Mittel 1,52)
Verbesserung der Lebensqualität	Zustimmung (im Mittel 1,51)
Beste Therapie für die OSA	Starke Zustimmung (im Mittel 1,27)
Nutzung der Stimulationstherapie wie erwartet	Starke Zustimmung (im Mittel 1,37)

Outcomes zu Korrelationen (Hofauer et al., 2019) (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient: 0,80-1,00 = sehr starke Korrelation (K.), 0,60-0,79 = starke K., 0,40-0,59 = moderate K., 0,20-0,39 = schwache K., 0,00-0,19 = sehr schwache K.)	
Parameter	Ergebnis
Dauer der Anwendung (objektive Gerätedaten)	Positive Korrelation zur subjektiven Dauer der Anwendung pro Woche und pro Nacht ($r=0,433$, $p=0,024$ und $r=0,485$, $p<0,001$)
Zeitspanne zwischen Implantation und Ergebnismessung	Positive Korrelation zur Responder-Rate ($r=0,388$, $p<0,001$); negative Korrelation zur Stimulation als störend empfunden ($r= -0,200$, $p=0,045$); negative Korrelation zur Beeinträchtigung der Beweglichkeit des Brustkorbs ($r= -0,266$, $p=0,007$)
Responder-Rate gemäß Sher-Kriterien Messung des Therapieerfolgs gemäß Sher: Reduktion des AHI um mind. 50% in Verbindung mit einem absoluten AHI unter 20 Ereignisse/Std. (113)	Positive Korrelation zur absoluten und relativen AHI-Reduktion ($r=0,228$ und $r=0,543$); negative Korrelation zum postoperativen ODI ($r= -0,521$)
Alter der Patienten	Positive Korrelation zur besseren Therapieadhärenz ($r=0,211$, $p=0,42$)
Einstellung der P. zu: Verringerung der durch die OSA verursachten Probleme	Negative Korrelation zur absoluten und relativen AHI-Reduktion ($r= -0,299$, $p=0,003$ und $r= -0,244$, $p=0,018$); negative Korrelation zur Responder-Rate ($r= -0,280$, $p=0,006$)
Einstellung der P. zu: Verbesserung der Gesundheit, Verbesserung der Lebensqualität, Beste Therapie für die OSA, Nutzung der Stimulationstherapie wie erwartet	Negative Korrelation zur Dauer der Anwendung ($r= -0,299$ bis $-0,238$, $p=0,022$ bis $0,027$)

Fortsetzung: Outcomes zu Korrelationen (Hofauer et al., 2019) (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient: 0,80-1,00 = sehr starke Korrelation (K.), 0,60-0,79 = starke K., 0,40-0,59 = moderate K., 0,20-0,39 = schwache K., 0,00-0,19 = sehr schwache K.)	
Outcomes zum subjektiven Empfinden und zu Nebenwirkungen der Stimulation	Keine Korrelation zur Therapieadhärenz



Long-term follow-up of the German post-market study for upper airway stimulation for obstructive sleep apnea (Steffen et al., 2020) (80) (sechste Publikation der German Post-Market Studie (6/6) NCT02293746)	
Fazit: Die deutschen multizentrischen Langzeitergebnisse sind positiv im Vergleich mit bereits veröffentlichten Studien. Die Wirksamkeit auf die Ergebnisse in Bezug auf die Atmung und die Schläfrigkeit blieben über 2 und 3 Jahre erhalten, mit einem vorteilhaften Sicherheitsprofil, was die Sicherheit und Wirksamkeit einer chronischen implantierbaren Therapie unterstützt.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Steffen et al., 2020)	
Studiendesign/ Zentren (Land)	Multizentrische, prospektive, einarmige Behandlungsstudie; 3 Zentren: Deutschland (s.a. „Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study“ (Heiser et al., 2017b) (81))
Ein-/Ausschlusskriterien	AHI 15-65 Ereignisse/Std.; CPAP-Intoleranz; Ausschluss: BMI > 35kg/m ² ; zentraler Apnoe-Index > 25% des AHI; vollständiger konzentrischer Kollaps des weichen Gaumens
Anzahl Patienten (P.)	60 P. implantiert, 41 P. im 24-Monats-Follow-up; 38 P. im 36-Monats-Follow-up; Abbrüche: 12 P. „lost to follow-up“, 6 bzw. 9 P. wegen Entfernung zur Klinik, 1 P. Explantation des Geräts; 1 P. im dritten Jahr verstorben ohne Bezug zur Therapie
Merkmale der Patienten (P.)	P. im 24-Monats-Follow-up (n=41): Alter 57,4±9,7 (37-78) Jahre; Männer/Frauen 40/1 P.; BMI 28,9±3,5 kg/m ² (22,5-36,6 kg/m ²); keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den P. ohne 24-Monats-Follow-up (n=19) außer für den AHI (p=0,03) und ODI (p=0,04) P. im 36-Monats-Follow-up (n=38): Alter 58,0±10,0 (37-75) Jahre; Männer/Frauen 37/1 P.; BMI 29,1±3,9 kg/m ² (22,5-36,6 kg/m ²); keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den P. ohne 36-Monats-Follow-up (n=22) außer für die Dauer der Anwendung (p<0,01) (s.a. „Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study“ (Heiser et al., 2017b) (81))

Fortsetzung: Allgemeine Informationen zur Studie (Steffen et al., 2020)	
Untersuchung/ Zeitraum	Ausgangs-Untersuchung (2 Heim-Polygrafien); Implantation des Inspire-Systems (Inspire Medical Systems, Minneapolis, MN, USA); Aktivierung der Stimulation 4 Wochen nach Implantation; Titrierung der Stimulation nach 2 bis 6 Monaten; Ergebnismessung nach 12 Monaten; zusätzliche Ergebnismessung (Heim-Polygrafie) nach 24 und 36 Monaten (s.a. „Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study“ (Heiser et al., 2017b) (81))

Outcomes zur Wirksamkeit nach 24 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Steffen et al., 2020) (Ausgangswerte n=60; 24-Monats-Werte n=41)	
Parameter	Ergebnis
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 12,8±5,3 (Median 13,0) auf 5,3±4,6 (Median 4,0) Punkte (p<0,05)
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel um 55% von 31,2±13,2 (Median 28,6) auf 10,9±8,3 (Median 8,3) Ereignisse/Std. (p<0,05)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel von 27,6±16,4 (Median 27,0) auf 11,4±11,5 (Median 6,3) Ereignisse/Std. (p<0,05)
Dauer der Anwendung (objektive Gerätedaten)	Im Mittel 40,3±14,7 (Median 45,5) Std./Woche; mindestens 20 Std./Woche: 92,5% der P.

Outcomes zur Wirksamkeit nach 36 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert und zu den 24-Monats-Werten (Steffen et al., 2020) (Ausgangswerte n=60; 36-Monats-Werte n=38)	
Parameter	Ergebnis
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 12,8±5,3 (Median 13,0) auf 6,0±3,2 (Median 6,0) Punkte (p<0,05)
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel um 58% von 31,2±13,2 (Median 28,6) auf 13,1±14,1 (Median 10,0) Ereignisse/Std. (p<0,05)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel von 27,6±16,4 (Median 27,0) auf 11,6±14,0 (Median 8,3) Ereignisse/Std. (p<0,05); keine signifikante Veränderung zum 24-Monats-Wert (p=0,69)
Dauer der Anwendung nach 36 Monaten	Im Mittel 41,0±13,9 (Median 44,5) Std./Woche; mindestens 20 Std./Woche: 89,5% der P.

Outcomes zur Wirksamkeit im Zeitverlauf nach 12, 24 und 36 Monaten (Steffen et al., 2020) (Ausgangswerte n=60; 24 Monats-Werte n=41, 36-Monats-Werte n=38)	
Parameter	Ergebnis
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Keine signifikante Veränderung (p=0,51)
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Keine signifikante Veränderung (p=0,54)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Keine signifikante Veränderung (p=0,69)
Dauer der Anwendung	Keine signifikante Veränderung (p=0,69)

Outcomes zur Sicherheit nach 36 Monaten (Steffen et al., 2020)	
Parameter	Ergebnis
Geräte-bezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	2 UE bei 2 P. im zweiten und dritten Jahr nach Implantation: Austausch der Sensorelektrode (bei 1 P. wegen einer defekten Isolierung) mit Wiederherstellung des Therapieerfolgs (Responder)



4. Metaanalysen

Hypoglossal Nerve Stimulation in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis (Certal et al., 2015) (97)	
Fazit: Dieser Überblick zeigt, dass die HGNS als Therapie für ausgewählte Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, bei denen eine konservative Behandlung versagt, in Betracht gezogen werden kann. Weitere Studien, welche die HGNS mit herkömmlichen Therapien vergleichen, sind für eine endgültige Ergebnisbewertung notwendig.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Certal et al., 2015)	
Studiendesign	Systematische Literaturrecherche mit qualitativer und quantitativer Auswertung (Metaanalyse gemäß den Empfehlungen der Cochrane Collaboration und dem Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement)
Ein-/Ausschlusskriterien Studien	Primäres Untersuchungsziel der Studien: Wirksamkeit einer Behandlung der OSA bei Erwachsenen mit der HGNS; quantitative Ergebnisse vor und nach der Implantation eines Neurostimulators für mind. folgende Parameter: AHI, ODI, Tagesschläfrigkeit (ESS); Ausschluss: Studien ohne Ergebnisse zu AHI, ODI, ESS, PSG-Daten; pädiatrische Populationen
Anzahl Studien und Patienten (P.)	6 Studien ausgewertet: 5 prospektive Fallserien, 1 Fallstudie; insgesamt 200 P.; Alter 53,9±10,1 Jahre
Untersuchung/Zeitraum	Systematische Literaturrecherche, letztes Update: 05.09.2014; elektronische Datenbankenrecherche: PubMed, Cochrane Library, Scopus; händische Recherche von Abstracts und Tagungsberichten relevanter Kongresse und wissenschaftlicher Foren im Zeitraum 2010-2013; Metaanalyse: Datenanalyse mit Heterogenität: Random Effects Modell, Datenanalyse ohne Heterogenität: Fixed Effects Modell; implantierte Systeme: Inspire II Upper Airway Stimulation device (Inspire Medical Systems, Inc., Maple Grove, MN), HGNS System (Apnex Medical, Inc., St. Paul, MN), Aura6000 System (ImThera Medical, Inc., San Diego, CA); Untersuchungszeiträume: 6 bis 12 Monate

Outcomes zur Wirksamkeit nach 3 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Cortal et al., 2015) (n=34)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel um 23,94 (KI: 31,45;16,43) bzw. 54% von 43,90±17,61 auf 20,03±14,15 Ereignisse/Std. (p<0,001); keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel um 10,04 (KI: 16,31;3,78) bzw. 52% von 21,54±16,35 auf 10,37±11,14 Ereignisse/Std. (p<0,01); keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel um 4,04 (KI: 6,45;1,90) von 11,60±5,26 auf 7,44±4,53 Punkte (p<0,001); keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien

Outcomes zur Wirksamkeit nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Cortal et al., 2015) (n=60)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel um 25,60 (KI: 31,18;20,01) bzw. 57% von 43,73±16,55 auf 18,91±16,47 Ereignisse/Std. (p<0,001); keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel um 11,68 (KI: 17,16;6,19) bzw. 52% von 20,53±15,91 auf 9,8±16,40 Ereignisse/Std. (p<0,001); keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel um 3,82 (KI: 5,37;2,27) von 11,95±4,68 auf 8,14±3,97 Punkte (p<0,001); keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien

Outcomes zur Wirksamkeit nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Cortal et al., 2015) (n=170)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel um 17,51 (KI: 20,69;14,34) bzw. 50% von 35,45±13,26 auf 17,55±16,94 Ereignisse/Std. (p<0,001); keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel um 13,73 (KI: 16,87;10,58) bzw. 48% von 27,35±13,50 auf 14,43±16,43 Ereignisse/Std. (p<0,001); keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel um 4,42 (KI: 5,39;3,44) von 11,63±5,01 auf 7,23±4,13 Punkte (p<0,001); keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien

Outcomes zur Sicherheit nach 12 Monaten (Cortal et al., 2015) Qualitative Auswertung (n=200)	
Parameter	Ergebnis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Keine im Sinne von Komplikationen, die zu lebensbedrohlicher Erkrankung oder Verletzung führen oder zu dauerhafter Beeinträchtigung der Körperstruktur oder -funktion, keine Todesfälle
Geräte-bezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Explantation: 9 P. (4,5% der P.)
Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	In allen Studien berichtet; meist vorübergehend; Aktivierung der Stimulation dadurch nicht behindert; z.B.: Zungenschwäche, Zungenschmerzen, Schmerzen/Schwellung an der Inzisionsstelle am Hals, Fieber, mangelndes Ansprechen der Zune auf die Stimulation



The outcomes of hypoglossal nerve stimulation in the management of OSA: A systematic review and meta-analysis (Kompelli et al., 2019) (96)	
Fazit: Die HGNS ist eine sichere und wirksame Behandlung bei OSA, die nicht auf die CPAP-Behandlung anspricht. Weitere Studien zum Vergleich der HGNS mit anderen Therapien sind erforderlich.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Kompelli et al., 2019)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Systematische Literaturrecherche mit qualitativer und quantitativer Auswertung (Metaanalyse)
Ein-/Ausschlusskriterien	Primäres Untersuchungsziel der Studien: Rolle der HGNS zur Behandlung von Schlafapnoe bei Erwachsenen; Ausschluss: Fallstudien, Review Artikel, nicht-klinische Studien, Studien ohne AHI, ODI, Tagesschläfrigkeit (ESS) als primäre Endpunkte
Anzahl Studien und Patienten	16 Studien in der systematischen Literaturrecherche identifiziert; 12 Studien mit insgesamt 381 P. in der Metaanalyse ausgewertet (Kohorte der STAR-Studie nur einmal ausgewertet (größte Kohorte mit möglichst kompletten Daten))
Untersuchung/ Zeitraum	Systematische Literaturrecherche, Start 14.08.2017; Datenbankrecherche: PubMed, Cochrane Database, Scopus; Metaanalyse: Auswertung der Ergebnisse vor der Behandlung und nach 6 bzw. 12 Monaten; Datenanalyse mit Heterogenität (Heterogenitätstest mit $p < 0,05$); Random Effects Modell, Datenanalyse ohne Heterogenität: Fixed Effects Modell; hohe Wahrscheinlichkeit einer Publikationsverzerrung in Bezug auf die Teilnehmerzahl der Studien

Outcomes zur Wirksamkeit nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Kompelli et al., 2019)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (Ausgangswert n=286, 6-Monats-Wert n=266)	Abnahme im Mittel um 23,47 (KI: 19,38;27,57) Ereignisse/Std. (p<0,00001)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) (Ausgangswert n=256, 6-Monats-Wert n=250)	Abnahme im Mittel um 13,38 (KI: 10,97;15,80) Ereignisse/Std. (p<0,00001)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS) (Ausgangswert n=248, 6-Monats-Wert n=242)	Abnahme im Mittel um 4,95 (KI: 4,11;5,79) Punkte (p<0,00001)
Lebensqualität (mittels FOSQ, SAQLI) (Ausgangswert n=217, 6-Monats-Wert n=213)	FOSQ: Zunahme im Mittel um 3,12 (KI: 2,57;3,67) Punkte (p<0,00001) SAQLI: Zunahme im Mittel um 3,1 (KI: 2,6;3,8) Punkte (p=0,008)

Outcomes zur Wirksamkeit nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Kompelli et al., 2019)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (Ausgangswert n=271, 12-Monats-Wert n=265)	Abnahme im Mittel um 21,08 (KI: 16,93;25,23) Ereignisse/Std. (p<0,00001)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) Ausgangswert n=271, 12-Monats-Wert n=267)	Abnahme im Mittel um 15,01 (KI: 12,68;17,35) Ereignisse/Std. (p<0,00001); Anmerkung: das Konfidenzintervall wird im Text mit (KI: 13,3;16,7) angegeben
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS) (Ausgangswert n=261, 12-Monats-Wert n=252)	Abnahme im Mittel um 5,03 (KI: 4,21;5,84) Punkte (p<0,00001); Anmerkung: im Text werden folgende Werte angegeben: 4,8 (KI: 4,2;5,4) Punkte
Lebensqualität (mittels FOSQ) (Ausgangswert n=217, 12-Monats-Wert n=211)	Zunahme im Mittel um 3,12 (KI: 2,57;3,67) Punkte (p<0,00001)

Outcomes zur Sicherheit (Kompelli et al., 2019)	
Parameter	Ergebnis
Unerwünschte Ereignisse	Schmerzen: 6,2% (KI: 0,7%;16,6%) der P. (p<0,0001); Abschürfungen an der Zunge mit oder ohne Läsionen: 11,0% (KI: 1,2%;28,7%) der P. (p<0,0001); Fehlfunktion des Implantats: 3,0% (KI: 0,3%;8,4%) der P. (p=0,0001); Fehlfunktion von extrakorporalen Geräteteilen: 5,8% (KI: 0,3%;17,4%) (p<0,0001); andere UE: 7,0% (KI: 0,6%;19,2%) der P. (p<0,0001)



Hypoglossal nerve stimulation long-term clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis (Constantino et al., 2020) (98)

Fazit: Die HGNS weist eine hohe chirurgische Erfolgsrate mit einer akzeptablen langfristigen Komplikationsrate mit Bezug zum implantierten Gerät auf. Das Verfahren stellt eine wirksame und sichere chirurgische Behandlung für mittelschwere OSA bei ausgewählten erwachsenen Patienten dar, die Schwierigkeiten mit der Annahme oder der Adhärenz zu einer CPAP-Behandlung hatten.

Allgemeine Informationen zur Studie
(Constantino et al., 2020)

Studiendesign / Zentren (Land)	Systematische Literaturrecherche mit qualitativer und quantitativer Auswertung (Metaanalyse gemäß den Richtlinien für Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA))
Ein-/Ausschlusskriterien	Prospektive Studien zur Wirksamkeit der HGNS zur Behandlung der OSA bei Erwachsenen (gemäß PICOS); Ergebnisse mind. zu AHI, ODI, Tagesschläfrigkeit (ESS); Vergleich von Ausgangswerten und postoperativen Ergebnissen (ohne Beschränkung des Untersuchungszeitraums); Publikation in einer extern begutachteten („peer-reviewed“) Zeitschrift; Ausschluss: redundante Kohorten der STAR-Studie und GPM-Studie
Anzahl Studien und Patienten (P.)	12 Studien qualitativ ausgewertet; 9 Studien in der Metaanalyse ausgewertet; insgesamt 350 P.; Alter (Median) 54,3 (IQA 53;56,25) Jahre; BMI (Median) 29,8 (IQA 28,8–31,6) kg/m ²
Untersuchung/ Zeitraum	Systematische Literaturrecherche, letzte Suche: 17.11.2018; Datenbankrecherche: PubMed/MEDLINE, Google Scholar, Cochrane Library; Recherche von Literaturverweisen in den identifizierten Publikationen; Metaanalyse: Datenanalyse mit Heterogenität: Random Effects Modell, Datenanalyse ohne Heterogenität: Fixed Effects Modell; Subgruppenanalyse abhängig vom implantierten System („Inspire“ n=239 P., „Apnex“ n=52 P., „ImThera“ n=59 P.); Subgruppenanalyse abhängig vom Untersuchungszeitraum (6 und 12 Monate)

Outcomes zur Wirksamkeit nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert
(Constantino et al., 2020)
AHI: Random Effects Modell, ODI und ESS: Fixed Effects Modell

Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel um -18,35 (KI: -23,52; -13,19) Ereignisse/Std. (p<0,001): Inspire: -17,74 (KI: -24,73; -10,14) Ereignisse/Std. (p<0,001), Gewicht: 61,9%; ImThera: -9,50 (KI: -19,14;0,14) Ereignisse/Std. (p=0,05), Gewicht: 12,7%; Apnex: -24,20 (KI: -30,94; -17,45) Ereignisse/Std. (p<0,001), Gewicht: 25,4%, signifikante Variabilität zwischen den Subgruppen (p=0,05)

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Constantino et al., 2020) AHI: Random Effects Modell, ODI und ESS: Fixed Effects Modell	
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel um -12,95 (KI: -15,87; -10,03) Ereignisse/Std. (p<0,001): Inspire: -14,65 (KI: -18,15; -11,16) Ereignisse/Std. (p<0,001), Gewicht: 69,8%; ImThera: -8,80 (KI: -18,23;0,63) Ereignisse/Std. (p=0,07), Gewicht: 9,6%; Apnex: -9,11 (KI: -15,53; -2,68) Ereignisse/Std. (p=0,005), Gewicht: 20,6%; keine signifikante Variabilität zwischen den Subgruppen (p=0,22)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel um -4,57 (KI: -5,47; -3,67) Punkte (p<0,001): Inspire: -5,36 (KI: -6,64; -4,08) Punkte (p<0,001), Gewicht: 49,4%; ImThera: -3,70 (KI: -5,65; -1,75) Punkte (p<0,001), Gewicht: 21,3%; Apnex: -3,87 (KI: -5,53; -2,21) Punkte (p<0,001), Gewicht: 29,3%

Outcomes zur Wirksamkeit nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Constantino et al., 2020) AHI, ODI, ESS: Fixed Effects Modell	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel um -17,88 (KI: -20,27; -15,49) Ereignisse/Std. (p<0,001): Inspire: -17,50 (KI: -20,01; -14,98) Ereignisse/Std. (p<0,001), Gewicht: 90,4%; ImThera: -24,20 (KI: -37,39;11,01) Ereignisse/Std. (p<0,001), Gewicht: 3,3%; Apnex: -20,10 (KI: -29,62; -10,58) Ereignisse/Std. (p<0,001), Gewicht: 6,3%; keine signifikante Variabilität zwischen den Subgruppen (p=0,55)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Abnahme im Mittel um -14,79 (KI: -17,26; -12,32) Ereignisse/Std. (p<0,001): Inspire: -15,59 (KI: -18,21; -12,98) Ereignisse/Std., Gewicht: 89,6%; ImThera: -13,90 (KI: -27,72; -0,08) Ereignisse/Std. (p=0,05), Gewicht: 3,2%; Apnex: -5,20 (KI: -14,40;4,00) Ereignisse/Std. (p=0,27), Gewicht: 7,2%; keine signifikante Variabilität zwischen den Subgruppen (p=0,10)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel um -5,01 (KI: -5,83; -4,18) Punkte (p<0,001): Inspire: -5,27 (KI: -6,18; -4,35) Punkte (p<0,001), Gewicht: 80,6%; ImThera: -2,90 (KI: -6,97;1,17) Punkte (p=0,16), Gewicht: 4,1%; Apnex: -4,20 (KI: -6,30; -2,10) Punkte (p<0,001), Gewicht: 15,3%

Outcomes zur Wirksamkeit nach 6 und 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Constantino et al., 2020) Qualitative Auswertung	
Parameter	Ergebnis
Chirurgischer Erfolg gemäß Sher-Kriterien (Responder)	Nach 6 Monaten: Inspire: 70% der P. (n=115); ImThera: 35% der P. (n=46); Apnex: 59,8% der P. (n=115)
Messung des Therapieerfolgs gemäß Sher: Reduktion des AHI um mind. 50% in Verbindung mit einem absoluten AHI unter 20	Nach 12 Monaten: Inspire: 72,4% der P. (n=211); ImThera: 76,9% der P. (n=13); Apnex: 55% der P. (n=31)
Ereignisse/Std. (113)	Nach 18 Monaten: Inspire: 64% der P. (n=123) Nach 36 Monaten: Inspire: 74% der P. (n=113) Nach 60 Monaten: Inspire: 75% der P. (n=71)
Dauer der Anwendung (in 5 Studien berichtet, n=139)	Median 5,8 (IQA 5,5;6,2) Std./Nacht; tägliche Anwendung: Inspire (vom Patienten berichtet): 86% nach 1 Jahr, 81% nach 3 Jahren, 80% nach 5 Jahren

Outcomes zur Sicherheit (Constantino et al., 2020) Qualitative Auswertung	
Parameter	Ergebnis
Geräte-bezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (STAR-Studie)	Nach 5 Jahren: 6% der P. (8/126) mit chirurgischer Repositionierung oder Austausch von Neurostimulator oder Elektroden
Geräte-bezogene nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (STAR-Studie)	Beschwerden durch die elektrische Stimulation: 60,3% der P. (n=76), 81 UE im ersten und 5 UE im 5. Jahr nach der Implantation; Abschürfungen an der Zunge: 27% der P. (n=34), 28 UE im ersten und 2 UE im 5. Jahr nach der Implantation;
Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zum chirurgischen Eingriff (STAR-Studie)	Beschwerden in Verbindung mit der Inzision: 30,2% der P. (n=52); Beschwerden unabhängig von der Inzision: 27% der P. (n=42); vorübergehende Zungenschwäche: 18,3% der P. (n=23)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (7 Studien, n=195)	14 UE bei 12 P. (6,1%); mind. 1 UE mit Bezug zum chirurgischen Eingriff: 81 P. (41,5%); mind. 1 UE mit Bezug zum Gerät: 56 P. (28,7%)



5. ADHERE-Register

Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Results from the ADHERE Registry (Boon et al., 2018) (92) (erste Publikation des ADHERE-Registers (1/4) NCT02907398)	
Fazit: In einem Register mit mehreren Einrichtungen zeigt die Behandlung mit der oberen Atemwegsstimulation eine signifikante Verbesserung der subjektiven und objektiven Ergebnisse bei OSA, eine gute Adhärenz und eine hohe Patientenzufriedenheit.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Boon et al., 2018)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Multizentrische, retrospektive und prospektive Studie basierend auf dem ADHERE-Register (Adherence and Outcome of Upper Airway Stimulation for OSA International Registry: Internationales, multizentrisches, nicht-interventionelles Register); 10 Zentren: USA, Deutschland
Ein-/Ausschlusskriterien	AHI 15-65 Ereignisse/Std.; Intoleranz oder mangelnde Adhärenz zur CPAP-Behandlung; günstige anatomische Bedingungen gemäß vorherigen Studien
Anzahl Patienten (P.)	301 P. eingeschlossen (Oktober 2016 bis September 2017)
Merkmale der Patienten (P.)	Alter 59,2±11,2 Jahre; 82% Männer (248/301 P.); BMI 29,2±3,8 kg/m ² ; „Caucasian“ 97% (291/301 P.), „Black“ 1% (4/301 P.), „Asian“ <1% (1/301 P.), „American Indian or Alaska Native“ <1% (1/301 P.), „Other“ 1% (4/301 P.)
Untersuchung/ Zeitraum	Ausgangs-PSG; Implantation des Inspire-Systems (Inspire Medical Systems Inc., Maple Grove, Minnesota); Aktivierung der Stimulation 1 Monat nach Implantation; Titrierung der Stimulation nach 2 bis 6 Monaten; Ergebnismessung (PSG oder Heim-Polygrafie) nach im Mittel 134 Tagen (Median 123 Tage)

Outcomes zur Wirksamkeit nach im Mittel 134±76 (KI: 125,4;142,9) Tagen im Vergleich zum Ausgangswert (Boon et al., 2018)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (Ausgangswert n=293, Ergebnismessung n=295)	Abnahme im Mittel um 25,3±16,4 (71%±34%) von 35,6±15,3 (KI: 33,8;37,3) (Median 32,5) auf 10,2±12,9 (KI: 8,7;11,7) (Median 5,5) Ereignisse/Std. (p<0,0001); AHI ≤ 5 Ereignisse/Std.: 48% der P.; AHI ≤ 10 Ereignisse/Std.: 67% der P.; AHI ≤ 15 Ereignisse/Std.: 81% der P.; kein signifikanter Unterschied zwischen retrospektiv und prospektiv gesammelten Daten; AHI per PSG (9,1±12,4 Ereignisse/Std., n=212) niedriger als per Heim-Polygrafie (12,9±13,8 Ereignisse/Std., n=83) (p=0,02)
Reduktion des mittleren AHI um ≥ 50% auf < 20 Ereignisse/Std.	78% der P.

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit nach im Mittel 134±76 (KI: 125,4;142,9) Tagen im Vergleich zum Ausgangswert (Boon et al., 2018)	
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS) (Ausgangswert n=261, Ergebnismessung n=239)	Abnahme im Mittel von 11,9±5,5 (KI: 11,2;12,6) (Median 12) auf 7,5±4,7 (KI: 6,9;8,1) (Median 7) Punkte, p<0,0001; Anteil der P. mit Werten < 10 Punkte: Zunahme von 38% auf 67% der P.; kein signifikanter Unterschied zwischen retrospektiv und prospektiv gesammelten Daten
Dauer der Anwendung (objektive Gerätedaten)	Im Mittel 6,5±2,3 Std./Nacht (KI: 6,1;6,9) (Median 46 Std./Woche); Anwendung > 20 Std./Woche: 96% der P.
Beurteilung des Krankheitsbildes durch den behandelnden Arzt (mittels Clinical Global Impression of Improvement-Skala (CGI-I))	Verbesserung bei 94% der P.
Erfahrungen mit der Behandlung (Patientenbefragung)	Bevorzugung der HGNS gegenüber der CPAP-Behandlung: 90% der P.; erneute Entscheidung für die HGNS: 96% der P.; Empfehlung der Therapie an Freunde/Familie: 94% der P.; Zufrieden mit Therapie: 92% der P.

Outcomes zur Sicherheit (Boon et al., 2018)	
Parameter	Ergebnis
Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Behandlung	97% der Eingriffe ohne UE; insgesamt 64 unerwünschte Ereignisse bei 54 P. (18% von 301 P.), u.a.: Austausch der Stimulationselektrode wegen Ablösung der Manschette: 1 P. einen Monat nach Implantation; intraoperative Blutung während der Tunnelung für die Stimulationselektrode: 2 P.; Serom: 2 P.; submandibuläre Schwellung: 1 P.; Zungenschwäche: 1 P.; Dysarthrie: 1 P.



Results of the ADHERE Upper Airway Stimulation Registry and Predictors of Therapy Efficacy (Thaler et al., 2020) (94) (zweite Publikation des ADHERE-Registers (2/4) NCT02907398)	
Fazit: Im Rahmen einer Studie an mehreren Einrichtungen zeigt die Behandlung mit der Stimulation der oberen Atemwege weiterhin eine signifikante Verbesserung der subjektiven und objektiven Ergebnisse bei OSA. Die Analyse zeigt einen dauerhaften Therapieeffekt und eine hohe Adhärenz.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Thaler et al., 2020)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Kohortenstudie basierend auf dem ADHERE-Register (Adherence and Outcome of Upper Airway Stimulation for OSA International Registry: Internationales, multizentrisches, nicht-interventionelles Register); 10 Zentren: USA, Deutschland
Ein-/Ausschlusskriterien	AHI 15-65 Ereignisse/Std.; CPAP-Intoleranz;kein vollständiger konzentrischer Kollaps

Fortsetzung: Allgemeine Informationen zur Studie (Thaler et al., 2020)	
Anzahl Patienten (P.)	640 P. im 6-Monats-Follow-up und 382 P. im 12-Monats-Follow-up ausgewertet; insgesamt 1.017 P. im Register eingeschlossen (Oktober 2016 bis Februar 2019)
Merkmale der Patienten (P.)	Alter 60±11 Jahre; BMI 29,3±3,9 kg/m ² ; 74% Männer; „Caucasian“ 96%; häufigste Komorbidität: Hypertonie (48% der P.); Vorbehandlungen: 97% der P. CPAP-Therapie, 20% der P. orale Geräte, 22% der P. Behandlung der Nase, 29% der P. Behandlung des Gaumens, 5% der P. Behandlung des Zungengrunds
Untersuchung/ Zeitraum	Ausgangs-Untersuchung; Implantation des Inspire-Systems (Inspire Medical Systems Inc., Maple Grove, MN); erste Ergebnismessung (PSG oder Typ 3-Heim-Polygrafie nach der Titrierung) ca. 6 Monate nach Implantation; zweite Ergebnismessung (PSG oder Typ 3-Heim-Polygrafie) ca. 12 Monate nach Implantation Post hoc logistische Regressionsanalyse von Prädiktoren für den Therapieerfolg, univariate Analyse, gefolgt von multivariater Analyse und Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Belastbarkeit der ermittelten Prädiktoren (Odds Ratio (OR) > 1: Therapieerfolg wahrscheinlicher; Odds Ratio (OR) < 1: Therapieerfolg unwahrscheinlicher)

Outcomes zur Wirksamkeit nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Thaler et al., 2020) (n=640)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel von 35,8±15,4 (Median 32,8) auf 11,0±13,5 (Median 6,3) Ereignisse/Std. (p<0,001)
Responder-Rate gemäß Sher-Kriterien Messung des Therapieerfolgs gemäß Sher: Reduktion des AHI um mind. 50% in Verbindung mit einem absoluten AHI unter 20 Ereignisse/Std. (113)	83% der P. (485/582 P.)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 11,4±5,6 (Median 11,0) auf 7,7±4,8 (Median 7,0) Punkte (p<0,0001); Werte im Normbereich (ESS < 10 Punkte): Zunahme von 37% auf 67% der P.

Outcomes zur Wirksamkeit nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Thaler et al., 2020) (n=382)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (n=381)	Abnahme im Mittel von 35,8±15,4 (Median 32,8) auf 14,2±15,0 (Median 9,5) Ereignisse/Std. (p<0,001)
Responder-Rate gemäß Sher-Kriterien Messung des Therapieerfolgs gemäß Sher: Reduktion des AHI um mind. 50% in Verbindung mit einem absoluten AHI unter 20 Ereignisse/Std. (113)	69% der P. (265/381 P.)

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Thaler et al., 2020) (n=382)	
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 11,4±5,6 (Median 11,0) auf 7,2±4,8 (Median 6,0) Punkte (p<0,0001); Werte im Normbereich (ESS < 10 Punkte): Zunahme von 37% auf 74% der P.
Dauer der Anwendung (objektive Gerätedaten)	Im Mittel 5,6±2,1 (Median 5,7) Std./Nacht
Beurteilung des Krankheitsbildes durch den behandelnden Arzt	Verbesserung bei 92% der P.
Erfahrungen mit der Behandlung (Patientenbefragung)	Bevorzugung der HGNS gegenüber der CPAP-Behandlung: 95% der P.; erneute Entscheidung für die HGNS: 94% der P.; Empfehlung der Therapie an Freunde/Familie: 96% der P.; Zufrieden mit Therapie: 93% der P.

Outcomes zur Wirksamkeit: Prädiktoren für den Therapieerfolg gemäß Sher-Kriterien (Thaler et al., 2020) (Reduktion des AHI um mind. 50% in Verbindung mit einem absoluten AHI unter 20 Ereignisse/Std. (113))	
Parameter	Ergebnis
Positive Prädiktoren (OR > 1)	Weibliches Geschlecht: 90% erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg (univariate Analyse: OR=1,943 (KI: 1,013;3,729) (p=0,0457), multivariate Analyse: 3,413 (KI: 1,452;8,019) (p=0,0049))
Negative Prädiktoren (OR < 1)	Ausgangs-BMI: 8,5% erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg je niedrigerer Einheit (univariate Analyse: OR=0,915 (KI: 0,863;0,970) (p=0,0028), multivariate Analyse: 0,909 (KI: 0,851;0,972) (p=0,0050));

Outcomes zur Sicherheit nach 6 Monaten (Thaler et al., 2020)	
Parameter	Ergebnis
Unerwünschte Ereignisse	161 UE bei 71 P. (46% der P.): Beschwerden durch die Stimulation: 41 UE bei 12% der P.; UE im Zusammenhang mit der Aktivierung: 37 UE bei 3% der P.; Beschwerden durch die Inzision: 14 UE bei 4% der P.; Abschürfungen an der Zunge: 12 UE bei 3% der P.; Geräte-bezogene Beschwerden: 10 UE bei 3% der P.; Schlaflosigkeit/ Erwachen: 10 UE bei 3% der P. und andere UE
Unerwünschte Ereignisse mit chirurgischer Intervention	Ablösung der Elektrode: 1 P.

Outcomes zur Sicherheit nach 12 Monaten (Thaler et al., 2020)	
Parameter	Ergebnis
Unerwünschte Ereignisse	113 UE bei 49 P. (32% der P.): Beschwerden durch die Stimulation: 28 UE bei 8% der P.; UE im Zusammenhang mit der Aktivierung: 23 UE bei 7% der P.; Schlaflosigkeit/Erwachen: 17 UE bei 5% der P.; Abschürfungen an der Zunge: 14 UE bei 4% der P.; Beschwerden durch die Inzision: 8 UE bei 2% der P.; Geräte-bezogene Beschwerden: 5 UE bei 1% der P.; und andere UE
Unerwünschte Ereignisse mit chirurgischer Intervention	Repositionierung von Elektroden: 2 P.



Upper Airway Stimulation versus Untreated Comparators in Positive Airway Pressure Treatment-Refractory Obstructive Sleep Apnea (Mehra et al., 2020) (76) (dritte Publikation des ADHERE-Registers (3/4) NCT02907398)	
<p>Fazit: Die objektive und subjektive Belastung durch Schlafapnoe verbesserte sich bei denjenigen, die eine Stimulation der oberen Atemwege erhielten, stärker als bei denjenigen, die keine Stimulation erhielten. Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, die klinische Versorgung mit Fokus auf die wirksame Behandlung von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, deren Versicherung die Stimulation der oberen Atemwege nicht übernimmt, zu optimieren und gesundheitspolitische Initiativen zur Beseitigung von geschlechtsspezifischen Ungleichheiten bezogen auf den Versicherungsstatus zu priorisieren.</p>	
Allgemeine Informationen zur Studie (Mehra et al., 2020)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Prospektive, vergleichende Parallelgruppenstudie basierend auf dem ADHERE-Register (ADHERE- (Adherence and Outcome of Upper Airway Stimulation for OSA International Registry: Internationales, multizentrisches, nicht-interventionelles Register); 9 Zentren: USA (6), Deutschland (3))
Ein-/Ausschlusskriterien	AHI 15-65 Ereignisse/Std.; < 25% zentrale und kombinierte Apnoen; kontinuierliche PAP-Intoleranz; kein vollständiger konzentrischer Kollaps des weichen Gaumens; Vorhandensein einer Krankenversicherung und Antrag auf Kostenübernahme vor der Behandlung; Kriterien für die Implantation gemäß Boon et al., 2018 (92))
Anzahl Patienten (P.)	350 P. eingeschlossen: Therapiegruppe: 250 P., Vergleichsgruppe: 100 P.; Ausschluss: 20 P. aus Therapiegruppe wegen fehlender Daten

Fortsetzung: Allgemeine Informationen zur Studie (Mehra et al., 2020)	
Merkmale der Patienten (P.)	Alter und BMI in beiden Gruppen vergleichbar (Therapiegruppe: Alter 57,5±10,8 Jahre, BMI 29,8±3,9 kg/m ² ; Vergleichsgruppe: Alter 57,3±8,4 Jahre, BMI 29,3±3,9 kg/m ²); Anteil Frauen in der Vergleichsgruppe größer als in der Therapiegruppe (p<0,004) (Therapiegruppe: 84% Männer (194/230 P.); Vergleichsgruppe: 70% Männer (67/100 P.)); Anteil P. mit chirurgischen Vorbehandlungen größer in der Therapiegruppe als in der Vergleichsgruppe (Therapiegruppe: 52% (119/230 P.); Vergleichsgruppe: 27% (27/100 P.))
Untersuchung/Zeitraum	Ausgangs-PSG/Heim-Polygrafie; Aufteilung der P. in 2 Gruppen anhand der Kostenübernahmeerklärung der Krankenversicherung vor der Behandlung: Kostenübernahme bewilligt (Therapiegruppe) und Kostenübernahme abgelehnt (Vergleichsgruppe); Therapiegruppe: Implantation des Inspire-Systems (Inspire Medical Systems) und Titrierung der Stimulation; Vergleichsgruppe: keine oder andere Therapie; Ergebnismessung (Typ III-Heim-Polygrafie): Therapiegruppe: geplant nach 6 Monaten (tatsächlich 4-24 Monate), Vergleichsgruppe: innerhalb von 24 Monaten nach abgelehnter Kostenübernahme

Outcomes zur Wirksamkeit nach 360±171 (Median 175) Tagen (Therapiegruppe) bzw. nach 272±278 (Median 358) Tagen (Vergleichsgruppe): Vergleich der Therapiegruppe (n=230) mit der Vergleichsgruppe (n=100) (Mehra et al., 2020)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (primärer Endpunkt) (Therapiegruppe: n=228)	Signifikant stärkere Abnahme in der Therapiegruppe: (p<0,001): Therapiegruppe: Abnahme im Mittel um 19,1±15,8 von 33,7±13,4 auf 14,7±13,8 Ereignisse/Std.; Vergleichsgruppe: Abnahme im Mittel um 8,1±20,9 von 34,9±16,4 auf 26,8±17,6 Ereignisse/Std.; kein signifikanter Unterschied der Ausgangswerte(p=0,95)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS) (primärer Endpunkt)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p<0,001) mit Verbesserung in der Therapiegruppe und Verschlechterung in der Vergleichsgruppe: Therapiegruppe: Abnahme im Mittel um 5,1±5,5 von 12,3±5,5 auf 7,2±4,8 Punkte; Vergleichsgruppe: Zunahme im Mittel um 1,8±3,7 von 10,9±5,4 auf 12,8±5,2 Punkte; kein signifikanter Unterschied der Ausgangswerte: (p=0,06)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)(Therapiegruppe: n=219, Vergleichsgruppe n=96)	Signifikant niedrigerer Wert in der Therapiegruppe (p<0,001): Therapiegruppe: 14,1±14,1 (Median 9,2) Ereignisse/Std.; Vergleichsgruppe: 25,5±17,9 (Median 20,8) Ereignisse/Std.
Sauerstoffsättigung < 90% (Anteil der Zeit) (Therapiegruppe: n=135, Vergleichsgruppe: n=98)	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,98): Therapiegruppe: 17,7%±25,7% (Median 4,0%), Vergleichsgruppe: 14,6%±22,9% (Median 3,5%)
Arterieller Sauerstoffnadir (Therapiegruppe: n=220, Vergleichsgruppe: n=99)	Signifikant niedrigerer Wert in der Therapiegruppe (p<0,02): Therapiegruppe: 81,6%, Vergleichsgruppe: 79,9%

Fortsetzung: Outcomes zur Wirksamkeit nach 360±171 (Median 175) Tagen (Therapiegruppe) bzw. nach 272±278 (Median 358) Tagen (Vergleichsgruppe): Vergleich der Therapiegruppe (n=230) mit der Vergleichsgruppe (n=100) (Mehra et al., 2020)	
Lebensqualität (mittels FOSQ-10) (Therapiegruppe: n=221, Vergleichsgruppe: n=75)	Signifikant höherer Wert in der Therapiegruppe (p<0,001): Therapiegruppe: 17,1±3,2 (Median 18,0) Punkte; Vergleichsgruppe: 12,4±3,7 (Median 12,0) Punkte
Dauer der Anwendung (objektive Gerätedaten)	Im Mittel 5,6±2,0 Std./Nacht; Anwendung > 20 Std. pro Woche: 92% der P.; Anwendung > 28 Std. pro Woche: 77% der P.
Beurteilung des Krankheitsbildes durch den behandelnden Arzt (mittels Clinical Global Impression of Improvement-Skala (CGI-I))	Therapiegruppe: (wesentliche) Verbesserung bei 93% der P.; Vergleichsgruppe: (wesentliche) Verbesserung bei 4% der P.
Erfahrungen mit der Behandlung (Patientenbefragung)	Erneute Entscheidung für die HGNS: 95% der P.; (sehr) zufrieden mit Therapie: 95% der P.
Therapiewahl der P.	Therapiegruppe: HGNS Monotherapie: 96% der P., zusätzliche chirurgische Behandlung: 3% der P., Rückkehr zu PAP-Behandlung: 1% der P.; Vergleichsgruppe: keine Therapie: 86% der P., Rückkehr zu PAP-Behandlung: 7% der P., Anwendung oraler Geräte: 3% der P., zusätzliche chirurgische Behandlung: 3% der P., PAP-Behandlung in Kombination mit oralem Gerät: 1% der P.

Outcomes zur Sicherheit (Mehra et al., 2020)	
Parameter	Ergebnis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Zwei Revisionen bei 1 P. aufgrund von Spannungsgefühl am Hals durch Adhäsionen, behoben durch Austausch der Stimulationselektrode und subplatysmale Tunnelung
Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Bezug zum chirurgischen Eingriff	Insgesamt 3% der P. betroffen: Beschwerden an der Inzision (1,4%, 3 P.); Auswirkungen auf Schlucken/Sprechen (0,5%, 1 P.); Beschwerden durch das Gerät (0,5%, 1 P.); andere UE (1,0%, 2 P.)
Therapie-bezogene nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Insgesamt 10% der P. betroffen: Abschürfungen an der Zunge (2,9%, 6 P.); UE mit Bezug zur Stimulation (1,9%, 4 P.); sonstige Beschwerden (1,0%, 2 P.); andere UE (4,3%, 9 P.)



Hypoglossal Nerve Stimulation Usage by Therapy Nonresponders (Coca et al., 2021) (93) (vierte Publikation des ADHERE-Registers (4/4) NCT02907398)	
Fazit: Patienten, die bezüglich der Stimulation der oberen Atemwege als Non-Responder eingestuft werden und die Therapie weiterhin anwenden, zeigen eine Verbesserung der Schlafzeit mit einer Sauerstoffsättigung < 90%, eine Reduktion der Tagesschläfrigkeit und eine Verbesserung der Lebensqualität. Daher sollte die fortgesetzte Verwendung des Geräts bei Non-Responder-Patienten, die eine Verbesserung feststellen, unterstützt werden, während gleichzeitig zusätzliche Strategien zur Verringerung der langfristigen Auswirkungen der OSA integriert werden.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Coca et al., 2021)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Retrospektive Datenbank-Analyse (ADHERE- (Adherence and Outcome of Upper Airway Stimulation for OSA International Registry) Register: Internationales, multizentrisches, nicht-interventionelles Register)
Ein-/Ausschlusskriterien	AHI 15-65 Ereignisse/Std.; BMI ≤ 35 kg/m ² ; kein vollständiger konzentrischer Kollaps der Atemwege; CPAP-Intoleranz;
Anzahl Patienten (P.)	2.090 P. implantiert; 966 P. im 12-Monats-Follow-up; 717 P. mit Daten zum Responder-Status gem. Sher-Kriterien: Responder ®: 497 P. (69%); Non-Responder (NR): 220 P.; insgesamt 2.168 P. im Register eingeschlossen (Oktober 2016 bis September 2020)
Merkmale der Patienten (P.)	Keine signifikanten Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern außer für den BMI (p=0,004): Responder: Alter 60,05±10,7 Jahre; 78,59% Männer; BMI 28,91±3,8 kg/m ² ; Non-Responder: Alter 58,74±11,7 Jahre; 80,91% Männer; BMI 29,84±4,0 kg/m ²
Untersuchung/ Zeitraum	Ausgangs-PSG/Heim-Polygrafie; Implantation des Inspire-Systems (Inspire Medical Systems) und Titrierung der Stimulation; Ergebnismessung (PSG oder Heim-Polygrafie) nach 12 Monaten mit Einstufung der P. gemäß Sher-Kriterien in Responder und Non-Responder (Messung des Therapieerfolgs gemäß Sher: Reduktion des AHI um mind. 50% in Verbindung mit einem absoluten AHI unter 20 Ereignisse/Std. (113))

Non-Responder: Outcomes zur Wirksamkeit nach der Titrierung im Vergleich zum Ausgangswert (Coca et al., 2021) (n=220)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel von 33,0±10,0 auf 14,45±9,45 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Keine signifikante Veränderung (p=0,225)
Sauerstoffsättigung < 90% (Anteil der Schlafzeit)	Keine signifikante Veränderung (p=0,648)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 11,83±5,5 auf 8,57±5,0 Punkte (p<0,001)
Beurteilung des Krankheitsbildes durch den behandelnden Arzt (mittels Clinical Global Impression of Improvement-Skala (CGI-I))	(Sehr) starke Verbesserung bei 46,5% der P.

Fortsetzung: Non-Responder: Outcomes zur Wirksamkeit nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Coca et al., 2021) (n=220)	
Parameter	Ergebnis
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Abnahme im Mittel von 33,0±10,0 auf 25,6±8,55 Ereignisse/Std. (p<0,001)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Keine signifikante Veränderung (p=0,395)
Sauerstoffsättigung < 90% Anteil der Schlafzeit)	Keine signifikante Veränderung (p=0,748)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Abnahme im Mittel von 11,83±5,5 auf 8,15±4,9 Punkte (p<0,001)
Beurteilung des Krankheitsbildes durch den behandelnden Arzt (mittels Clinical Global Impression of Improvement-Skala (CGI-I))	Keine signifikante Veränderung im Vergleich zum Wert nach der Titrierung (p=0,076)

Vergleich von Respondern und Non-Respondern nach der Titrierung (Coca et al., 2021) (Anzahl der Patienten (n) abhängig von der vollständigen Verfügbarkeit der Daten für den jeweiligen Parameter)	
Parameter	Ergebnis
Therapieadhärenz	Signifikanter Unterschied (p=0,004): Responder: 91% der P. (n=429); Non-Responder: 88% der P. (n=188)
Dauer der Anwendung (objektive Gerätedaten)	Signifikanter Unterschied (p=0,016): Responder: im Mittel 6,59±1,8 Std./Nacht (n=429); Non-Responder: im Mittel 6,28±1,97 Std./Nacht (n=188)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,343) (R: n=246, NR: n=110)
Sauerstoffsättigung < 90% (Anteil der Schlafzeit)	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,694) (R: n=64, NR: n=101)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,127) (R: n=404, NR: n=176)
Beurteilung des Krankheitsbildes durch den behandelnden Arzt (mittels Clinical Global Impression of Improvement-Skala (CGI-I))	Signifikanter Unterschied (p<0,001): <ul style="list-style-type: none"> • (sehr) starke Verbesserung (CGI-1 bis 2): • Responder: 88,4% (n=351); • Non-Responder: 46,5% (n=60) • leichte Verbesserung/keine Änderung/leichte Verschlechterung (CGI-3 bis 5): • Responder: 11,6% (n=46); • Non-Responder: 51,9% (n=67) • (sehr) starke Verschlechterung (CGI-6 bis 7): • Responder: 0% (n=0); • Non-Responder: 1,6% (n=2)

Fortsetzung: Vergleich von Respondern und Non-Respondern nach der Titrierung (Coca et al., 2021) (Anzahl der Patienten (n) abhängig von der vollständigen Verfügbarkeit der Daten für den jeweiligen Parameter)	
Parameter	Ergebnis
Therapieadhärenz	Signifikanter Unterschied (p=0,005): Responder: 83% der P. (n=354); Non-Responder: 72% der P. (n=130)
Dauer der Anwendung (objektive Gerätedaten)	Signifikanter Unterschied (p=0,001): Responder: im Mittel 5,89±2,0 Std./Nacht (n=428); Non-Responder: im Mittel 5,24±2,2 Std./Nacht (n=180)
Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI)	Signifikanter Unterschied (p<0,001): Responder: 8,27±7,4 Ereignisse/Std. (n=285); Non-Responder: 25,72±15,7 Ereignisse/Std. (n=123)
Sauerstoffsättigung < 90% (Anteil der Schlafzeit)	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,896) (R: n=229, NR: n=125)
Tagesschläfrigkeit (mittels ESS)	Signifikanter Unterschied (p=0,001): Responder: 6,78±4,4 Punkte (n=428); Non-Responder: 8,15±5,0 Punkte (n=185)
Beurteilung des Krankheitsbildes durch den behandelnden Arzt (mittels Clinical Global Impression of Improvement-Skala (CGI-I))	Signifikanter Unterschied (p<0,001): <ul style="list-style-type: none"> • (sehr) starke Verbesserung (CGI-1 bis 2): Responder: 85,6% (n=357) Non-Responder: 56,9% (n=87) • leichte Verbesserung/keine Änderung/leichte Verschlechterung (CGI-3 bis 5): Responder: 13,4% (n=56) Non-Responder: 41,8% (n=64) • (sehr) starke Verschlechterung (CGI-6 bis 7): Responder: 1,0% (n=4) Non-Responder: 1,3% (n=2)



6. MAUDE-Datenbank

Adverse events associated with the Inspire implantable hypoglossal nerve stimulator: A MAUDE database review (Bestourous et al., 2020) (99)	
Fazit: Um die Therapietreue der Patienten auch weiterhin zu verbessern, ist es essenziell, sowohl Gerätefehlfunktionen als auch unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Implantation und Anwendung der HGNS zu verstehen, um somit mögliche Gründe für eine Non-Adhärenz zu identifizieren.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Bestourous et al., 2020)	
Studiendesign	Retrospektive Auswertung der „Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) database“ (öffentlich zugängliche Datenbank der FDA zur Meldung von Nebenwirkungen mit Bezug zu Medizinprodukten)
Ein-/Ausschlusskriterien	Zwischen 01. Januar 2000 und 31. Mai 2020 eingereichte Berichte; Ausschluss: Duplikate; von Patienten eingereichte Berichte; Berichte über Ereignisse, die nicht auf den Inspire-Stimulator oder dessen Implantation zurückzuführen sind; Berichte, die auf Publikationen oder im Internet gesammelten Informationen beruhen oder Berichte mit unzureichenden Informationen für die Analyse
Anzahl Berichte	204 Berichte identifiziert; 180 Berichte zu 196 unerwünschten Ereignissen ausgewertet
Untersuchung/Zeitraum	Systematische Suche in der MAUDE-Datenbank anhand des Produktcodes „MNQ“ für „Inspire stimulator for sleep apnea“; ausgewertete Variablen (u.a.): Situation, auf den Patienten-bezogene Ereignisse, iatrogene Verletzungen, Gerätefehlfunktion, Interventionen, zugrundeliegende Ursache (falls berichtet), Zeitpunkt; Ereigniskategorien: intraoperativ und postoperativ

Berichtete Ereignisse nach Kategorien (Bestourous et al., 2020) (n=196)	
Parameter	Ergebnis
Intraoperative Ereignisse	n=20 (10,2% der Ereignisse)
Patienten-bezogene Ereignisse	n=1 (Bradykardie und Herzstillstand mit erfolgreicher Wiederbelebung)
Gerätefehlfunktion	n=1 (falsche Geräteplatzierung)
Iatrogene Verletzungen	n=18 (Pneumothorax/Ruptur der Pleura n=12, Gefäßverletzung n=4, Muskel-Skelett-Verletzung n=1, Schleimhautverletzung n=1)
Postoperative unerwünschte Ereignisse	n=176 (89,8% der Ereignisse)
Patienten-bezogene Ereignisse	n=145 (Häufigste Ereignisse: Infektion n=50, Neuropraxie n=22, Hämatom/Serom n=17, Schmerzen n=13, Gerätedislokation n=12; Gerät dringt durch die Haut n=9; Zug an Muskeln oder durch die Elektrode/den Verbindungsdraht n=6; zu starke Stimulation n=5; weitere 5 Ereignisse: 3 Ereignisse n=3, 2 Ereignisse n=1)

Fortsetzung: Berichtete Ereignisse nach Kategorien (Bestourous et al., 2020) (n=196)	
Gerätefehlfunktion	n=28 (Sensorelektrode n=10, falsche Geräteplatzierung n=9, Gerätesteuerung n=3, Impulsgenerator n=2, Stimulationselektrode n=2, unbekannt n=2)
Iatrogene Verletzungen	n=3 (Gefäßverletzung n=2, Pneumothorax/Ruptur der Pleura n=1)

Reoperationen nach Art und Ursache (Bestourous et al., 2020) (n=83 (42,3% aller Ereignisse) bei 75 Patienten)	
Parameter	Ergebnis
Reoperation aufgrund Patientenbezogener Ereignisse	n=65 (78,3% aller Reoperationen, 44,5% aller Patientenbezogenen Ereignisse); Ursachen: Infektion n=21, Gerätedislokation n=11, Schmerzen n=7, Hämatom/Serom n=7, Gerät dringt durch die Haut n=7, Zug an Muskeln oder durch die Elektrode/den Verbindungsdraht n=4, Neuropraxie n=3, weitere 4 Ursachen: 1 Ursache n=2, 3 Ursachen n=1
Reoperation aufgrund Gerätefehlfunktion	n=18 (21,7% aller Reoperationen, 62,1% aller Gerätefehlfunktionen); Ursachen: falsche Geräteplatzierung n=8, Fehlfunktion der Sensorelektrode n=6, Fehlfunktion des Impulsgenerators n=2, Fehlfunktion der Stimulationselektrode n=2
Reoperation aufgrund iatrogenen Verletzungen	Keine

Patienten-bezogene Ereignisse nach Art der Behandlung/Maßnahme (Bestourous et al., 2020) (n=146)	
Parameter	Ergebnis
Beobachtung	n=30 (20,5% der Ereignisse): Neuropraxie n=13, Schmerzen n=5, Hämatom/Serom n=5, Zug an Muskeln oder durch die Elektrode/den Verbindungsdraht n=2, weitere 5 Ereignisse n=1
Bildgebung	n=3 (2,1% der Ereignisse): Gerätedislokation n=2, Infektion n=1
Konservative Behandlung	N=56 (38,4% der Ereignisse); Infektion n=36, Hämatom/Serom n=9, Gerät dringt durch die Haut n=5, allergische Reaktion n=2, Neuropraxie n=2, weitere 2 Ereignisse n=1
Entleerung von Flüssigkeit	n=9 (6,2% der Ereignisse): Hämatom/Serom n=9
Debridement/Drainage	n=8 (5,5% der Ereignisse): Infektion n=4, Hämatom/Serom n=2, Gerät dringt durch die Haut n=2
Revision	n=24 (16,4% der Ereignisse): Gerätedislokation n=9, Schmerzen n=5, Zug an Muskeln oder durch die Elektrode/den Verbindungsdraht n=4, Gerät dringt durch die Haut n=4, weitere 2 Ereignisse n=1

Fortsetzung: Patienten-bezogene Ereignisse nach Art der Behandlung/Maßnahme (Bestourous et al., 2020) (n=146)	
Geräte austausch	n=5 (3,4% der Ereignisse): Gerätedislokation n=3, Infektion n=1, zu starke Stimulation n=1
Explantation	n=31 (21,2% der Ereignisse): Infektion n=19, Gerät dringt durch die Haut n=3, Hämatom/Serom n=2, Neuropraxie n=2, weitere 5 Ereignisse n=1
Unterbrechung der Therapie	n=12 (8,2% der Ereignisse): Neuropraxie n=5, zu starke Stimulation n=4, Schmerzen n=2, Schwellung des Halses n=1
Anpassung der Stimulationseinstellungen	n=3 (2,1% der Ereignisse): Gerätedislokation n=2, Schwellung der Zunge n=1
Biopsie	n=2 (1,4% der Ereignisse): Hämatom/Serom n=1, Sialorrhoe n=1



Adverse Events in Hypoglossal Nerve Stimulator Implantation: 5-Year Analysis of the FDA MAUDE Database (Bellamkonda et al., 2021) (60)	
Fazit: Frühere Daten haben gezeigt, dass die Implantation eines Hypoglossusnerv-Stimulators zu einer zuverlässigen Verbesserung von obstruktiver Schlafapnoe führt. Nichtsdestotrotz besteht nach wie vor eine Reihe möglicher Komplikationen und technischer Schwierigkeiten in der postoperativen Zeit, die den Patienten während der Entscheidungsfindung für die chirurgische Therapie kommuniziert werden sollten.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Bellamkonda et al., 2021) (60)	
Studiendesign	Retrospektive Auswertung der „Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) database“ (öffentlich zugängliche Datenbank der FDA zur Meldung von Nebenwirkungen mit Bezug zu Medizinprodukten)
Ein-/Ausschlusskriterien	Zwischen Mai 2014 und September 2019 eingereichte Berichte
Anzahl Berichte	132 Berichte zu 134 unerwünschten Ereignissen ausgewertet
Untersuchung/Zeitraum	Systematische Suche in der MAUDE Datenbank anhand der Begriffe: „Inspire“ und „hypoglossal nerve stimulator“; Auswertung von intra- und postoperativen Komplikationen, Notwendigkeit einer Revision und Notwendigkeit einer Explantation, differenziert nach Geräteteilen

Unerwünschte Ereignisse nach Geräteteil und Kategorie (Bellamkonda et al., 2021)	
Parameter	Ergebnis
Unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit dem Impulsgenerator	
Intra- und postoperative Komplikationen	73 P. (Modell 3024: 28 P.; Modell 3028: 45 P.); Komplikationen: Infektion 20 P.; Schmerzen 8 P., Gerätedislokation 7 P., Lispeln 6 P., Hämatom/Serom 6 P., Lähmung des N. facialis 5 P., Lähmung des N. hypoglossus 5 P.; weitere 13 Komplikationen bei 16 P. (1 Komplikation 3 P., 1 Komplikation 2 P. 11 Komplikationen je 1 P.)
Revision	n=12 (Modell 3024: n=7; Modell 3028: n=5); Komplikationen: Gerätedislokation n=7, Twiddler-Syndrom n=2, Schmerzen n=1, Schwindel/Schwitzen/Sehstörungen n=1, elektrische Leckage n=1)
Explantation	n=12 (Modell 3024: n=4; Modell 3028: n=8); Komplikationen: Infektion n=8, Stimmbandschwäche n=1, Lähmung des N. facialis n=1, Hämatom n=1, Twiddler-Syndrom n=1
Unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit der Stimulationselektrode	
Intra- und postoperative Komplikationen	35 P. (Modell 4063); Häufigste Komplikationen: Infektion 8 P., Verbindungsdraht ragt aus der Wunde 5 P., Zug 4 P., intraoperative Venenverletzung mit Notwendigkeit zusätzlicher Inzisionen 4 P., zu oberflächliche Elektrodenplatzierung 3 P.; weitere 10 Komplikationen: 11 P. (1 Komplikation 2 P., 9 Komplikationen 1 P.)
Revision	n=10 (Modell 4063); Komplikationen: zu oberflächliche Elektrodenplatzierung n=3, Zug n=3, Verbindungsdraht ragt aus der Wunde n=2, Zug durch Fehlverlauf des Verbindungsdrahtes n=1, Infektion n=1
Explantation	n=3 (Modell 4063); Komplikationen: Infektion n=1, Elektrodenerosion n=1, Verbindungsdraht ragt aus der Wunde n=1
Unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit der Sensorelektrode	
Intra- und postoperative Komplikationen	26 P. (Modell 4323); Komplikationen: Pneumothorax 5 P., Infektion 4 P., Beschädigung der Elektrodenisolierung 4 P., Schmerzen 4 P., Dislokation der Sensorelektrode in den Interpleuralspalt n=2; weitere 7 Komplikationen je 1 P.)
Revision	n=10 (Modell 4323); Komplikationen: Beschädigung der Elektrodenisolierung n=5, Schmerzen n=3, Zug n=1, abnorme Impedanzwerte n=1
Explantation	n=2 (Modell 4323); Komplikation: Infektion n=2

Anhang 2: Suchstrategien

Suchstrategie Medline via PubMed (zuletzt aktualisiert am 19.09.2021)

Search	Query	Items	Time
31	#9 AND #30	707	02:20:08
30	#15 AND #29	2,127	02:20:01
29	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR	107,752	02:19:54
28	apnex	24	02:19:44
27	imthera	19	02:19:38
26	nyxoah	23	02:19:32
25	"inspire medical"	85	02:19:27
24	implantable neurostimulator[MeSH Terms]	12,5	02:19:21
23	electric stimulation therapy[MeSH Terms]	85,505	02:19:15
22	neuro-stimul*	140	02:19:09
21	neurostimul*	4,951	02:19:03
20	HNS[Title/Abstract]	2,238	02:18:58
19	HGNS	136	02:18:51
18	hypogloss* stimul*	1,22	02:18:46
17	UAS	3,407	02:18:40
16	upper airway stimul*	1,668	02:18:35
15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	26,443	02:18:28
14	Hypoglossal Nerve[Mesh]	3,325	02:18:22
13	tongue muscle	6,589	02:18:15
12	geniogloss*	1,263	02:18:09
11	hypogloss* nerve	5,724	02:18:03
10	"upper airway"	15,17	02:17:56
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	52,876	02:17:48
8	Sleep Apnea, Obstructive[Mesh]	23,282	02:17:41
7	sleep apnea syndromes[Mesh]	38,647	02:17:33
6	snoring[Mesh]	4,377	02:17:27
5	snoring	8,237	02:17:20
4	OSAS	4,556	02:17:10
3	OSA	16,774	02:17:04
2	(sleep apnea) AND syndrome	28,067	02:16:59
1	obstructive sleep apnea	37,077	02:16:51

Suchstrategie Cochrane Library (zuletzt aktualisiert am 19.09.2021)

ID	Search	Hits
#1	obstructive sleep apn?ea	5881
#2	sleep apn?ea syndrome*	3204
#3	OSA	3483
#4	OSAS	671
#5	snore*	213
#6	snoring	899
#7	MeSH descriptor: [Sleep Apnea, Obstructive] explode all trees	2092
#8	MeSH descriptor: [Snoring] explode all trees	209
#9	MeSH descriptor: [Sleep Apnea Syndromes] explode all trees	2795
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	7621
#11	upper NEAR/2 airway	1525
#12	hypogloss* NEAR nerve*	58
#13	geniogloss*	85
#14	tongue NEAR muscle*	136
#15	MeSH descriptor: [Hypoglossal Nerve] explode all trees	11
#16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1695
#17	upper NEAR airway stimul*	196
#18	UAS	205
#19	hypogloss* stimul*	44
#20	HGNS	8
#21	(hns):ti,ab,kw	91
#22	neurostimul*	1024
#23	neuro-stimul*	37
#24	MeSH descriptor: [Electric Stimulation Therapy] explode all trees	7431
#25	MeSH descriptor: [Implantable Neurostimulators] explode all trees	188
#26	apnex	5
#27	inspire medical	9
#28	nyxoah	2
#29	imthera	3
#30	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	8908
#31	#16 AND #30	216
#32	#10 AND #31	128

Die 128 „Hits“ setzen sich zusammen aus:

- 105 „Cochrane trials“
(gemäß Fragestellung in die systematische Literaturlauswahl eingegangen)
- 6 „Cochrane review protocols“
- 17 „Cochrane reviews“