

# Zehn Jahre Hypoglossusnerv-Stimulation bei obstruktiver Schlafapnoe – ein systematischer Literaturreview

## Ten years of hypoglossal nerve stimulation in obstructive sleep apnea: a systematic literature review



### Authors

Susanne Habetha<sup>1</sup>, Sven Sauermann<sup>1</sup>, Stefanie Müller<sup>1</sup>, Gerd Gottschalk<sup>2</sup>

### Institute

- 1 Healthcare Heads GmbH, Kiel, Deutschland
- 2 GERD Consulting, Kreuzau, Deutschland

### Schlüsselwörter

schlafbezogene Atmungsstörung, obstruktive Schlafapnoe, Nervus hypoglossus, Neurostimulation, Stimulation der oberen Atemwege

### Keywords

sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnoea, hypoglossal nerve, neurostimulation, upper airway stimulation

eingereicht 18.1.2024

akzeptiert nach Revision 5.5.2024

online publiziert 2024

### Bibliografie

Pneumologie

DOI 10.1055/a-2331-8978

ISSN 0934-8387

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Dr. Susanne Habetha, Management, Healthcare Heads GmbH,  
Fleethörn 7, 24103 Kiel, Deutschland  
[susanne.habetha@healthcareheads.com](mailto:susanne.habetha@healthcareheads.com)

### ZUSAMMENFASSUNG

**Zielsetzung** Es soll die Bedeutung der Hypoglossusnerv-Stimulation (HGNS) als Behandlungsmethode der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) im deutschen Versorgungskontext dargestellt werden, um im Ergebnis eine bessere Einschätzung darüber zu erhalten, in welcher Weise Patienten, die

bisher nicht ausreichend versorgt sind, von der HGNS profitieren können.

**Methoden** Anhand einer systematischen Literatursuche in den Literaturdatenbanken Medline und Cochrane Library, in die unterschiedliche Stimulationstechnologien eingeschlossen wurden, wurde die Wirksamkeit der HGNS mithilfe patientenrelevanter Endpunkte (Tagesschläfrigkeit, Lebensqualität), die Therapieadhärenz sowie der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und Oxygen Desaturation Index (ODI) eingeschätzt. Die Sicherheit der Behandlungsmethode wurde anhand der unerwünschten Ereignisse (UE) überprüft.

**Ergebnisse** Einschluss und Auswertung von 33 Publikationen: 2 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs, Level Ib), 1 Studie Level IIb (n=1) und 30 Studien Level IV mit einer Studiendauer von bis zu 60 Monaten. In den RCTs zeigten sich für die Tagesschläfrigkeit und Lebensqualität unter Anwendung der HGNS bessere Werte als in der Kontrollgruppe. AHI und ODI wiesen unter Placebestimulation bzw. Therapieentzug in den RCTs eine Verschlechterung auf. Zur Adhärenz wurden auch im Langzeitverlauf konsistent hohe Werte berichtet. Schwere UE unter HGNS waren selten und konnten meist durch eine Repositionierung von Elektroden oder einen Austausch von Geräteteilen beseitigt werden. Andere UE waren überwiegend vorübergehend oder konnten durch nicht-invasive Maßnahmen behoben werden. Alle untersuchten Parameter zeigten gleichgerichtete Ergebnisse in den ausgewerteten Studien. Die Ergebnisse von unterschiedlichen Stimulationssystemen sind in Art und Ausmaß vergleichbar.

**Schlussfolgerung** Basierend auf einer umfangreichen Literatursuche unterstreichen konsistente Daten die Bedeutung der HGNS als wirksame und sichere Behandlung der OSA nach erfolgloser CPAP-Behandlung. Die Auswertung lässt darüber hinaus erkennen, dass die unterschiedlichen Stimulationssysteme eine an den patientenindividuellen Erfordernissen ausgerichtete Therapie ermöglichen. Eine zukünftige systematische Auswertung von Real-World-Daten zur Anwendung der HGNS erscheint notwendig, um zusätzliche Erkenntnisse über die Relevanz der Methode in der klinischen Routine zu erhalten.

## ABSTRACT

**Objective** To show the importance of hypoglossal nerve stimulation (HGNS) as a treatment method for obstructive sleep apnea (OSA) in the German healthcare context and to better assess the way patients who do not receive adequate care could benefit from HGNS.

**Methods** A systematic literature review in the Medline and Cochrane Library literature database was conducted, including publications using different stimulation technologies for HGNS. The efficacy of HGNS was assessed based on patient-relevant outcomes (daytime sleepiness, quality of life), treatment adherence and the apnea-hypopnea index (AHI) and oxygen desaturation index (ODI). The safety of the treatment method was assessed based on adverse events (AEs).

**Results** Inclusion and analysis of 33 publications: 2 randomized controlled trials (RCTs, level Ib), 1 level IIb trial (n = 1) and 30 level IV trials with a study duration of up to 60 months. The RCTs showed better values for daytime sleepiness and quality of life when using HGNS than in the control

group. AHI and ODI showed a deterioration under placebo stimulation or therapy withdrawal in the RCTs. Consistently high adherence was also reported in the long-term course. Severe AEs under HGNS were rare and could usually be resolved by repositioning electrodes or replacing device components. Other AEs were mostly transient or could be resolved by non-invasive measures. All investigated parameters showed similar results in the evaluated studies. The results of different stimulation systems are comparable in type and extent.

**Conclusion** The comprehensive review of the literature shows consistent data that highlight the importance of HGNS as an effective and safe treatment for OSA after unsuccessful CPAP treatment. The evaluation also shows that the different stimulation systems make it possible to better tailor the therapy to the patient's individual requirements. A future systematic evaluation of real-world data on the use of HGNS would help gain additional insights into the relevance of the method in routine clinical practice.

## Einführung

### Erkrankung

Das Aussetzen der Atmung (Apnoe) ist das Hauptmerkmal der obstruktiven Schlafapnoe (OSA). Die Apnoe ist bei dieser chronischen schlafbezogenen Atmungsstörung (SBAS) durch die Obstruktion der oberen Atemwege infolge einer abnormen Muskeler schlaffung in diesem Bereich während des Schlafs bedingt. Dies behindert den Luftstrom in den oberen Atemwegen und führt zu Sauerstoffmangel im Blut.

### Prävalenz/Schweregrad/Symptome/Risiken

Die OSA ist die häufigste schlafbezogene Atmungsstörung [1]. Zur Einteilung der Schweregrade werden die Phasen mit eingeschränkter Atmung (Hypopnoe) bzw. Atempausen (Apnoe) während des Schlafs gezählt. Anhand des resultierenden Apnoe-Hypopnoe-Indexes (AHI) wird die OSA in 3 Schweregrade eingeteilt, bei der die leichte OSA (AHI  $\geq 5$  bis  $< 15$  Ereignisse/Std.), mittelschwere OSA (AHI  $\geq 15$  bis  $< 30$  Ereignisse/Std.) und schwere OSA (AHI  $\geq 30$  Ereignisse/Std.) unterschieden werden [2]. Die Angaben zur Prävalenz der OSA variieren und liegen gemäß Franklin und Lindeberg bei 22% (9–37%) für Männer und bei 17% (4–50%) für Frauen [3]. Von den ca. 26 Mio. Menschen (zwischen 30 und 69 Jahren) in Deutschland mit einer OSA sind ca. 14 Mio. an einer mittelschweren oder schweren OSA (AHI  $\geq 15$  Ereignisse/Std.) erkrankt [4]. Die Patienten leiden v. a. an der Tagesschläfrigkeit, dem häufigsten und wichtigsten Symptom der OSA [3]. Zusätzliche Risiken entstehen durch Folgeerkrankungen wie z. B. Schlaganfall, Herzinfarkt und Bluthochdruck, Diabetes mellitus Typ II und psychiatrische Erkrankungen [3, 5]. Die Sterblichkeit ist bei OSA erhöht [5]. Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko steigt mit dem Schweregrad der OSA [5].

## Behandlung

Die Behandlung mit Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) stellt den Goldstandard zur Behandlung der OSA dar [6, 7]. Chirurgische resezierende Operationsmethoden [8, 9] und konservative Verfahren wie die Gewichtsreduktion, Unterkieferprotrusionsschienen (UPS), Verfahren zur Erhöhung des Muskeltonus und Lagertherapie [9] bieten ergänzende Behandlungsmöglichkeiten.

## Herausforderung/Zielsetzung

Manche Patienten können weder mit CPAP noch mit den weiteren Methoden ausreichend behandelt werden. Bspw. ist durch eine mangelnde Therapieadhärenz der pneumatischen Schienung mit CPAP die erfolgreiche Behandlung der OSA mit erheblichen Herausforderungen verbunden [10–12]. Viele Patienten bleiben unzureichend behandelt und benötigen eine Behandlungsalternative [13–15]. Die Hypoglossusnerv-Stimulation (HGNS) ist ein Neurostimulationsverfahren, für das sich mittlerweile mehrere Technologien etabliert haben. Die HGNS wird als eine langfristig wirksame und sichere Therapiealternative für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer OSA angesehen [16–18]. Darüber hinaus ist die HGNS, anders als die resezierenden chirurgischen Verfahren, vollständig reversibel [17, 19].

Anhand eines systematischen Literaturreviews wird in diesem Artikel die Hypoglossusnerv-Stimulation unter Einbeziehung unterschiedlicher Neurostimulationstechnologien als Behandlungsalternative für die OSA bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit überprüft. Dabei werden die Parameter Tagesschläfrigkeit (ESS), Lebensqualität, Adhärenz, Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), Sauerstoffdesaturationsindex (Oxygen Desaturation Index, ODI) und Sicherheit dargestellt.

## Die Hypoglossusnerv-Stimulation

### Wirkprinzip/Anwendung

Die elektrische Stimulation des Nervus hypoglossus bewirkt Kontraktionen der Zungenmuskulatur, insbesondere des Musculus genioglossus [20, 21]. Durch die resultierende Protrusion der Zunge kann die Obstruktion der oberen Atemwege verhindert bzw. vermindert werden [21, 22].

Nach operativer Implantation des Stimulationssystems und Einstellung der Stimulationsparameter (Titrierung) wendet der Patient die HGNS eigenständig zur regelmäßigen nächtlichen Stimulation im häuslichen Umfeld an. Er kann die Stimulation nach Bedarf aktivieren bzw. deaktivieren.

### Technologie vs. Methode

Der Impulsgenerator sendet elektrische Impulse an die Stimulationselektrode. Hierfür ist eine Energiequelle erforderlich. Die Stimulationselektrode ist am Nervus hypoglossus platziert, sodass die Stimulation des Nervs zur Aktivierung der Muskulatur führt. Die Stimulationsparameter werden über eine Software eingestellt.

Zur Anwendung der HGNS stehen unterschiedliche Technologien mit unterschiedlichen Stimulationsarten zur Verfügung. Die Unterschiede zwischen den Technologien betreffen insbesondere:

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

Die einseitige Stimulation kann sowohl atmungsabhängig über einen Drucksensor in der Brustwand [23, 24] als auch als kontinuierliche Stimulation, bei welcher eine ständige Rotation des elektrischen Feldes regelmäßig Erholungspausen zulässt [25], ausgeführt werden. Bei der beidseitigen Stimulation wird durch zyklische Stimulationsrhythmik ein Wechsel zwischen Stimulationsimpulsen und Ruhephasen erzielt [26, 27].

Die Energieversorgung erfolgt je nach Technologie unterschiedlich. Die Energiequelle kann als wiederaufladbare oder nicht wiederaufladbare Batterie implantiert werden. Alternativ wird die Energie während der Stimulation von außen über die Haut appliziert. Die Lebensdauer der Energiequelle liegt zwischen 11 und 15 Jahren [28, 29].

Es kam in der Vergangenheit teilweise vor, dass verschiedene Stimulationssysteme zur Durchführung der HGNS separat – wie eigene Methoden – betrachtet wurden. Umgekehrt wurde bei gemeinschaftlicher Auswertung der Verdacht einer möglichen Verzerrung von Ergebnissen durch unterschiedliche Stimulationssysteme geäußert [30]. Die Unterscheidung von Methode und dafür benötigtem Medizinprodukt spielt insbesondere im Rahmen der Abrechnung und Vergütung in der stationären Versorgung in Deutschland auf Basis des Sozialgesetzbuches V (SGB V) eine Rolle, denn es werden hier grundsätzlich Behandlungsmethoden und nicht einzelne Produkte vergütet.

Aus klinischer Sicht stellt die Anwendung der HGNS eine Behandlungsmethode bei der OSA dar, für die verschiedene Stimulationssysteme eingesetzt werden können, die alle demselben

Zweck dienen – nämlich durch die Aktivierung der Zungenmuskulatur die Obstruktion der oberen Atemwege zu verhindern bzw. vermindern. Dass die einzelnen Produkte im Sinne einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung sicher und wirksam eingesetzt werden können, ist bereits durch das unabhängige Bewertungsverfahren der CE-Zertifizierung als belegt anzusehen.

Die verfügbaren Neurostimulationssysteme erlauben eine differenzierte, an den Erfordernissen des Einzelfalls ausgerichtete Durchführung der Behandlungsmethode „HGNS“. Das jeweils verwendete Neurostimulationssystem mit seinen spezifischen Eigenschaften begründet im Kontext des SGB V keine eigenständige Methode. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als oberstes Gremium der Selbstverwaltung im deutschen Gesundheitswesen bestätigt diese Einschätzung in seinem Beschluss vom 5. März 2020 gemäß 2. Kapitel § 38 Abs. 2 Satz 1 der Verfahrensordnung [31]. Der G-BA stellt fest, dass – bezogen auf Technologien mit implantierter bzw. externer Energiequelle – weder hinsichtlich des Wirkprinzips noch des Anwendungsgebiets ein wesentlicher Unterschied besteht und ein System mit externer Energiequelle kein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept begründet [32]. Hieraus ergibt sich für den G-BA, dass die „vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken“, die mit den unterschiedlichen Technologien gesammelt wurden, jeweils übertragbar sind [32].

Darüber hinaus wird die Behandlung mit der HGNS in der Begründung an keiner Stelle anhand unterschiedlicher Stimulationstechnologien oder -rhythmen differenziert [32]. Der G-BA sieht das einheitliche Wirkprinzip der HGNS in der „elektrischen Stimulation des Nervus hypoglossus mittels in räumlicher Nähe implantierter Elektroden mit dem Ziel, das Zusammenziehen und Anheben des Zungenmuskels zu erwirken“ [32]. Diese Eigenschaft trifft auf alle in den Studien untersuchten Stimulationssysteme zu. Die Auswertung von Studien zur HGNS, unabhängig von der verwendeten Stimulationstechnologie, ist demnach zur Beurteilung der Methode der HGNS geeignet.

### Voraussetzungen für HGNS

Die fundierte Indikationsstellung bildet die Basis für ein gutes Ansprechen auf die HGNS [33]. Für eine erfolgreiche Indikationsstellung sind gemäß Leitlinien [2] und übereinstimmenden Angaben in der Literatur insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen und zu prüfen:

- mittelschwere bis schwere OSA (AHI von 15–65 Ereignisse/Std.)
- CPAP-Unverträglichkeit bzw. -ineffektivität
- Übergewicht bis zu einem BMI von 35 kg/m<sup>2</sup>
- fehlende anatomische Auffälligkeiten.

Darüber hinaus spielen bei der Auswahl der Stimulationstechnologie weitere Kriterien eine Rolle, die sich am jeweiligen Patienten orientieren. Hierzu gehören z. B. die MRT-Fähigkeit des Stimulationssystems, ein kompletter konzentrischer Kollaps der oberen Atemwege, die Handhabung des Geräts und die Präferenz des Patienten (z. B. Wunsch, keine Batterie zu implantieren).

► **Tab. 1** PICOS-Kriterien für die systematische Literatursuche und -auswahl.

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

## Material und Methoden

### Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für den systematischen Literaturreview wurden mithilfe des PICOS (Patient/Intervention/Comparison/Outcome/Study-type)-Schemas [34] definiert (► **Tab. 1**).

### Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche wurde in zwei unterschiedlichen Datenbanken (Medline via PubMed und The Cochrane Library) mit jeweils angepassten Suchalgorithmen durchgeführt. Beide Suchen wurden zuletzt am 19.09.2021 aktualisiert. Die Suchalgorithmen basieren auf den zuvor definierten PICOS-Kriterien. Im Ergebnis wurden damit insgesamt 812 Quellen identifiziert.

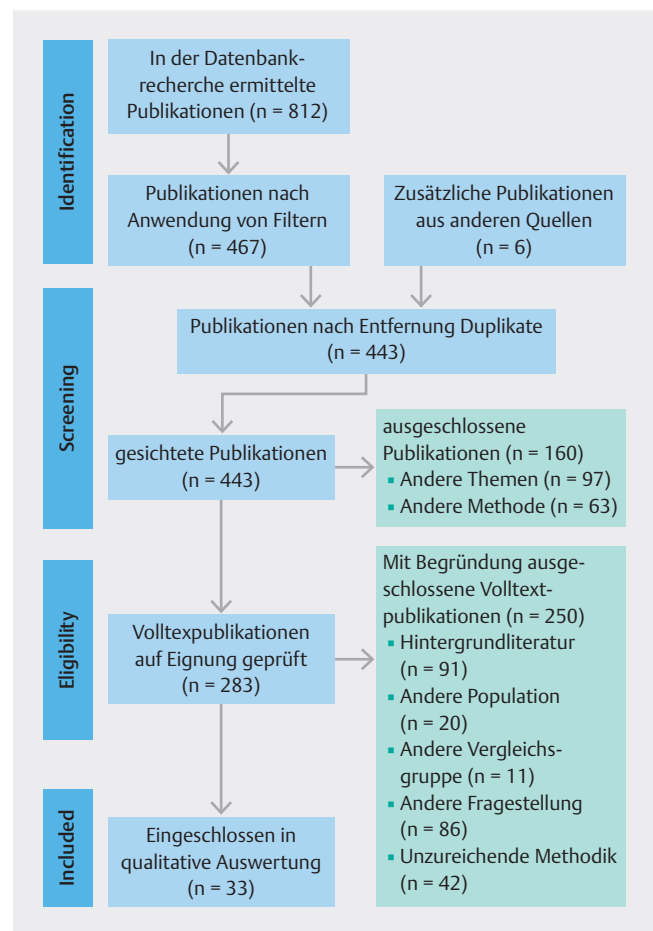
### Literaturauswahl

Die Auswahl der Publikationen wurde von zwei Untersuchern unabhängig voneinander durchgeführt. Automatisierte Unterstützungssysteme wurden nicht angewendet. Abweichende Beurteilungen wurden von den beiden Untersuchern diskutiert und entweder im Konsens oder durch Hinzuziehen einer dritten Person gelöst.

Der Auswahlprozess folgt dem PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)-Prinzip [35]. Es wurden deutsch- und englischsprachige Volltextpublikationen eingeschlossen, die nicht früher als 2011 publiziert wurden. Nach Ausschluss von Duplikaten erfüllten 33 Quellen die Einschlusskriterien (► **Abb. 1**).

### Bewertung des Evidenzlevels

Die Studien wurden hinsichtlich ihres Evidenzniveaus nach den Vorgaben des in Deutschland für Nutzenbewertungen federführenden Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) eingeord-



► **Abb. 1** PRISMA-Ablaufdiagramm der Literatursuche und -auswahl.

net [36]. Die Einteilung und Definition der Evidenzlevel ist mit denen des Oxford Centre for Evidence-based Medicine vergleichbar [37].

## Beschreibung der Parameter

Tagesschläfrigkeit, Lebensqualität, Adhärenz, AHI, ODI und Sicherheit werden als relevante Endpunkte zur Beurteilung der Fragestellung gewählt.

### Tagesschläfrigkeit

Die Tagesschläfrigkeit ist das wichtigste und häufigste Symptom der OSA [3] und dient zur Beurteilung des therapeutischen Nutzens einer Therapie [38]. Der Epworth Sleepiness Scale (ESS)-Fragebogen erfasst mit Werten zwischen 0 und 24 die Angaben der Patienten zur Tagesschläfrigkeit. Werte bis zu 10 gelten als normal [39]. Der minimale klinisch relevante Unterschied (MCID) auf der ESS entspricht einer Reduktion um einen Wert zwischen 2 und 3 Punkten [40] bzw. um 2 Punkte [41].

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein weiterer für den Patienten relevanter Parameter und zur Beurteilung des therapeutischen Nutzens geeignet [38]. Der „Functional Outcome of Sleep Questionnaire“ (FOSQ)-Fragebogen wird überwiegend zur Bewertung der Lebensqualität bei OSA verwendet [42]. Auf der Skala von 5–20 gelten Punktwerte unterhalb von 17,9 als abnormale schlafbezogene Lebensqualität [43].

### Adhärenz

Die Adhärenz gilt als Voraussetzung für eine wirkungsvolle Behandlung. Da die pneumatische Schienung mit CPAP häufig an mangelnder Adhärenz scheitert [10, 11], ist sie auch für den Vergleich der HGNS mit der CPAP-Therapie relevant. Die Adhärenz kann bei der HGNS durch den Patienten selbst oder als Aufzeichnung über das Gerät erfasst werden. Die Ergebnisse sind auf die Dauer der Anwendung pro Nacht oder auf die Anzahl der Nächte mit Anwendung der HGNS bezogen. Als Referenz dient die auf verschiedenen Studien basierende Mindestanwendung für CPAP von mindestens 4 Stunden pro Nacht an mindestens 5 Nächten (bzw. 70 % der Nächte) pro Woche [6, 10, 11, 27].

### Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)

Der AHI stellt einen zentralen Parameter in der Diagnostik der OSA dar und dient zur Einteilung des Schweregrades der OSA. Er beschreibt die mittlere Anzahl der Apnoe- und Hypopnoe-Ereignisse von jeweils mindestens 10 Sekunden Dauer bezogen auf eine Stunde Schlafzeit [9, 44].

### Sauerstoffdesaturationsindex (ODI)

Der ODI beschreibt die Häufigkeit eines Abfalls der Sauerstoffsättigung im Blut um mindestens 4 % innerhalb einer Stunde. Im Zuge dieser Ereignisse kann es als Folge der OSA zu einer Hypoxämie kommen, die schädliche Auswirkungen in den verschiedenen Organen hat. Mit dem ODI steht ein zusätzlicher Parameter zur Einschätzung der Schwere der OSA zur Verfügung.

## Sicherheit

Um zu beurteilen, wie sicher die Anwendung der HGNS für die Patienten ist, werden die während der Studien aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) ausgewertet. Hierbei sind insbesondere UE mit Bezug zum Implantat, zur Implantationsprozedur und zur Stimulation von Bedeutung, da sie spezifisch für die Risiken der HGNS sind.

Die Ergebnisse der verschiedenen Parameter werden so, wie in den ausgewerteten Quellen angegeben, beschrieben – typischerweise als Mittelwert mit Standardabweichung bzw. 95%-Konfidenzintervall (KI) und dem Signifikanzwert (p).

## Ergebnisse

Es wurden 33 Publikationen ausgewertet, welche 25 prospektive und 3 retrospektive klinische Studien mit mehr als 1300 Teilnehmern, 2 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit 46 bzw. 86 Teilnehmern und eine Parallelgruppenstudie sowie 2 Datenbankauswertungen zu Nebenwirkungen der HGNS umfassen (► **Tab. 2**). Die Auswahlkriterien für die Studienpopulationen sind vergleichbar (mindestens mittelschwere OSA) und stimmen insbesondere darin überein, dass eine CPAP-Unverträglichkeit bzw. -ineffektivität vorliegen muss. Zur Bewertung der Parameter wird v. a. auf die Ergebnisse mit dem höchsten Evidenzgrad, in diesem Fall den RCTs von Heiser et al. [45] und Woodson et al. [46] eingegangen. Die RCT von Heiser et al. ist als Cross-over-Studie mit 2 Gruppen, die abwechselnd für jeweils 1 Woche statt der therapeutischen eine Placebostimulation erhalten haben, aufgebaut [45]. Nachfolgend wird auf diese Studie als die „Cross-over-Studie“ referenziert. Bei Woodson et al. wurde ein 1-wöchiger Entzug der HGNS-Therapie randomisiert kontrolliert untersucht [46]. Die Ergebnisse der weiteren Studien werden überwiegend in zusammengefasster Form dargestellt. Im Falle mehrerer Publikationen zur selben Studienpopulation im Zeitverlauf (STAR-Studie und German Post-Market-Studie sowie Real-World-Daten aus dem ADHERE-Register) werden v. a. die jeweils jüngsten Studien mit dem längsten Zeitverlauf angeführt, da diese aufgrund der längeren Dauer die größte Aussagekraft erwarten lassen und Langzeitergebnisse für die Behandlung einer chronischen Erkrankung wie der OSA eine besondere Relevanz haben. Eine Übersicht über alle ausgewerteten Publikationen findet sich in ► **Tab. 3**.

### Tagesschläfrigkeit

Die Tagesschläfrigkeit wurde in 29 der 33 ausgewerteten Publikationen anhand der ESS untersucht und berichtet. Unter Behandlung mit der HGNS lagen die Werte in allen Studien im Normbereich der ESS zwischen  $5,3 \pm 4,6$  [18] und  $8,3 \pm 4,4$  Punkten [57].

### RCTs

Der Entzug der HGNS über die Dauer von 1 Woche führte zu einem Wiederanstieg der Tagesschläfrigkeit auf das Niveau vor Beginn der HGNS-Behandlung [46] und lag im Vergleich zur Gruppe mit fortgeführter Stimulation um  $4,5$  (95%-KI:  $-7,5$ ;  $-1,4$ ) Punkte höher ( $p=0,005$ ) [46]. In der Folgeuntersuchung nach Wiederaufnahme der HGNS verbesserte sich die Tages-

► **Tab. 2** Zuordnung der ausgewerteten Publikationen zu den Evidenzstufen gemäß der Verfahrensordnung des G-BA [36].

Evidenzstufe	Definition	Publikationen
Ia	systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib	keine
Ib	randomisierte klinische Studien	n = 2 [45, 46]
IIa	systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe IIb	keine
IIb	prospektive vergleichende Kohortenstudien	n = 1 [47]
III	retrospektive vergleichende Studien	keine
IV	Fallserien und andere nicht vergleichende Studien	n = 25 einarmige Kohortenstudien/Registerstudien/Fallserien [18, 23, 24, 48, 49, 50–69] n = 3 systematische Übersichtsarbeiten [70–72] n = 2 retrospektive Datenbankanalysen [73, 74]
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)

schläfrigkeit wieder und es gab keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen den Gruppen ( $p = 0,9$ ) [46].

In der Cross-over-Studie betrug die Differenz zwischen den Gruppen mit therapeutischer und Placebostimulation nach der ersten Woche 4,6 (95%-KI: 3,1; 6,1) Punkte ( $p = 0,001$ ), entsprechend einer großen Effektstärke (Cohen's  $d$  1,07) sowie Überlegenheit (Schwellenwert: 2 Punkte) der therapeutischen Stimulation über die Placebostimulation, womit einer der beiden koprimären Endpunkte erreicht wurde [45]. Nach der zweiten Woche lag die Differenz der Tagesschläfrigkeit zwischen den Gruppen für alle Patienten bei 3,3 (95%-KI: -4,4; -2,2) Punkten ( $p < 0,001$ ) [45] bei einer Zunahme (Verschlechterung) unter Placebostimulation um 3,5 (95%-KI: 2,6; 4,4) Punkte [45].

#### Weitere Studien

Mit  $7,0 \pm 4,0$ ,  $7,0 \pm 5,0$ ,  $7,3 \pm 4,9$  und  $6,9 \pm 4,7$  Punkten nach 18, 36, 48 und 60 Monaten bleibt die Tagesschläfrigkeit auch im Langzeitverlauf der STAR-Studie konsistent im Normbereich [23, 50, 66]. Weitere Langzeitdaten zeigen ebenfalls stabile Ergebnisse im Normbereich nach bis zu 36 Monaten ( $7,0 \pm 4,5$  Punkte nach 12 Monaten,  $5,3 \pm 4,6$  Punkte nach 24 Monaten und  $6,0 \pm 3,2$  Punkte nach 36 Monaten) [18].

In den 3 eingeschlossenen Metaanalysen wurden Verbesserungen der Tagesschläfrigkeit nach 12 Monaten mit Werten von 4,8 (95%-KI: 4,2; 5,4) Punkten [72], 5,01 (KI: 4,18; 5,83) Punkten [71] bzw. 4,42 (95%-KI: 5,39; 3,44) Punkten [70] (alle  $p < 0,00001$ ) dargestellt. Im internationalen ADHERE-Register lag die Tagesschläfrigkeit im Vergleich zu Patienten ohne HGNS-Behandlung nach  $360 \pm 171$  Tagen im Normbereich bei  $7,2 \pm 4,8$  vs.  $12,8 \pm 5,2$  Punkten ( $p < 0,001$ ), was einer klinisch relevanten Verbesserung ( $> 3$  Punkte) entspricht [47].

## Lebensqualität

In 21 der 33 ausgewerteten Publikationen wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet. In der Zusammenschau der Studien zeigt sich eine mit der Dauer der Behandlung steigende Lebensqualität. Nach bis zu 6 Monaten war die Lebensqualität im FOSQ auf Werte zwischen  $16,7 \pm 2,2$  [67] und  $17,2 \pm 3,0$  Punkten [68], nach 12 Monaten zwischen  $17,0 \pm 2,4$  [69] und  $17,5 \pm 3,0$  Punkten [64] und nach mehr als 12 Monaten zwischen  $17,2 \pm 0,3$  (Standardfehler) [65] bis in den Normbereich mit  $18,0 \pm 2,2$  Punkten [66] angestiegen.

#### RCTs

Die RCTs zeigten einen klinisch relevanten Unterschied der Lebensqualität zugunsten der HGNS-Behandlung gegenüber einer 1-wöchigen Placebostimulation [45] bzw. Therapieentzug [46] von 2,1 (95%-KI: 1,4; 2,8) Punkten ( $p < 0,001$ ) [45] bzw. 2,9 (95%-KI: 0,8; 5,0) Punkten ( $p = 0,008$ ) [46].

#### Weitere Studien

Die Patienten im ADHERE-Register bewerteten die Lebensqualität nach durchschnittlich  $360 \pm 171$  Tagen Behandlung mit der HGNS mit  $17,1 \pm 3,2$  Punkten höher als die Patienten ohne HGNS ( $12,4 \pm 3,7$  Punkte nach durchschnittlich  $272 \pm 278$  Tagen) ( $p < 0,001$ ) [47].

## Adhärenz

Zur Adhärenz liegen Daten aus 20 der 33 ausgewerteten Publikationen vor.

Zur Beurteilung der Adhärenz sind insbesondere Daten über längere Beobachtungszeiträume relevant. Im Langzeitverlauf nutzten nach 12, 36 und 60 Monaten 86, 81 und 80% der Patienten die HGNS täglich [66]. Mit wöchentlich  $40,3 \pm 40,7$  Stunden nach 24 Monaten und wöchentlich  $41,0 \pm 13,9$  Stunden



► **Tab. 3** Übersicht über die 33 ausgewerteten Studien.

Autor und Jahr	Art der Studie (verwendetes Stimulationssystem)	Patienten/Einschlusskriterien	max. Beobachtungszeitraum	berichtete Ergebnisparameter
Eastwood et al. 2011 [67]	multizentrische, prospektive, open-label, einarmige Behandlungsstudie; 4 Zentren: Australien (HGNS, Apnex Medical, Inc., St. Paul, MN, USA)	n = 21; CPAP-Versagen; BMI $\leq 40$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI 20–100 Ereignisse/Std.	6 Monate	Tagesschläfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität (mittels FOSQ, SAQLI), Adhärenz, AHI, ODI, Sicherheit
Van de Heyning et al. 2012 [24]	internationale, multizentrische, prospektive, nicht-randomisierte klinische Studie in 2 konsekutiven Teilen (Inspire II, Inspire Medical Systems, Inc., Maple Grove, MN, USA)	Teil 1: n = 22; CPAP-Versagen; BMI $< 35$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI $\geq 25$ Ereignisse/Std. Teil 2: n = 9; CPAP-Versagen; BMI $\leq 32$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI 20–50 Ereignisse/Std.	6 Monate	Tagesschläfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität (mittels FOSQ), AHI, ODI, Sicherheit
Kezirian et al. 2014 [69]	internationale, multizentrische, prospektive, open-label, einarmige Behandlungsstudie; 8 Zentren: Australien, USA (HGNS, Apnex Medical, Inc., St. Paul, MN, USA)	n = 32; CPAP-Versagen; BMI $\leq 40$ kg/m <sup>2</sup> (Australien) bzw. $\leq 37$ kg/m <sup>2</sup> (USA); AHI 20–100 Ereignisse/Std.	12 Monate	Tagesschläfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität (mittels FOSQ, SAQLI), Adhärenz, AHI, ODI, Sicherheit
Friedman et al. 2016 [57]	internationale, multizentrische, prospektive, open-label, einarmige Kohortenstudie; 7 Zentren: USA, Deutschland, Belgien (Aura6000, ImThera Medical, Inc., San Diego, CA, USA)	n = 46; CPAP-Versagen; BMI $\leq 37$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI $\geq 20$ Ereignisse/Std.	6 Monate	Tagesschläfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität (mittels SAQLI), AHI, ODI, Sicherheit
Heiser et al. 2017a [53]	monozentrische, prospektive, einarmige klinische Studie; Deutschland (Inspire II, Inspire Medical Systems, Inc., Maple Grove, MN, USA)	n = 31; CPAP-Versagen; BMI $> 35$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI $> 15$ und $< 65$ Ereignisse/Std.	12 Monate	Tagesschläfrigkeit (mittels ESS), Adhärenz, AHI, ODI, Sicherheit
Huntley et al. 2017 [55]	multizentrische, retrospektive Kohortenstudie; 2 Zentren: USA (Inspire System, Inspire Medical Systems, Minneapolis, MN, USA)	n = 97; CPAP-Versagen; 1. Zentrum: BMI $29,29 \pm 3,72$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI $35,88 \pm 20,82$ Ereignisse/Std.; 2. Zentrum: BMI $27,74 \pm 3,66$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI $35,29 \pm 15,33$ Ereignisse/Std.	2 Monate	Tagesschläfrigkeit (mittels ESS), Adhärenz, AHI, Sicherheit
Weeks et al. 2018 [58]	monozentrische, retrospektive Fallserie; USA (Inspire System, Inspire Medical Systems, Minneapolis, MN, USA)	n = 22; CPAP-Versagen; BMI $\leq 28,96 \pm 5,0$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI $35,9 \pm 19,1$ Ereignisse/Std.	56–141 Tage nach Implantation	Tagesschläfrigkeit (mittels ESS), Adhärenz, AHI, Sicherheit
Bohorquez et al. 2020 [54]	monozentrische, retrospektive Studie (Auswertung von Patientenakten); USA (Inspire II, Inspire Medical Systems, Inc., Maple Grove, MN, USA)	n = 35; CPAP-Versagen; BMI $30,0 \pm 0,56$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI $36,8 \pm 2,4$ Ereignisse/Std.	2 Monate	Adhärenz, AHI, Sicherheit
Eastwood et al. 2020 [68]	internationale, multizentrische, prospektive, open-label, nicht-randomisierte, einarmige Behandlungsstudie; 7 Zentren: Frankreich, Australien (Genio-System, Nyxoah SA, Mont-Saint-Guibert, Belgium)	n = 27; CPAP-Versagen; BMI $\leq 32$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI 20–60 Ereignisse/Std.	6 Monate	Tagesschläfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität (mittels FOSQ-10), Adhärenz, AHI, ODI, Sicherheit
Vonk et al. 2020 [56]	monozentrische, retrospektive, deskriptive Kohortenstudie; Niederlande (Inspire Medical Systems, Golden Valley, MN, USA)	n = 44; CPAP-Versagen; BMI $< 32$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI 15–65 Ereignisse/Std.	2 Monate	AHI, ODI, Sicherheit

► Tab. 3 (Fortsetzung)

Autor und Jahr	Art der Studie (verwendetes Stimulationssystem)	Patienten/Einschlusskriterien	max. Beobachtungszeitraum	berichtete Ergebnisparameter
Heiser et al. 2021 [45]	multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete Cross-over-Studie mit subtherapeutischer Placebostimulation (sham-controlled); 3 Zentren: Deutschland (Inspire Medical Systems, Golden Valley, MN, USA)	n = 89; CPAP-Versagen; BMI $29,2 \pm 4,4$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI $8,3 \pm 8,9$ Ereignisse/Std. (unter HGNS)	2 Wochen	Tagesschlfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität (mittels FOSQ), AHI, ODI, Sicherheit
<b>Stimulation Therapy for Apnea Reduction-Studie (STAR-Studie)</b> (Inspire System, Inspire Medical Systems, Minneapolis, MN, USA)				
Strollo et al. 2014 [51]	internationale, multizentrische, prospektive, einarmige, nicht-randomisierte Studie; 22 Zentren: USA, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Belgien	n = 126; CPAP-Versagen; BMI $28,4 \pm 2,6$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI $\geq 20$ oder $\leq 50$ Ereignisse/Std.	12 Monate	Tagesschlfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität (mittels FOSQ), Adhärenz, AHI, ODI, Sicherheit
Woodson et al. 2014 [46]	multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	n = 46; CPAP-Versagen; BMI $> 32,0$ kg/m <sup>2</sup> ; mind. 50% Reduktion des AHI im Vergleich zum Ausgangswert und AHI $< 20$ Ereignisse/Std. (unter HGNS)	18 Monate (RCT-Phase: 1 Woche)	Tagesschlfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität (mittels FOSQ), AHI, ODI
Strollo et al. 2015 [23]	internationale, multizentrische, prospektive, einarmige Studie; 22 Zentren: USA, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Belgien	n = 126; CPAP-Versagen; BMI $> 32,0$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI $\geq 20$ oder $\leq 50$ Ereignisse/Std.	18 Monate	Tagesschlfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität (mittels FOSQ), AHI, ODI, Sicherheit
Soose et al. 2016 [65]	internationale, multizentrische, prospektive, einarmige Studie; 22 Zentren: USA, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Belgien	n = 126; CPAP-Versagen; BMI $28,4 \pm 2,6$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI $\geq 20$ oder $\leq 50$ Ereignisse/Std.	24 Monate	Tagesschlfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität (mittels FOSQ)
Woodson et al. 2016 [52]	internationale, multizentrische, prospektive, einarmige Studie; 22 Zentren: USA, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Belgien	n = 126; CPAP-Versagen; BMI $28,4 \pm 2,6$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI $\geq 20$ oder $\leq 50$ Ereignisse/Std.	36 Monate	Tagesschlfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität (mittels FOSQ), Adhärenz, AHI, ODI, Sicherheit
Gillespie et al. 2017 [50]	internationale, multizentrische, prospektive, einarmige Studie; 22 Zentren: USA, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Belgien	n = 126; CPAP-Versagen; BMI $28,6 \pm 2,7$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI $\geq 20$ oder $\leq 50$ Ereignisse/Std.	48 Monate	Tagesschlfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität (mittels FOSQ), Adhärenz, Sicherheit
Woodson et al. 2018 [66]	Internationale, multizentrische, prospektive, einarmige Studie; 22 Zentren: USA, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Belgien	n = 126; CPAP-Versagen; BMI $28,6 \pm 2,5$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI $\geq 20$ oder $\leq 50$ Ereignisse/Std.	5 Jahre	Tagesschlfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität (mittels FOSQ), Adhärenz, AHI, ODI, Sicherheit
<b>German Post-Market Studie (GPM-Studie)</b> (Inspire II, Inspire Medical Systems, Inc., Maple Grove, MN, USA)				
Heiser et al. 2017b [49]	multizentrische, prospektive, einarmige Behandlungsstudie; 3 Zentren: Deutschland	n = 60; CPAP-Versagen; BMI $> 35$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI 15–65 Ereignisse/Std.	6 Monate	Tagesschlfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität (mittels FOSQ), Adhärenz, AHI, ODI, Sicherheit
Hofauer et al. 2017 [48]	monozentrische Studie im Rahmen der German-Post-Market-Studie; Deutschland	n = 26; CPAP-Versagen; BMI $29,0 \pm 3,1$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI 15–65 Ereignisse/Std.	3 Monate	Tagesschlfrigkeit (mittels ESS), AHI, ODI
Steffen et al. 2018 [64]	multizentrische, prospektive, einarmige Behandlungsstudie; 3 Zentren: Deutschland	n = 60; CPAP-Versagen; BMI $28,8 \pm 3,6$ kg/m <sup>2</sup> ; AHI 15–65 Ereignisse/Std.	12 Monate	Tagesschlfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität (mittels FOSQ), Adhärenz, AHI, ODI, Sicherheit



► **Tab. 3** (Fortsetzung)

Autor und Jahr	Art der Studie (verwendetes Stimulationssystem)	Patienten/Einschlusskriterien	max. Beobachtungszeitraum	berichtete Ergebnisparameter
Hasselbacher et al. 2018 [62]	multizentrische, prospektive, einarmige Behandlungsstudie; 3 Zentren: Deutschland	n = 60; CPAP-Versagen; BMI 28,8 ± 3,6 kg/m <sup>2</sup> ; AHI 15–65 Ereignisse/Std.	12 Monate	Tagesschläfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität (mittels FOSQ), Adhärenz, AHI, Sicherheit
Hofauer et al. 2019 [63]	multizentrische Studie im Rahmen der German-Post-Market-Studie; 2 Zentren: Deutschland	n = 102; CPAP-Versagen; BMI 29,4 ± 4,3 kg/m <sup>2</sup> ; AHI 15–65 Ereignisse/Std.	36 Monate	Tagesschläfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität, Adhärenz, AHI, ODI, Sicherheit
Steffen et al. 2020 [18]	multizentrische, prospektive, einarmige Behandlungsstudie; 3 Zentren: Deutschland	n = 60; CPAP-Versagen; BMI 28,9 ± 3,5 kg/m <sup>2</sup> ; AHI 15–65 Ereignisse/Std.	36 Monate	Tagesschläfrigkeit (mittels ESS), Adhärenz, AHI, ODI, Sicherheit
<b>Metaanalysen</b> (Inspire II, Inspire Medical Systems, Inc., Maple Grove, MN, USA; HGNS, Apnex Medical, Inc., St. Paul, MN, USA; Aura6000 System ImThera Medical, Inc., San Diego, CA, USA)				
Certal et al. 2015 [70]	systematische Literaturrecherche mit qualitativer und quantitativer Auswertung	6 Studien, n = 200	6–12 Monate	Tagesschläfrigkeit (mittels ESS), AHI, ODI, Sicherheit (qualitativ)
Kompelli et al. 2019 [72]	systematische Literaturrecherche mit qualitativer und quantitativer Auswertung	16 Studien, n = 381	6–12 Monate	Tagesschläfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität (mittels FOSQ, SAQLI), AHI, ODI, Sicherheit
Costantino et al. 2020 [71]	systematische Literaturrecherche mit qualitativer und quantitativer Auswertung	12 Studien (prospektiv), n = 350	6–12 Monate	Tagesschläfrigkeit (mittels ESS), AHI, ODI, Sicherheit (qualitativ)
<b>Adherence and Outcome of Upper Airway Stimulation for OSA International Registry (ADHERE-Register, Internationales, multizentrisches, nichtinterventionelles Register)</b> (Inspire System, Inspire Medical Systems, Minneapolis, MN, USA)				
Boon et al. 2018 [60]	multizentrische, retrospektive und prospektive Studie; 10 Zentren: USA, Deutschland	n = 301; CPAP-Versagen; BMI 29,2 ± 3,8 kg/m <sup>2</sup> ; AHI 15–65 Ereignisse/Std.	im Mittel 134 Tage	Tagesschläfrigkeit (mittels ESS), Adhärenz, AHI, Sicherheit
Thaler et al. 2020 [61]	Kohortenstudie; 10 Zentren: USA, Deutschland	n = 640; CPAP-Versagen; BMI 29,3 ± 3,9 kg/m <sup>2</sup> ; AHI 15–65 Ereignisse/Std.	12 Monate	Tagesschläfrigkeit (mittels ESS), Adhärenz, AHI, Sicherheit
Mehra et al. 2020 [47]	prospektive, vergleichende Parallelgruppenstudie; 9 Zentren: USA (6), Deutschland (3)	n = 350; CPAP-Versagen; BMI 29,8 ± 3,9 kg/m <sup>2</sup> bzw. 29,3 ± 3,9 kg/m <sup>2</sup> ; AHI 15–65 Ereignisse/Std.	24 Monate	Tagesschläfrigkeit (mittels ESS), Lebensqualität (mittels FOSQ-10), Adhärenz, AHI, ODI, Sicherheit
Coca et al. 2021 [59]	retrospektive Datenbank-analyse	n = 2.090; CPAP-Versagen; BMI ≤ 35 kg/m <sup>2</sup> ; AHI 15–65 Ereignisse/Std.	12 Monate	Tagesschläfrigkeit (mittels ESS), Adhärenz, AHI, ODI
<b>Manufacturer and User Facility Device Experience database (MAUDE-Datenbank)</b> (Inspire System, Inspire Medical Systems, Minneapolis, MN, USA)				
Bestourous et al. 2020 [73]	retrospektive Auswertung der „Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) database“	180 Berichte zu 196 unerwünschten Ereignissen	entfällt	Sicherheit
Bellamkonda et al. 2021 [74]	retrospektive Auswertung der „Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) database“	132 Berichte zu 134 unerwünschten Ereignissen	entfällt	Sicherheit

den nach 36 Monaten lag die Nutzungsdauer der HGNS in der multizentrischen deutschen Post-Market-Studie auf konstant hohem Niveau (etwa doppelt so hoch wie die für CPAP geforderte Mindestanwendung) und blieb nach 36 Monaten bei 89,5% der Patienten bei mindestens 20 Stunden pro Woche [18] entsprechend der geforderten Mindestnutzung von CPAP [6, 10, 11, 27].

Auch in den weiteren Studien wurden Anwendungszeiten oberhalb der Mindestanwendungsdauer von CPAP mit Werten von  $5,6 \pm 2,1$  [62] bis  $7,0 \pm 1,9$  Stunden pro Nacht [58] nach 12 bzw. 3 Monaten angegeben bzw. eine Nutzung von mehr als 5 Nächten pro Woche bei 91% der Patienten nach 6 Monaten [68] und von  $6,8 \pm 0,9$  Nächten pro Woche nach 12 Monaten [63].

Die im ADHERE-Register von 382 Patienten aufgezeichneten objektiven Nutzungsdaten zeigten nach 12 Monaten HGNS-Behandlung eine durchschnittliche Nutzungsdauer von  $5,6 \pm 2,1$  Stunden pro Nacht [61].

### Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)

Angaben zum AHI wurden in 30 der 33 ausgewerteten Publikationen gemacht. In allen Studien verbesserte sich der AHI signifikant unter Behandlung mit der HGNS.

#### RCTs

In den randomisierten Studien trat – ausgehend von einem unter Behandlung mit der HGNS reduzierten AHI – unter Placebostimulation [45] bzw. Aussetzen der Stimulation [46] eine signifikante Verschlechterung des AHI ein. Die Differenz zwischen Behandlung und Placebostimulation betrug  $-15,5$  (95%-KI:  $-18,3$ ;  $-12,8$ ) Ereignisse/Std. ( $p < 0,001$ ) [45] und zwischen Behandlung und Therapieentzug  $-16,9$  (95%-KI:  $-24,7$ ;  $-9,0$ ) Ereignisse/Std. ( $p < 0,001$ ) [46]. Die Cross-over-Studie ergab nach 1 Woche therapeutischer Stimulation eine Responderrate (AHI  $\leq 15$  Ereignisse/Std.) von 73,7% (33 von 45 Patienten) und mit Placebostimulation von 29,5% (13 von 44 Patienten) [45]. Die Verbesserung des AHI war in der Cross-over-Studie konsistent über alle Schlafphasen (Non-REM- [N1, N2, N3] und REM-Schlafphasen) und unabhängig von der Lage des Patienten [45].

#### Weitere Studien

Die Auswertungen aus dem ADHERE-Register zeigten eine stärkere Verbesserung des AHI unter HGNS-Behandlung von  $-19,1 \pm 15,8$  Ereignisse/Std. im Vergleich zur Kontrolle mit  $-8,1 \pm 20,9$  Ereignisse/Std. ( $p < 0,001$ ) [47]. Der AHI blieb auch über längere Studienzeiträume in der GPM-Studie (bis zu 36 Monate) [18] und der STAR-Studie (bis zu 60 Monate) [66] signifikant verbessert.

### Sauerstoffdesaturationsindex (ODI)

Der ODI wurde in 23 der 33 ausgewerteten Studien berichtet und weist konsistent eine signifikante Reduktion im Sinne einer Verbesserung der OSA unter der Behandlung mit der HGNS auf.

#### RCTs

Der Wechsel von therapeutischer auf Placebostimulation in der Cross-over-RCT zeigte einen Anstieg des ODI im Mittel um 12,7 (95%-KI: 10,3; 15,2) Ereignisse/Std. [45]. Die Differenz zwischen den Gruppen betrug  $-12,2$  (95%-KI:  $-14,8$ ;  $-9,6$ ) Ereignisse/Std.

( $p < 0,001$ ) [45]. Nach einem einwöchigen Therapieentzug lag der ODI mit einem Wert von  $23,0 \pm 15,6$  Ereignisse/Std. wieder im Bereich des Ausgangswerts vor Beginn der HGNS [46]. Der Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne HGNS betrug  $-15,1$  (95%-KI:  $-22,7$ ;  $-7,5$ ) Ereignisse/Std. ( $p < 0,001$ ) [46].

#### Weitere Studien

In der Auswertung des ADHERE-Registers lag der ODI mit HGNS-Behandlung bei  $14,1 \pm 14,1$  Ereignisse/Std. vs.  $25,5 \pm 17,9$  Ereignisse/Std. ohne HGNS-Behandlung ( $p < 0,001$ ) [47]. Im Verlauf über 36 Monate [18] bzw. 60 Monate [66] blieb die signifikante Verbesserung des ODI auf gleichbleibendem Niveau erhalten.

### Sicherheit

Zu unerwünschten Ereignissen als Parameter für die Sicherheit der HGNS finden sich Angaben in 26 der 33 ausgewerteten Publikationen. Zwei davon sind gerätespezifische Auswertungen der Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) database in den USA [73, 74].

In 3 Studien war eine verbesserte Positionierung oder ein Austausch der Sensor- bzw. Stimulationselektrode oder Ersatz entsprechender Teile erforderlich, um Beschwerden oder Fehlfunktionen erfolgreich zu beheben, welche als schwerwiegendes UE (SUE) mit Bezug zum Stimulationssystem berichtet wurden [18, 61, 66].

Die Häufigkeit von UE in Verbindung mit der operativen Implantation des Neurostimulators variiert stark zwischen z. B. 3% von 250 Patienten des ADHERE-Registers (2020) [47] und 71% von 21 Patienten (2011) [67]. Die UE entsprechen Ereignissen wie sie bei einer Vielzahl von chirurgischen Eingriffen auftreten können, z. B. Schmerzen, Schwellung, Hämatom, Serom oder Verletzung eines Blutgefäßes [73]. Sie wurden über die ausgewerteten Studien hinweg überwiegend als mild oder moderat bzw. nicht schwerwiegend eingestuft und bildeten sich meist ohne Intervention oder unter konservativer Behandlung zurück.

Infektionen können ein Grund für die Explantation des Neurostimulators sein [73, 74]. In den klinischen Studien zählten sie zu den selteneren UE.

Leichte bis mittelgradige UE treten bei der HGNS über alle Studien hinweg auf. Beschwerden durch die elektrische Stimulation zählten zu den häufigsten nicht schwerwiegenden UE [17, 51, 60, 61]. Dazu zählten z. B. Abschürfungen an der Zunge, ungewöhnliche Empfindungen, Parästhesien, veränderter Speichelfluss und Lippenschwäche [72].

Über den Zeitraum der verschiedenen Studien nahm die Anzahl der UE mit Bezug zur Behandlung bzw. dem Stimulationssystem jeweils stark ab [49, 57, 66–68]. Im fünften Jahr der STAR-Studie wurden noch 20 UE dokumentiert im Vergleich zu 279 im ersten Jahr [66]. Die Rückbildung der UE wurde in den unterschiedlichen Studien überwiegend mit der Gewöhnung an die Therapie, durch die Anpassung der Stimulationsparameter oder durch die Verwendung eines Zahnschutzes erklärt.

In den 33 Publikationen wurde von keinem Todesfall mit Bezug zur Behandlung mit der HGNS berichtet.

## Diskussion

In diesem systematischen Literaturreview von 33 Publikationen erweist sich die HGNS-Behandlung als wirksames und sicheres Neurostimulationsverfahren zur langfristigen Behandlung der OSA. Die Auswertung der Evidenz erfolgte technologieübergreifend, da sich aus unterschiedlichen Neurostimulationssystemen, die gleichermaßen auf die Kontraktion der Zungenmuskeln zur Vermeidung der Obstruktion der oberen Atemwege ausgerichtet sind, keine neuen Methoden begründen. Dieses Vorgehen folgt der Einschätzung des in Deutschland für Nutzenbewertungen verantwortlichen G-BA, dass die mit unterschiedlichen Technologien gesammelten Studienergebnisse übertragbar sind [32]. Das bedeutet, dass nach Ansicht des G-BA nicht mit Verzerrungen bei der technologieübergreifenden Bewertung der Methode der HGNS zu rechnen ist.

In den ausgewerteten Studien wurde eine signifikante Verbesserung über alle untersuchten Parameter hinweg festgestellt. Die Ergebnisse beruhen auf Studien des Evidenzlevels Ib ( $n=2$ ), IIb ( $n=1$ ) und IV ( $n=30$ ). Damit sind einerseits Ergebnisse aus hochwertigen vergleichenden Studien enthalten und andererseits aus einer umfangreichen Anzahl von Studien aus mehreren unterschiedlichen Ländern. Teilweise beziehen sich die Publikationen auf dieselbe Patientenpopulation im Zeitverlauf, wodurch Langzeitdaten bis zu 5 Jahren zur Verfügung stehen [18, 66].

Insgesamt fällt auf, dass die Ergebnisse der einzelnen Studien sehr konsistent sind und somit die Effekte der HGNS unabhängig von der verwendeten Technologie in Art und Ausprägung vergleichbar. Mit den beiden RCTs konnte die Wirksamkeit der HGNS auf die untersuchten Endpunkte methodisch hochwertig belegt werden [45, 46]. Die anderen, meist internationalen, multizentrischen Studien zeigen, dass die Ergebnisse in unterschiedlichen Gesundheitssystemen unter unterschiedlichen Bedingungen reproduzierbar sind.

Die ausgewertete Evidenz zeigt damit, dass die OSA mit der HGNS wirksam behandelt werden kann. Darüber hinaus liegen bereits Daten für die Anwendung der HGNS außerhalb von Studienbedingungen vor. Mit mehreren Registerauswertungen, die auch eine vergleichende Studie enthalten [47], wurde die Übertragbarkeit der Studienergebnisse in die klinische Routine in Art und Ausprägung bestätigt [47, 59–61].

Eine besondere Relevanz für die Anwendung der HGNS im Einzelfall ergibt sich daraus, dass die Studien mit unterschiedlichen Geräten unterschiedlicher Hersteller durchgeführt wurden. Dabei ergaben sich keine Hinweise auf eine Heterogenität der Wirksamkeit aufgrund unterschiedlicher Stimulationstechnologien. Das bedeutet, dass die Auswahl am individuellen Bedarf des Patienten ausgerichtet werden kann, wo z. B. Kriterien wie die MRT-Fähigkeit, die Handhabung oder ein konzentrischer Kollaps der Atemwege ausschlaggebend für die Auswahl des Geräts sein können. Die unterschiedlichen Technologien stellen somit eine Möglichkeit der Therapieoptimierung im Einzelfall dar, von der zu erwarten ist, dass sie die Wirksamkeit der Methode der HGNS insgesamt erhöht. Mit der Verbesserung der Tagesschläfrigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann die Wirksamkeit der HGNS auf zwei wichtige

patientenrelevante Endpunkte [3, 38] dargestellt werden. Die Werte für die Tagesschläfrigkeit lagen unter der HGNS-Behandlung in allen ausgewerteten Studien im Normbereich der ESS. Sowohl der Therapieentzug als auch die Placebostimulation führten in den RCTs zu einer signifikanten Verschlechterung der Tagesschläfrigkeit bzw. zu einem signifikanten und klinisch relevanten Unterschied in der Lebensqualität im Vergleich zur HGNS [45, 46]. Die Lebensqualität zeigte einen mit der Dauer der Anwendung der HGNS ansteigenden Trend bis in den Normbereich [64–69], was besonders für einen nachhaltigen Nutzen für die Patienten spricht.

Insbesondere zur Beurteilung der Therapieadhärenz sind Langzeitdaten relevant, um zu erkennen, ob die Therapie bei einer chronischen Erkrankung wie der OSA so angewendet wird, dass eine dauerhafte Wirksamkeit erzielt werden kann. Für die HGNS bestätigt die Literaturschau eine konstant hohe Nutzungsdauer der HGNS über 36 Monate mit 90% Anwendung  $\geq 20$  Stunden pro Woche [18] bzw. über 60 Monate mit 80% täglicher Anwendung [66]. Eine hohe Adhärenz stellte sich auch bei der Anwendung in der klinischen Routine mit einer durchschnittlichen Nutzungsdauer von  $5,6 \pm 2,1$  Stunden pro Nacht nach 12 Monaten [61] dar. Die hohe Adhärenz der HGNS stellt einen entscheidenden Vorteil gegenüber der CPAP-Behandlung dar. Denn für die CPAP-Behandlung beträgt die Adhärenz ca. 50% [6, 15, 27], sodass etwa die Hälfte der Patienten nicht erfolgreich therapiert werden können. Die Studienergebnisse zeigen, dass die Mindestanforderungen an die Nutzungsdauer der CPAP-Anwendung ( $\geq 5$  Nächte/Woche und  $\geq 4$  Std./Nacht) von der Mehrzahl der Patienten mit HGNS deutlich übererfüllt werden. Mit der hohen Adhärenz der HGNS geht eine sehr positive Einschätzung der Behandlung durch die Patienten einher [47, 61–63].

Der in den RCTs signifikant verbesserte AHI bei therapeutischer Stimulation gegenüber dem Therapieentzug [46] und der Placebostimulation [45] verdeutlicht die Wirksamkeit der HGNS-Behandlung. Nach 60 Monaten Beobachtungszeit erfüllten 75% der Patienten die anhand des AHI definierten Sher-Kriterien [75] einer erfolgreichen Behandlung [66]. Da das Mortalitätsrisiko bei schwerer OSA (AHI  $\geq 30$  Ereignisse/Std.) im Vergleich zu keiner OSA um das Dreifache erhöht ist [3], kann die effektive Senkung des AHI, wie sie mit der HGNS erzielt wird, einen erheblichen Nutzen für den Patienten bedeuten. Mit dem signifikant reduzierten ODI unter HGNS-Behandlung wird gezeigt, dass die HGNS einen direkten Effekt auf die Sauerstoffversorgung des Körpers hat [3].

Zudem zeigen die Studienergebnisse, dass sich die HGNS als sicheres Neurostimulationsverfahren bewährt hat. SUE traten auch im Langzeitverlauf [18, 66] und außerhalb von Studienbedingungen (ADHERE-Register [47, 59–61]) selten auf und ließen sich durch Maßnahmen wie Repositionierung von Elektroden oder Austausch von Geräten mit vertretbaren Risiken beheben. Die meisten dokumentierten UE traten vorübergehend auf oder konnten durch nichtinvasive Maßnahmen behoben werden [17, 51, 57, 68]. Die Art und Schwere der UE war in den unterschiedlichen Studien und bei Verwendung unterschiedlicher Stimulationssysteme vergleichbar [50, 51, 57, 67–69]. Mögliche Erklärungen für eine unterschiedliche Häufigkeit von

UE können sich neben anwendungsindividuellen Ursachen z. B. auch daraus ergeben, wie viel Erfahrung mit der Anwendung der HGNS insgesamt zum Zeitpunkt der Studiendurchführung vorlag. Ein Einfluss des verwendeten Stimulationssystems kann anhand der vorliegenden Auswertung nicht ausgeschlossen werden, die CE-Zertifizierung und die technologieübergreifende Bewertung der HGNS durch den G-BA [32] machen dies aber unwahrscheinlich.

Die Explantation von Systemen zur HGNS wurde ebenfalls beschrieben, womit die HGNS-Behandlung als vollständig reversibles Verfahren gelten kann [19, 66, 74]. Damit bietet die HGNS einen Vorteil gegenüber chirurgischen Behandlungen, mit denen die der Obstruktion zugrunde liegenden Strukturen (z. B. Tonsillenhyperplasie) reseziert werden. Die dauerhaften und irreversiblen Veränderungen der Anatomie bedeuten relevante Risiken für die Patienten [76] bei begrenzter Evidenz für die Wirksamkeit [8, 76–78].

Zusammenfassend ergibt der systematische Literaturreview, dass die HGNS helfen kann, eine Lücke in der Versorgung von Patienten mit OSA zu schließen. Die HGNS bietet Vorteile, wo andere Methoden wie CPAP Schwächen haben. Mit der HGNS kann eine deutlich höhere Adhärenz und Akzeptanz erzielt werden als mit dem Goldstandard CPAP-Behandlung, bei der die limitierte Adhärenz eine große Herausforderung darstellt [6, 15, 27]. Gegenüber den klassisch-chirurgischen Behandlungen werden mit der HGNS Risiken durch bleibende anatomische Veränderungen vermieden. Zusätzlich lässt sich die HGNS nach Implantation jederzeit durch Adjustierung der Stimulationparameter veränderten Bedingungen anpassen [1]. Die Kombinierbarkeit mit weiteren Therapiemethoden, z. B. Gewichtsreduktion, Lagetherapie oder Unterkieferprotrusionsschienen, bietet die Möglichkeit, die Wirksamkeit der Behandlung zu erhöhen [79].

Bereits Dedhia et al. und Mashaqi et al. zogen in ihren Reviews anhand einer viel geringeren Anzahl von Publikationen den Schluss, dass die HGNS einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit OSA darstellen kann [13, 27]. In weiteren Publikationen wird die Einschätzung geteilt, dass die HGNS eine wirksame Ergänzung der therapeutischen Optionen zur Behandlung der OSA darstellt [6, 80–82]. Ein kürzlich erschienener Review mit Metaanalyse von mehr als 30 Studien zeigt, dass die HGNS signifikante und anhaltende Verbesserungen patientenrelevanter Endpunkte bewirkt, und stellt fest, dass die Verbesserung der Tagesschläfrigkeit mit HGNS stärker ist als für CPAP beschrieben [30]. Diese Einschätzungen und Ergebnisse werden durch den hier beschriebenen umfangreichen Review bestätigt.

## Limitationen

Die Literatursauswertung weist mehrere Einschränkungen auf. Dazu gehört die Dauer der Untersuchung, welche nur in einer Studie 5 Jahre beträgt. In der Cross-over-Studie (RCT) konnten trotz Studiendesign mit doppelter Verblindung 92% der Patienten und 90% der Ärzte die Gruppenzuordnung korrekt einschätzen [45], was als Hinweis auf eine generelle Herausforderung

für die Verblindung bei Neurostimulationsverfahren wie der HGNS gewertet werden kann.

In der anderen RCT wurde der Entzug der HGNS unverblindet durchgeführt [46]. Inwiefern sich die Verblindung verbessern lässt, ist fraglich, da die Patienten je nach verwendetem Stimulationssystem z. B. durch Ausbleiben von bestimmten Bewegungen der Zunge leicht wahrnehmen können, wenn keine therapeutische Stimulation stattfindet.

Weder die Mortalität noch kardiovaskuläre Ereignisse als weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den ausgewerteten Studien berichtet. Hierfür sind im Langzeitverlauf weitere hochwertige Studiendaten notwendig, um den Nutzen für den Patienten noch besser darstellen zu können.

## Schlussfolgerung

Der umfangreiche systematische Review von 33 Publikationen bestätigt die HGNS als wirksame und sichere Behandlungsalternative für die OSA nach erfolgloser CPAP-Therapie. Die signifikante und klinisch relevante Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte wird durch zwei RCTs belegt und über alle Studien inkl. Langzeit- und Real-World-Daten hinweg mit konsistenten Ergebnissen bestätigt. Die technologieübergreifende Auswertung der Evidenz zeigt in den einzelnen Studien in Art und Ausmaß vergleichbare Ergebnisse.

Als vollständig reversibles Neurostimulationsverfahren, das im Laufe der Behandlung an die patientenindividuellen Erfordernisse angepasst werden kann und von den Patienten dauerhaft wirksam eingesetzt wird, leistet die HGNS einen wesentlichen Beitrag dazu, die Versorgungslücke in der Behandlung der OSA zu schließen. Die Auswahl unterschiedlicher Stimulations-technologien ermöglicht eine Optimierung der Therapie, indem sie am individuellen Patientenbedarf, z. B. in Bezug auf die Handhabung des Gerätes, ausgerichtet werden kann.

Mithilfe weiterer anwendungsbegleitender Real-World-Daten sollte untersucht werden, wie sich die Anwendung der HGNS auf die Versorgung der Bevölkerung und insbesondere auf die langfristigen Komorbiditäten der OSA auswirkt und wie der Indikations- und Anwendungsprozess in der Praxis optimiert werden kann.

## Funding

Nyxoah S.A., Mont-Saint-Guibert, Belgium  
Dieser Artikel wurde nicht öffentlich gefördert.

## Interessenkonflikt

Dieser Artikel wurde von der Firma Nyxoah S.A. finanziert und in Auftrag gegeben. GERD Consulting erbringt für Nyxoah S.A. regelmäßig Beratungsleistungen. Healthcare Heads GmbH ist sowohl für Nyxoah S.A. als auch GERD Consulting regelmäßig als Berater tätig.

## Literatur

- [1] Heiser C, Hofauer B. Stimulation bei Schlafapnoe: Stimulation des Nervus hypoglossus zur Behandlung der OSA. *HNO* 2018; 66: 705–716 doi:10.1007/s00106-018-0534-1
- [2] Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. AWMF online 2020. Zugriff am 10. Oktober 2021: [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](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)
- [3] 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* 2015; 7: 1311–1322 doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11
- [4] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 687–698 doi:10.1016/S2213-2600(19)30198-5
- [5] Lee W, Nagubadi S, Kryger MH et al. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: a Population-based Perspective. *Expert Rev Respir Med* 2008; 2: 349–364 doi:10.1586/17476348.2.3.349
- [6] Xia F, Sawan M. Clinical and Research Solutions to Manage Obstructive Sleep Apnea: A Review. *Sensors (Basel)* 2021; 21: doi:10.3390/s21051784
- [7] Patil SP, Ayappa IA, Caples SM et al. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2019; 15: 335–343 doi:10.5664/jcsm.7640
- [8] Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR et al. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2010; 33: 1396–1407 doi:10.1093/sleep/33.10.1396
- [9] Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“. AWMF online. 2017. Zugriff am 10. Oktober 2021: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/063-001I\\_S3\\_SBAS\\_2017-08\\_2\\_verlaengert\\_und\\_Hinweis\\_Teil-Aktualisierung\\_2020-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-001I_S3_SBAS_2017-08_2_verlaengert_und_Hinweis_Teil-Aktualisierung_2020-07.pdf)
- [10] Sunwoo BY, Light M, Malhotra A. Strategies to augment adherence in the management of sleep-disordered breathing. *Respirology* 2020; 25: 363–371 doi:10.1111/resp.13589
- [11] Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL et al. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 343–356 doi:10.1016/j.smrv.2011.01.003
- [12] Weaver TE. Novel Aspects of CPAP Treatment and Interventions to Improve CPAP Adherence. *J Clin Med* 2019; 8: doi:10.3390/jcm8122220
- [13] Dedhia RC, Strollo PJ, Soose RJ. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Past, Present, and Future. *Sleep* 2015; 38: 899–906 doi:10.5665/sleep.4736
- [14] Malhotra A. Hypoglossal-nerve stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 170–171 doi:10.1056/NEJMe1314084
- [15] Orr JE, Ishman SL, Sarmiento KF. Stimulating Progress in the Upper Airway. *Sleep* 2015; 38: 851–852 doi:10.5665/sleep.4724
- [16] Zhu Z, Hofauer B, Wirth M et al. Long-term changes of stimulation intensities in hypoglossal nerve stimulation. *J Clin Sleep Med* 2020; 16: 1775–1780 doi:10.5664/jcsm.8320
- [17] Woodson BT. Reply on „Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: 5-Year Outcomes“. *Official Journal of American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2018; 159: 806
- [18] Steffen A, Sommer UJ, Maurer JT et al. Long-term follow-up of the German post-market study for upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2020; 24: 979–984 doi:10.1007/s11325-019-01933-0
- [19] Arens P, Penzel T, Fietze I et al. Safety and effectiveness in explantation and re-implantation of hypoglossal nerve stimulation devices. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021; 278: 477–483 doi:10.1007/s00405-020-06170-w
- [20] Schwartz AR, Smith PL, Oliven A. Electrical stimulation of the hypoglossal nerve: a potential therapy. *J Appl Physiol* (1985) 2014; 116: 337–344 doi:10.1152/jappphysiol.00423.2013
- [21] Schwartz AR, Eisele DW, Hari A et al. Electrical stimulation of the lingual musculature in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985) 1996; 81: 643–652 doi:10.1152/jappl.1996.81.2.643
- [22] Heiser C, Hofauer B. Hypoglossusnervstimulation bei CPAP-Versagen: Evolution einer Alternativbehandlung für Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. *HNO* 2017; 65: 99–106 doi:10.1007/s00106-016-0247-2
- [23] Strollo PJJ, Gillespie MB, Soose RJ et al. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Durability of the Treatment Effect at 18 Months. *Sleep* 2015; 38: 1593–1598 doi:10.5665/sleep.5054
- [24] Van de Heyning PH, Badr MS, Baskin JZ et al. Implanted upper airway stimulation device for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2012; 122: 1626–1633 doi:10.1002/lary.23301
- [25] Mwenge GB, Rombaux P, Dury M et al. Targeted hypoglossal neurostimulation for obstructive sleep apnoea: a 1-year pilot study. *Eur Respir J* 2013; 41: 360–367 doi:10.1183/09031936.00042412
- [26] Nyxoah. Das Genio™-System Gebrauchsanweisung für Schlaflabore. 2019
- [27] Mashaqi S, Patel SI, Combs D et al. The Hypoglossal Nerve Stimulation as a Novel Therapy for Treating Obstructive Sleep Apnea – A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: doi:10.3390/ijerph18041642
- [28] Heiser C, Hofauer B. Hypoglossusnervstimulation bei CPAP-Versagen: Evolution einer Alternativbehandlung für Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. *HNO* 2017; 65: 99–106 doi:10.1007/s00106-016-0247-2
- [29] Inspire Medical Systems. Inspire Therapie bei obstruktiver Schlafapnoe. 2021
- [30] Braun M, Stoerzel M, Wollny M et al. Patient-reported outcomes with hypoglossal nerve stimulation for treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2023; 280: 4627–4639
- [31] 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
- [32] 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
- [33] Steffen A, Heiser C, Galetke W et al. Die Stimulation des Nervus hypoglossus in der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe. Aktualisiertes Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Schlafmedizin der DGHNO-KHC. *Laryngorhinootologie* 2021; 100: 15–20 doi:10.1055/a-1327-1343
- [34] Manual Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien. Version 2.1. (14.12.2020). Freiburg: Cochrane Deutschland Stiftung, Institut für Evidenz in der Medizin, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik; 2020
- [35] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71 doi:10.1136/bmj.n71



- [36] Gemeinsamer Bundesausschusses. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2021
- [37] CEBM. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). Centre for Evidence-based Medicine (CEBM) 2021. Zugriff am 30. November 2021: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
- [38] IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen. Abschlussbericht. 2020
- [39] Johns M. Epworth Sleepiness Scale (ESS). Zugriff am 20. November 2021: <https://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>
- [40] Patel S, Kon SSC, Nolan CM et al. The Epworth Sleepiness Scale: Minimum Clinically Important Difference in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 961–963 doi:10.1164/rccm.201704-0672LE
- [41] Crook S, Sievi NA, Bloch KE et al. Minimum important difference of the Epworth Sleepiness Scale in obstructive sleep apnoea: estimation from three randomised controlled trials. *Thorax* 2019; 74: 390–396 doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211959
- [42] Weaver TE, Laizner AM, Evans LK et al. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep* 1997; 20: 835–843
- [43] Weaver TE, Maislin G, Dinges DF et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 2007; 30: 711–719 doi:10.1093/sleep/30.6.711
- [44] American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3). American Academy of Sleep Medicine; 2014: doi:10.1378/chest.14-0970
- [45] Heiser C, Steffen A, Hofauer B et al. Effect of Upper Airway Stimulation in Patients with Obstructive Sleep Apnea (EFFECT): A Randomized Controlled Crossover Trial. *J Clin Med* 2021; 10: doi:10.3390/jcm10132880
- [46] Woodson BT, Gillespie MB, Soose RJ et al. Randomized controlled withdrawal study of upper airway stimulation on OSA: short- and long-term effect. *Official Journal of American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2014; 151: 880–887 doi:10.1177/0194599814544445
- [47] Mehra R, Steffen A, Heiser C et al. Upper Airway Stimulation versus Untreated Comparators in Positive Airway Pressure Treatment-Refractory Obstructive Sleep Apnea. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17: 1610–1619 doi:10.1513/AnnalsATS.202001-015OC
- [48] Hofauer B, Philip P, Wirth M et al. Effects of upper-airway stimulation on sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2017; 21: 901–908 doi:10.1007/s11325-017-1519-0
- [49] Heiser C, Maurer JT, Hofauer B et al. Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study. *Official Journal of American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2017; 156: 378–384 doi:10.1177/0194599816683378
- [50] Gillespie MB, Soose RJ, Woodson BT et al. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Patient-Reported Outcomes after 48 Months of Follow-up. *Official Journal of American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2017; 156: 765–771 doi:10.1177/0194599817691491
- [51] Strollo PJJ, Soose RJ, Maurer JT et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 139–149 doi:10.1056/NEJMoa1308659
- [52] Woodson BT, Soose RJ, Gillespie MB et al. Three-Year Outcomes of Cranial Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: The STAR Trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 154: 181–188 doi:10.1177/0194599815616618
- [53] Heiser C, Knopf A, Bas M et al. Selective upper airway stimulation for obstructive sleep apnea: a single center clinical experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274: 1727–1734 doi:10.1007/s00405-016-4297-6
- [54] Bohorquez D, Mahmoud AF, Yu JL et al. Upper airway stimulation therapy and sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2020; 130: 1085–1089 doi:10.1002/lary.28057
- [55] Huntley C, Kaffenberger T, Doghramji K et al. Upper Airway Stimulation for Treatment of Obstructive Sleep Apnea: An Evaluation and Comparison of Outcomes at Two Academic Centers. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 1075–1079 doi:10.5664/jcsm.6726
- [56] Vonk PE, Ravesloot MJL, van Maanen JP et al. Short-term results of upper airway stimulation in obstructive sleep apnoea patients: the Amsterdam experience. *J Laryngol Otol* 2020; 134: 447–452 doi:10.1017/S0022215120000961
- [57] Friedman M, Jacobowitz O, Hwang MS et al. Targeted hypoglossal nerve stimulation for the treatment of obstructive sleep apnea: Six-month results. *Laryngoscope* 2016; 126: 2618–2623 doi:10.1002/lary.25909
- [58] Weeks B, Bao G, Gilbert TM et al. Hypoglossal Nerve Stimulator Implantation in a Non-Academic Setting: Two-Year Result. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2018; 3: 315–318 doi:10.1002/lio2.176
- [59] Coca KK, Heiser C, Huntley C et al. Hypoglossal Nerve Stimulation Usage by Therapy Nonresponders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2022; 166: 786–790 doi:10.1177/01945998211036867
- [60] Boon M, Huntley C, Steffen A et al. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Results from the ADHERE Registry. *Official Journal of American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2018; 159: 379–385 doi:10.1177/0194599818764896
- [61] Thaler E, Schwab R, Maurer J et al. Results of the ADHERE upper airway stimulation registry and predictors of therapy efficacy. *Laryngoscope* 2020; 130: 1333–1338 doi:10.1002/lary.28286
- [62] Hasselbacher K, Hofauer B, Maurer JT et al. Patient-reported outcome: results of the multicenter German post-market study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275: 1913–1919 doi:10.1007/s00405-018-5017-1
- [63] Hofauer B, Steffen A, Knopf A et al. Patient experience with upper airway stimulation in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2019; 23: 235–241 doi:10.1007/s11325-018-1689-4
- [64] Steffen A, Sommer JU, Hofauer B et al. Outcome after one year of upper airway stimulation for obstructive sleep apnea in a multicenter German post-market study. *Laryngoscope* 2018; 128: 509–515 doi:10.1002/lary.26688
- [65] Soose RJ, Woodson BT, Gillespie MB et al. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Self-Reported Outcomes at 24 Months. *J Clin Sleep Med* 2016; 12: 43–48 doi:10.5664/jcsm.5390
- [66] Woodson BT, Strohl KP, Soose RJ et al. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: 5-Year Outcomes. *Official Journal of American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2018; 159: 194–202 doi:10.1177/0194599818762383
- [67] Eastwood PR, Barnes M, Walsh JH et al. Treating obstructive sleep apnea with hypoglossal nerve stimulation. *Sleep* 2011; 34: 1479–1486 doi:10.5665/sleep.1380
- [68] Eastwood PR, Barnes M, MacKay SG et al. Bilateral hypoglossal nerve stimulation for treatment of adult obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901320 doi:10.1183/13993003.01320-2019
- [69] Kezirian EJ, Goding GSJ, Malhotra A et al. Hypoglossal nerve stimulation improves obstructive sleep apnea: 12-month outcomes. *J Sleep Res* 2014; 23: 77–83 doi:10.1111/jsr.12079
- [70] Certal VF, Zaghi S, Riaz M et al. Hypoglossal nerve stimulation in the treatment of obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2015; 125: 1254–1264 doi:10.1002/lary.25032



- [71] Costantino A, Rinaldi V, Moffa A et al. Hypoglossal nerve stimulation long-term clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath* 2020; 24: 399–411 doi:10.1007/s11325-019-01923-2
- [72] Kompelli AR, Ni JS, Nguyen SA et al. The outcomes of hypoglossal nerve stimulation in the management of OSA: A systematic review and meta-analysis. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2019; 5: 41–48 doi:10.1016/j.wjorl.2018.04.006
- [73] Bestouros DE, Pasick LJ, Benito DA et al. Adverse events associated with the Inspire implantable hypoglossal nerve stimulator: A MAUDE database review. *Am J Otolaryngol* 2020; 41: 102616 doi:10.1016/j.amjoto.2020.102616
- [74] Bellamkonda N, Shiba T, Mendelsohn AH. Adverse Events in Hypoglossal Nerve Stimulator Implantation: 5-Year Analysis of the FDA MAUDE Database. *Official Journal of American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2021; 164: 443–447 doi:10.1177/0194599820960069
- [75] Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1996; 19: 156–177 doi:10.1093/sleep/19.2.156
- [76] Franklin KA, Anttila H, Axelsson S et al. Effects and side-effects of surgery for snoring and obstructive sleep apnea – a systematic review. *Sleep* 2009; 32: 27–36
- [77] Halle TR, Oh MS, Collop NA et al. Surgical Treatment of OSA on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review. *Chest* 2017; 152: 1214–1229 doi:10.1016/j.chest.2017.09.004
- [78] Smith DF, Cohen AP, Ishman SL. Surgical management of OSA in adults. *Chest* 2015; 147: 1681–1690 doi:10.1378/chest.14-2078
- [79] Whelan R, Soose RJ. Implantable Neurostimulation for Treatment of Sleep Apnea: Present and Future. *Otolaryngol Clin North Am* 2020; 53: 445–457 doi:10.1016/j.otc.2020.02.007
- [80] Baptista PM, Costantino A, Moffa A et al. Hypoglossal Nerve Stimulation in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Patient Selection and New Perspectives. *Nat Sci Sleep* 2020; 12: 151–159 doi:10.2147/NSS.S221542
- [81] Vanderveken O, Beyers J, Beeck SO de et al. Development of a Clinical Pathway and Technical Aspects of Upper Airway Stimulation Therapy for Obstructive Sleep Apnea. *Front Neurosci* 2017; 11: 523
- [82] Yu JL, Thaler ER. Hypoglossal Nerve (Cranial Nerve XII) Stimulation. *Otolaryngol Clin North Am* 2020; 53: 157–169 doi:10.1016/j.otc.2019.09.010