

Implantation eines Systems zur Stimulation des Nervus Hypoglossus bei obstruktiver Schlafapnoe

1. Update 2019



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 100/1. Update 2019
ISSN online: 1998-0469

Implantation eines Systems zur Stimulation des Nervus Hypoglossus bei obstruktiver Schlafapnoe

1. Update 2019



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2019

Projektteam

Projektleitung: Dr.ⁱⁿ MMag.^a Sabine Geiger-Gritsch

Projektbearbeitung: Mag.^a Inanna Reinsperger, MPH

Projektbeteiligung

Interne Begutachtung: PD Dr.ⁱⁿ Claudia Wild

Korrespondenz

Claudia Wild, claudia.wild@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:

Reinsperger I, Geiger-Gritsch S. Implantation eines Systems zur Stimulation des Nervus Hypoglossus bei obstruktiver Schlafapnoe. Decision Support Document Nr. 100/1. Update 2019; 2019. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen

Disclaimer

Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<https://hta.lbg.ac.at/page/imprint/de>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisonsgasse 7/20, A-1090 Wien
<https://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA werden ausschließlich über das Internetportal <http://eprints.hta.lbg.ac.at> der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt

Decision Support Document Nr.: 100/1. Update 2019

ISSN-online: 1998-0469

© 2019 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary	6
1 Hintergrund und Leistungsbeschreibung	7
1.1 Indikation und therapeutisches Ziel.....	7
1.2 Beschreibung der Technologie	8
2 Zusammenfassung Assessment 2016.....	11
2.1 Fragestellung, Einschlusskriterien	11
2.2 Wirksamkeit und Sicherheit.....	12
2.3 Empfehlung	13
3 Update 2019	15
3.1 Fragestellung	15
3.2 Einschlusskriterien.....	15
3.3 Literatursuche.....	16
4 Darstellung der Studienergebnisse	17
4.1 Eingeschlossene Studien	17
4.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien	22
4.3 Wirksamkeit.....	25
4.4 Sicherheit	26
5 Diskussion	27
6 Empfehlung.....	31
7 Referenzen.....	33
Anhang	35
List of ongoing studies	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Einschlusskriterien des systematischen Reviews 2016.....	11
Tabelle 3-1: Einschlusskriterien	15
Tabelle 4-1: Ergebnisse der durch das Update identifizierten Studien	18
Tabelle 6-1: Schema für Empfehlungen zur Implantation eines Systems zur Stimulation des Nervus Hypoglossus bei obstruktiver Schlafapnoe auf Basis der Evidenzlage.....	31
Tabelle A 1: List of ongoing randomised controlled trials of HGNS stimulation	35
Tabelle A 2: List of ongoing non-randomised controlled trials of HGNS stimulation	35
Tabelle A 3: List of ongoing single arm studies of HGNS stimulation	36

Abkürzungsverzeichnis

AE.....	adverse event (unerwünschtes Ereignis)
AHI.....	Apnoe-Hypopnoe-Index
CPAP.....	kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (continuous positive airway pressure)
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FOSQ	Functional Outcomes of Sleep Questionnaire
HGNS.....	Hypoglossusnerv-Stimulationssystem
MWT	Maintenance of Wakefulness Test
ODI	Oxygen Desaturation Index
OSA	obstruktive Schlafapnoe
PSG	Polysomnographie
RCT.....	randomisiert kontrollierte Studie
SADe	serious adverse device effect (schweres unerwünschtes produktbezogenes Ereignis)
SAE.....	serious adverse event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)

Zusammenfassung

Hintergrund

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine schlafbezogene Atmungsstörung, die durch einen Kollaps der Rachenmuskulatur ausgelöst wird. Derzeitige Standardtherapie bei mittelschwerer bis schwerer OSA ist die CPAP-Beatmung (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck), die jedoch wegen der notwendigen Nasenmaske in ihrer Wirksamkeit aufgrund mangelnder Compliance limitiert ist. Ein neuer funktioneller Therapieansatz für PatientInnen mit OSA, die mittels CPAP-Therapie nicht erfolgreich zu behandeln sind, besteht in der Stimulation des N. hypoglossus durch ein Implantat, wodurch die fehlende Tonisierung des Atemwegöffners M. genioglossus wiederhergestellt werden soll. Derzeit sind drei CE-zertifizierte Systeme verfügbar.

obstruktive Schlafapnoe (OSA): schlafbezogene Atmungsstörung durch Kollaps der Rachenmuskulatur

neuer Therapieansatz: Implantat zur Stimulation des N. hypoglossus

Methoden

Im Jahr 2016 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der elektrischen Stimulation des N. hypoglossus bei mittelschwerer bis schwerer OSA in einem systematischen Review evaluiert. Für das vorliegende 1. Update wurde eine Aktualisierungsrecherche durchgeführt und die neu identifizierten Studien zusammenfassend dargestellt.

systematischer Review aus 2016, Aktualisierungsrecherche

Ergebnisse

Durch die Aktualisierungsrecherche konnten keine weiteren abgeschlossenen und publizierten RCTs für die Beurteilung der Wirksamkeit identifiziert werden. Für die Beurteilung der Sicherheit wurden zu der bereits 2016 eingeschlossenen randomisierten kontrollierten STAR-Studie nun die 5-Jahres-Auswertung der Kohorte mit der Implantation eines Stimulators berücksichtigt sowie 4 weitere einarmige, prospektive Studien und eine Registerstudie identifiziert. Schwere unerwünschte produktbezogene Ereignisse (SADE), die eine chirurgische Repositionierung oder Austausch des Neurostimulators erforderten, traten bei 2-6 % der PatientInnen auf. Todesfälle wurden in den Studien keine berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in einer Studie bei 11 % bzw. 13 % auf. Unerwünschte Ereignisse (AE), wie Schmerzhaftigkeit, Läsionen und vorübergehende eingeschränkte Beweglichkeit der Zunge, sowie Unbehagen aufgrund der elektrischen Stimulation wurden häufig berichtet.

keine neuen RCTs zur Beurteilung der Wirksamkeit

5 unkontrollierte Beobachtungsstudien und 1 Registerstudie zur Bewertung der Sicherheit

Auf Basis der neu identifizierten Studien, ist die Stärke der Evidenz für die Effektivität und Sicherheit der Stimulation des N. hypoglossus im Vergleich zu keiner Behandlung insgesamt als sehr niedrig einzuschätzen.

Stärke der Evidenz sehr niedrig

Empfehlung

Die gegenwärtige Studienlage lässt weiterhin keine Rückschlüsse zu, ob eine Behandlung der mittelschweren bis schweren OSA mittels Stimulation des N. hypoglossus wirksamer und gleich sicher ist wie die Vergleichsintervention „keine Behandlung“. Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit nicht empfohlen. Eine neuerliche Evaluierung wird für das Jahr 2021 vorgeschlagen, wenn davon ausgegangen werden kann, dass Ergebnisse von neuen prospektiven kontrollierten Studien vorliegen werden.

Wirksamkeit und Sicherheit auf Basis der derzeitigen Evidenz nicht abschließend zu beurteilen; Re-Evaluierung für 2021 empfohlen

Executive Summary

Background

obstructive sleep apnea (OSA): sleep-related breathing disorder

new therapy approach: stimulation of the hypoglossal nerve by an implantable device

Obstructive sleep apnea (OSA) is a sleep-related breathing disorder that is caused by a collapse of the upper airway due to insufficient muscular tone of the tongue and/or airway dilator muscles. The current standard of care in moderate to severe OSA is CPAP ventilation (continuous positive airway pressure), which, however, is limited in its effectiveness due to poor compliance. A new functional therapy approach for patients with OSA who cannot be successfully treated with CPAP therapy is the stimulation of the hypoglossal nerve (HNS) by an implantable device to restore the tone of the upper airway dilator muscles. Currently, there are three CE certified systems available.

Methods

systematic review in 2016, update search

In 2016, the efficacy and safety of electrical stimulation of the hypoglossal nerve in moderate to severe OSA was evaluated in a systematic review. For the present 1st update, an update search was carried out and the newly identified studies were summarized.

Results

no further RCTs to assess the efficacy
5 single-arm prospective studies and 1 registry included for the assessment of safety

The update search did not identify any further completed and published RCTs for the assessment of efficacy. To assess safety, we identified the 5-year evaluation of the cohort with the implantation of a stimulator of the STAR trial, that was already included in the systematic review in 2016, and four more single-arm, prospective studies as well as a registry study. Serious adverse product-related events (SADE) that required surgical repositioning or replacement of the neurostimulator occurred in 2-6% of patients. Deaths were not reported in the studies. Serious adverse events were reported in 11% and 13%, respectively, in one study. Adverse events (AE), such as soreness, lesions and temporary reduced mobility of the tongue, as well as discomfort due to electrical stimulation have been reported frequently.

strength of evidence very low

On the basis of the newly identified studies, the strength of evidence for the efficacy and safety of hypoglossal nerve stimulation compared to no treatment is very low.

Conclusion

inclusion in the catalogue of benefits currently not recommended, re-evaluation in 2021

The current evidence is still not sufficient to prove that hypoglossal nerve stimulation for treating moderate to severe OSA is more effective and equally safe compared to “no treatment”. The inclusion in the catalogue of benefits is currently not recommended. A re-evaluation is recommended in 2021 as it can be expected that results from new prospective controlled trials will be available.

1 Hintergrund und Leistungsbeschreibung

1.1 Indikation und therapeutisches Ziel

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine schlafbezogene Atmungsstörung, bei der es während des Schlafes wiederholt zu einem Kollaps der Rachenmuskulatur kommt. Dadurch werden die oberen Atemwege teilweise oder komplett blockiert, es kommt zu Atempausen, intermittierender Hypoxämie und in Folge zu einer Weckreaktion des Körpers (Arousal). Begleitet werden die Atempausen häufig von lautem und unregelmäßigem Schnarchen. Zu den anatomischen Risikofaktoren gehören Adipositas mit einem BMI größer als 30, ein kurzer oder retrahierter Unterkiefer und laterale parapharyngeale Fettpolster. Der Verschluss der oberen Atemwege ist allerdings ein komplexer Vorgang, der von vielen Faktoren abhängig ist wie Alter, Gewicht und Geschlecht, Lebensstil, anatomische Besonderheiten im Rachenraum, genetische Ursachen, aber auch Veränderungen im Schlaf-Wach-Rhythmus.

Die Symptome können übermäßige Tagesmüdigkeit, beobachtete Atemaussetzer, Leistungsabfall im Beruf und Alltag sowie depressive Symptome umfassen. Neben den damit verbundenen Risiken wie erhöhter Unfallgefahr im Straßenverkehr, birgt die obstruktive Schlafapnoe weitere erhebliche Risiken. Sie wird sehr häufig von einer arteriellen Hypertonie begleitet, das Herzinfarkt-, und Schlaganfall-Risiko steigt und es besteht eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität.

Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bezeichnet die durchschnittliche Anzahl von Apnoe- und Hypopnoe-Episoden pro Stunde Schlaf. Er ist ein Hinweis auf die Schwere einer schlafbezogenen Atmungsstörung. Es gibt allerdings keine einheitliche Einteilung des Schweregrads unter Verwendung des AHI. Laut der Amerikanischen Gesellschaft für Schlafmedizin (AASM) sowie nach der Medizinischen Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf – Schlafstörungen“ liegt ein leichtgradiges OSA bei einem AHI von 5-15 vor, ab einem AHI >15 und <30 wird die OSA als mittelgradig, und ab einem AHI >30 als schwer eingestuft [1, 2].

Etwa 2 bis 4 % der Erwachsenen leiden unter einem obstruktiven Schlafapnoe Syndrom (OSAS), das charakterisiert ist durch einen AHI ≥ 5 sowie Tagesschläfrigkeit. Die Prävalenz der symptomatischen OSA wird bei einem AHI größer als 15 mit 9 % bei Männern und 4 % bei Frauen angegeben.

Die CPAP-Beatmung (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck) ist die gängige Schlafapnoe-Therapie bei einer mittel- bis-schwergradigen obstruktiven Schlafapnoe. CPAP wird über eine Nasenmaske (Schlafapnoe-Maske) appliziert und stabilisiert durch einen leichten Überdruck über den gesamten Atemzyklus die oberen Luftwege – vom Naseneingang bis zur Luftröhre.

International wird die Compliance mit der CPAP Therapie mit 40-60 % angegeben. Dabei nutzen 29-83 % der OSA PatientInnen die Therapie regelmäßig weniger als 4 Stunden [1]. Daher bleibt ein Teil der Schlaf-Apnoe PatientInnen unzureichend behandelt, wenn man nur die Therapie mit CPAP betrachtet. Neben anderen Behandlungsmethoden wie Unterkieferprotrusionsschiene, Gewichtsreduktion, Änderung der Schlafposition mit Vermeidung

obstruktive Schlafapnoe: schlafbezogene Atmungsstörung durch Kollaps der Rachenmuskulatur

Symptome: Tagesmüdigkeit, Atemaussetzer, Leistungsabfall, depressive Symptome

Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI): Hinweis auf Schwere der OSA

obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS): AHI ≥ 5 , Tagesschläfrigkeit

Standardtherapie: CPAP-Beatmung

CPAP: geringe Compliance

der Rückenlage, durch ein Lagetraining oder über Hilfsmittel wie Schlafwesten, kann in seltenen ausgewählten Fällen auch eine Operation an den oberen Atemwegen in Erwägung gezogen werden.

Therapieziel:
Normalisierung des AHI,
Reduktion von
Krankheitsrisiko
und Sterblichkeit

Das kurzfristige Therapieziel bei einer OSA besteht in der Reduktion von hypoxischen Episoden und Schlafragmentierung sowie einer Reduktion bzw. Normalisierung des AHI, das längerfristige Ziel ist die Reduktion des mit OSA einhergehenden erhöhten Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und der erhöhten Sterblichkeitsrate.

1.2 Beschreibung der Technologie

elektrische Stimulation
des Nervus hypoglossus
– **Tonisierung des**
Atemwegsöffners
M. genioglossus

Eine Mehrzahl von Faktoren sind an der Pathogenese der OSA beteiligt, neben Übergewicht als wesentlicher Kofaktor ist ein herabgesetzter Tonus der Muskulatur, die für das Offenhalten der oberen Atemwege im Schlaf verantwortlich ist, entscheidend. Ein neuer, funktioneller Therapieansatz bei OSA besteht in der elektrischen Stimulation des Nervus hypoglossus während des Schlafes, da dieser den wesentlichen Atemwegsöffner, den Musculus genioglossus innerviert. Auf diesem Weg soll die insuffiziente Tonisierung der am Offenhalten der Atemwege beteiligten Muskulatur während des Schlafes durch ein implantierbares System wiederhergestellt werden [3-5]. Die direkte Muskelstimulation des M. genioglossus durch intramuskuläre oder transkutane Elektroden hat sich als nicht erfolgreich herausgestellt, da diese Stimulation zu Schlafunterbrechungen geführt hat [6-8].

3 CE-zertifizierte
Systeme

Derzeit sind drei CE-zertifizierte Systeme zur Stimulation des Nervus hypoglossus verfügbar:

- ✿ Inspire® Upper Airway Stimulation (UAS) System (Inspire Medical Systems, Inc.)
- ✿ Aura6000™ System (ImThera Medical, Inc.)
- ✿ Nyxoah Genio™ (Nyxoah S.A.)¹

Ein weiteres Produkt (HNS/HGNS® System der Firma Apnex Medical, Inc.) ist nicht mehr verfügbar.

subkutane Implantation
des Generators und
Stimulation des Nervs
durch Elektrode

Den drei Systemen gemeinsam ist die subkutane Implantation einer Nervenstimulatoreinheit und die direkte Stimulation des Nervus hypoglossus durch eine anliegende Stimulationselektrode. Diese erfolgt bei Inspire® UAS und Aura6000™ einseitig, während beim Nyxoah Genio™ System die Elektroden im direkten Kontakt mit beiden Ästen des Nervus hypoglossus platziert werden. Bei Inspire® UAS wird der Nervus hypoglossus atmungssynchron stimuliert, wobei die Differenzierung zwischen Inspiration und Expiration durch einen interkostal liegenden Drucksensor erreicht wird. Bei Aura6000™ (ImThera Medical Inc.) erfolgt die Stimulation nicht in Abhängigkeit zur Atmung, sondern kontinuierlich, indem alternierend unterschiedliche Faserbündel des Nervs stimuliert werden und andere nicht, dadurch kommt es zu einer sich ständig verändernden, aber nie verschwindenden Tonisierung der Zunge.

unterschiedliche
Atmungssensorsysteme

¹ CE-Zertifizierung seit 03/2019, siehe: <http://www.nyxoah.com/news/nyxoah-receives-european-ce-mark-approval-for-the-genio-system>

Alle Systeme sind für PatientInnen mit OSA gedacht, die eine CPAP-Therapie nicht vertragen bzw. damit nicht erfolgreich zu behandeln sind. Einen Monat nach Implantation werden sie erstmals aktiviert, grob orientierend im Wachzustand eingestellt und im Schlaflabor schließlich feineingestellt.

In den USA hat das Inspire® Upper Airway Stimulation (UAS) System eine Zulassung der FDA für eine Untergruppe von PatientInnen mit einer mittelschweren bis schweren obstruktiven Schlafapnoe mit AHI zwischen 20 und 65 und ohne anatomische Auffälligkeiten, die als Ursache der OSA in Frage kommen. Die anderen beiden Systeme haben keine FDA Zulassung; für das Aura6000™ System hat die FDA die Nutzung des Produkts in Studien jedoch zugelassen.

Zielgruppe:
OSA PatientInnen,
Zweitlinientherapie
nach CPAP

FDA Zulassung nur für
eines der 3 verfügbaren
Produkte (Inspire®)

2 Zusammenfassung Assessment 2016

Der systematische Review „Upper Airway Stimulation for Moderate-to-Severe Sleep Apnea“ wurde im Jahr 2016 vom Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) im Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums erarbeitet und evaluierte die Wirksamkeit und Sicherheit der elektrischen Stimulation des Nervus hypoglossus bei mittelschwerer bis schwerer obstruktiver Schlafapnoe [9].

**systematischer Review
des LBI-HTA 2016**

2.1 Fragestellung, Einschlusskriterien

Das Ziel des systematischen Reviews 2016 war, folgende Forschungsfrage zu beantworten:

Ist die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer obstruktiver Schlafapnoe mittels elektrischer Stimulation des Nervus hypoglossus (Hypoglossusnerv-Stimulationssystem [HGNS]) wirksamer und zumindest genauso sicher wie „keine Intervention“²?

**HGNS wirksamer und
zumindest gleich sicher
als keine Intervention?**

Tabelle 2-1: Einschlusskriterien des systematischen Reviews 2016

Population	Adult patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea, [“Sleep Apnea, Obstructive”] Either not accepting or not adhering to CPAP therapy [“Continuous Positive Airway Pressure”] or have failed conservative treatment
Intervention	Hypoglossal cranial nerve stimulation (HNS) [“Electric Stimulation Therapy”]
Control	No stimulation treatment
Outcomes	
Efficacy	Severity of obstructive sleep apnea (Apnea-hypopnea index [AHI]); the number of apnea and hypopnea events per hour of sleep) Level of daytime sleepiness (e.g. Epworth Sleepiness Scale [ESS]) Quality of life
Safety	Serious adverse device effect (SADE) Serious adverse events (SAE) Adverse events (AE)
Study design	
Efficacy	Randomised controlled trials
Safety	Randomised controlled trials Prospective case-series [with at least 10 patients, length of follow-up at least 6 months] Registries with more than 100 patients

² „Keine Intervention“ meint in diesem Zusammenhang, dass das Stimulationssystem implantiert, aber nicht aktiviert wird. Ein Vergleich mit CPAP Therapie ist deshalb nicht möglich, weil nur PatientInnen, die keine CPAP Therapie tolerieren oder akzeptieren für eine Therapie mittels Stimulation des Nervus hypoglossus in Frage kommen. Die Aktivierung des Stimulationssystems erfolgt in einer Schlafnacht im Schlaflabor (Titrationsnacht). Die Stimulation wird vom/von der Patienten/in vor dem Schlafengehen und nach dem Aufwachen mittels einer Fernbedienung aktiviert bzw. deaktiviert. Daher war weder eine Verblindung des behandelten Arztes noch der PatientInnen in den Studien möglich. Um diesem potentiellen Informationsbias entgegenzuwirken, könnte eine subtherapeutische Stimulation als „Scheinbehandlung“ in Erwägung gezogen werden [10].

2.2 Wirksamkeit und Sicherheit

Verfügbare Evidenz

**2 RCTs mit
67 PatientInnen**

**7 Ein-Arm-Studien mit
224 PatientInnen**

Es wurden 2 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit insgesamt 67 StudienteilnehmerInnen zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit eingeschlossen, die eine Behandlung einer mittelschweren bis schweren obstruktiven Schlafapnoe mittels Stimulation des Nervus hypoglossus mit „keiner Intervention“ verglichen. Zusätzlich wurden 7 unkontrollierte Beobachtungsstudien (sogenannte Ein-Arm-Studien) mit insgesamt 224 PatientInnen zur Bewertung der Sicherheit eingeschlossen.

**Durchschnittsalter
50–57 Jahre,
überwiegend Männer**

Das Durchschnittsalter der PatientInnen lag zwischen 53 und 57 Jahren in den RCTs und zwischen 50 und 55 in den unkontrollierten Beobachtungsstudien mit einem überwiegenden Anteil von Männern. Die Nachbeobachtungszeit der meisten Studien lag bei 6 und 12 Monaten, wobei es auch eine Studie mit 40 Monaten (entspricht 3 Jahren und 4 Monaten) Nachbeobachtungszeit gab. Die Studien untersuchten die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer obstruktiver Schlafapnoe, wobei sich die Einschlusskriterien hinsichtlich des Schweregrads gemessen anhand des AHI sowie des Body-Maß-Index (BMI) geringfügig unterschieden. Einer der beiden RCTs exkludierte PatientInnen mit einem vollständigen konzentrischen retroalatalen Kollaps in einer vorangegangenen medikamentös induzierten Schlafendoskopie.

**mittelschwere bis
schwere Schlafapnoe**

In einem der beiden RCTs wurde das Inspire® Upper Airway Stimulation (UAS) System, in dem anderen RCT das (mittlerweile nicht mehr verfügbare) HNS/HGNS® System implantiert.

Wirksamkeit

**RCT1: Randomisierung
von Therapierespondern
auf Beibehaltung oder
1-wöchigem Absetzen
der Therapie**

Ein RCT hatte ein „withdrawal design“ [10]. Nach 12 Monaten Beobachtungszeit in einer prospektiven unkontrollierten Beobachtungsstudie [11] wurden die ersten 46 konsekutiven PatientInnen, die ein Ansprechen auf die Stimulationstherapie (Therapieresponder) zeigten, entweder in die Therapieentzugsgruppe (Kontrollgruppe) oder in die Therapieerhaltungsgruppe (Interventionsgruppe) randomisiert. Die Therapieentzugsphase dauerte 1 Woche, danach wurde in beiden Gruppen die Stimulationstherapie für weitere 6 Monate fortgesetzt. Das Ansprechen auf die Therapie wurde vorab definiert als Reduktion des AHI um 50 % des Ausgangswertes und AHI kleiner als 20. In der Therapieentzugsgruppe (Kontrollgruppe) kam es zu einem signifikanten Anstieg des AHI und zu einer signifikanten Verschlechterung der Tages-schlafträchtigkeit (ESS) und der Lebensqualität (FOSQ), die auch klinisch relevant waren. In der Therapieerhaltungsgruppe (Interventionsgruppe) gab es keine Änderung der Werte. Nach 1 Woche wurde die Therapie in der Therapieentzugsgruppe wieder fortgesetzt und nach 6 Monaten zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen bei den Endpunkten AHI, ESS und FOSQ.

**Anstieg des AHI
und Verschlechterung
der ESS,
FOSQ nach Absetzen**

**RCT2:
Randomisierung HNS
vs. Scheinbehandlung**

Der zweite RCT [12] wurde vorzeitig nach einer negativen Interimsanalyse nach 6 Monaten beendet. Sowohl PatientInnen der Interventionsgruppe als auch der Kontrollgruppe wurde das HNS/HGNS® System (Apnex Medical, Inc.) implantiert. In der Interventionsgruppe wurde ein Monat nach der Implantation die Stimulation aktiviert, in der Kontrollgruppe hätte die Aktivierung 7 Monate nach der Implantation stattfinden sollen. Das Ansprechen auf die Therapie wurde vorab definiert als Reduktion des AHI um 50 % des Ausgangswertes und AHI kleiner als 20. Im Rahmen der Interimsanalyse nach 6

**keine signifikanten
Unterschiede nach 6 Mo**

Monaten zeigten sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede betreffend Schweregrad gemessen anhand des AHI und der Tagesschläfrigkeit anhand des ESS aufgrund nicht erwarteter Verbesserungen in der Kontrollgruppe. Beide Gruppen hatten eine deutliche Reduktion des AHI, aber die zugrundeliegende Ursache der Verbesserung in der Kontrollgruppe bleibt unklar.

RCT nach negativer Interimsanalyse vorzeitig abgebrochen

Sicherheit

Schwere unerwünschte produktbezogene Ereignisse (SADE), wie Wundinfektionen, Elektrodenbrüche und Repositionierung des Neurostimulators traten in 2 % der PatientInnen auf, eine Explantation erfolgte in 2 % der Fälle in einem Beobachtungszeitraum von 40 Monaten. Studien mit kleinen Fallzahlen zeigten höhere Raten an schweren unerwünschten produktbezogenen Ereignissen und Explantationsraten bis 13 % in einem Beobachtungszeitraum von 6 bzw. 12 Monaten. Todesfälle, die auf die Intervention zurückzuführen waren, sind nicht aufgetreten.

längste Studie 40 Monate

SADE in 2 %

Unerwünschte Ereignisse (AE), wie Schmerzhaftigkeit, Läsionen und vorübergehende Schwäche der Zunge, sowie Unbehagen aufgrund der elektrischen Stimulation waren häufig, 469 Ereignisse traten in 126 PatientInnen in einem Beobachtungszeitraum von 40 Monaten auf.

469 AE in 126 Pts. nach 40 Mo

Stärke der Evidenz

Insgesamt ist die Stärke der Evidenz für die Effektivität und Sicherheit der Stimulation des Nervus hypoglossus im Vergleich zu keiner Behandlung als niedrig bis sehr niedrig einzuschätzen. Schwere unerwünschte produktbezogene Ereignisse (SADE) traten relativ selten auf. Langzeitdaten zu Wirksamkeit, Komplikationen und Compliance der PatientInnen fehlen, ebenso zu kardiovaskulären Erkrankungen und Mortalität als relevante Endpunkte bei OSA.

Stärke der Evidenz niedrig bis sehr niedrig

2.3 Empfehlung

Die zum Zeitpunkt des systematischen Reviews 2016 vorhandene Evidenz ließ keine Rückschlüsse zu, ob eine Behandlung der mittelschweren bis schweren OSA mittels Stimulation des Nervus hypoglossus wirksamer oder gleich sicher ist als die Vergleichsintervention „keine Behandlung“. Es wurde darauf hingewiesen, dass neue Studien möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben werden und daher eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2018 vorgeschlagen, da zu diesem Zeitpunkt Ergebnisse aus neuen RCTs vorliegen sollten. Die Aufnahme in den Leistungskatalog wurde vorerst nicht empfohlen.

Studienlage unzureichend um Wirksamkeit und Sicherheit abschließend zu beurteilen

Re-Evaluierung für 2018 empfohlen

3 Update 2019

3.1 Fragestellung

Ist die elektrische Stimulation des Nervus hypoglossus bei erwachsenen PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer obstruktiver Schlafapnoe, die mittels CPAP-Therapie nicht erfolgreich zu behandeln sind, im Vergleich zu keiner Intervention wirksamer und zumindest gleich sicher in Bezug auf den Schweregrad der OSA, Tagesmüdigkeit, Lebensqualität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse?

PIKO-Frage

3.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für relevante Studien zur Stimulation des N. hypoglossus bei obstruktiver Schlafapnoe sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für relevante Studien

Tabelle 3-1: Einschlusskriterien

Population	Adult patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea, [„Sleep Apnea, Obstructive“] Either not accepting or not adhering to CPAP therapy [„Continuous Positive Airway Pressure“] or have failed conservative treatment
Intervention	Hypoglossal cranial nerve stimulation (HNS) [„Electric Stimulation Therapy“]
Control	No stimulation treatment ³
Outcomes	
Efficacy	Severity of obstructive sleep apnea (Apnea-hypopnea index [AHI]; the number of apnea and hypopnea events per hour of sleep) Level of daytime sleepiness (e.g. Epworth Sleepiness Scale [ESS]) Quality of life
Safety	Serious adverse device effect (SADE) Serious adverse events (SAE) Adverse events (AE)
Study design	
Efficacy	Randomised controlled trials
Safety	Randomised controlled trials Prospective case-series [with at least 10 patients, length of follow-up at least 6 months] Registries with more than 100 patients

³ Although CPAP therapy is the first line therapy in moderate-to-severe obstructive sleep apnea, a control group of therapeutic CPAP users is impractical because only patients who could not use CPAP, or who declined to do so, are the target group of the intervention.

3.3 Literatursuche

Aktualisierungsrecherche in Datenbanken

Im November 2018 wurde eine Aktualisierungsrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt, um relevante Publikationen seit dem letzten Assessment aus dem Jahr 2016 zu identifizieren:

- ✧ NLM PubMed
- ✧ NHS CRD
- ✧ The Cochrane Library
- ✧ ClinicalTrials.gov

Überprüfung der Referenzlisten einer Metaanalyse und einer NICE Guidance auf weitere relevante Studien

Am 19. März 2019 wurde eine weitere Literatursuche in den Datenbanken PubMed und ClinicalTrials.gov durchgeführt. Zusätzlich wurden die Referenzlisten einer rezenten Metaanalyse [13] und einer NICE Guidance [14] auf weitere relevante Studien überprüft. Bei der Mehrfachpublikation von Ergebnissen einer Kohorte durch verschiedene StudienautorInnen oder bei der getrennten Publikation von Subgruppen einer Kohorte (z. B. der einzelnen Zentren) durch verschiedene StudienautorInnen wurde jeweils die aktuellste Publikation bzw. die Publikation der kompletten Kohorte für die Darstellung und Beurteilung der Ergebnisse verwendet.

4 Darstellung der Studienergebnisse

4.1 Eingeschlossene Studien

Die Aktualisierungsrecherche ergab folgende relevante, rezente Studien seit dem Assessment aus dem Jahr 2016: Es konnten keine weiteren abgeschlossenen und publizierten RCTs für die Beurteilung der Wirksamkeit identifiziert. Zu der bereits 2016 eingeschlossenen randomisierten kontrollierten STAR-Studie [10] wurden nun die 5-Jahres-Daten der Kohorte mit der Implantation eines Stimulators veröffentlicht [15]. Für die Beurteilung der Sicherheit konnten zusätzlich seit dem letzten Assessment 4 einarmige, prospektive Studien sowie eine Registerstudie gefunden werden [16-20]. Details zu den Ergebnisse der 6 neuen Studien sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

**keine RCTs,
5 einarmige prospektive
Studien und
1 Registerstudie**

Tabelle 4-1: Ergebnisse der durch das Update identifizierten Studien

Author, year	Friedman et al, 2016 [16]	Woodson et al, 2018 [15]	Steffen et al, 2018 [19]	Hofauer et al, 2019 [18]	Philip et al, 2018 [20]	Heiser et al, 2019 [17]
Study ID	NCT01796925	NCT01161420 (5-year outcomes of the STAR trial)	NCT02293746	NCT02293746 (multicenter subinvestigation of the German post-market study – Steffen et al. 2018)	N/A	NCT02907398
Country	USA, Germany, Belgium (7 centers)	USA, Germany, Netherlands	Germany (3 centers)	Germany (2 centers)	N/A	USA, Germany (14 centers)
Sponsor	ImThera Medical	Inspire Medical Systems, Inc.	Inspire Medical Systems, Inc.	Inspire Medical Systems, Inc.	N/A	N/A
Intervention/Product	Aura6000™ System	Inspire® UAS System	Inspire® UAS System	Inspire® UAS System	Inspire® UAS System	Inspire® UAS System
Comparator	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Study design	Open-label prospective multicenter single-arm cohort study	Multicenter prospective cohort study	Multicenter prospective single-arm study	Multicenter prospective single-arm study	Single-arm study	Multicenter observational registry (ADHERE)
Number of pts	46	126 ⁴	60	102	10	508
Inclusion/ exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> * adult * moderate to severe OSA * who did not tolerate positive airway pressure treatment * baseline AHI \geq 20 * BMI \leq 37 * excluded if 10% central sleep apnea, clinically enlarged tonsils, modified Mallampati IV, presence of nasal obstruction, syndromic craniofacial abnormalities, epiglottic obstruction, and evidence of positional OSA, other active implanted medical devices 	<ul style="list-style-type: none"> * adult * moderate to severe OSA * intolerance or inadequate adherence to CPAP therapy * BMI $<$ 32 * no neuromuscular disease, severe cardiopulmonary disorders, active psychiatric disease, comorbid nonrespiratory sleep disorders 	<ul style="list-style-type: none"> * moderate to severe OSA (baseline AHI 15 -65) * nonadherence to CPAP therapy * BMI $<$ 35 * excluded with a HST average AHI less than 15 or greater than 65 per hour or with central sleep apnea more than 25% of total apnea and hypopneas 	<ul style="list-style-type: none"> * moderate to severe OSA (baseline AHI 15 -65, central apnea index $<$ 25%) * nonadherence to CPAP therapy * BMI $<$ 35 * no anatomical abnormalities preventing the effective use of UAS 	<ul style="list-style-type: none"> * moderate to severe OSA (baseline AHI 25-65, central apnea index $<$ 25%) * noncompliant to CPAP therapy * Epworth Sleepiness Scale (ESS) score $>$ 10 * BMI \leq 35 * excluded if pronounced anatomical abnormalities 	<ul style="list-style-type: none"> * adult * moderate to severe OSA (baseline AHI 15-65) * intolerance to CPAP therapy
Age of patients, yrs \pm SD (range)	54.9 \pm 11.1 (35.3-73.4)	54.4 \pm 10.3	56.8 \pm 9.1 (37-75)	56.7 \pm 11.3	52.0 \pm 9.4	59.4 \pm 11.2

⁴ Of the 126 patients who underwent implantation, 97 (78%) completed the 5-year follow-up visit and 71 (56.3%) participants voluntarily completed a 60-month PSG study

Author, year	Friedman et al, 2016 [16]	Woodson et al, 2018 [15]	Steffen et al, 2018 [19]	Hofauer et al, 2019 [18]	Philip et al, 2018 [20]	Heiser et al, 2019 [17]
BMI, mean ± SD (range)	30.8 ± 3.7 (20.2-36.9)	28.6 ± 2.5	28.8 ± 3.6 (21.4-36.6)	29.4 ± 4.3	28.8 ± 3.3	29.3 ± 3.9
Male sex, n (%)	43 (93)	N/A (predominantly male)	58 (97)	N/A	10 (100)	399 (79)
Follow-up (months)	6	60	12	2, 3, 6, 12, 24, 36 ⁵	6	final visit: 386 ± 136 days after implant
Loss to follow-up, n (%)	3 (7)	29 (23)	4 (6.7)	44 (43.1) at 12 months	N/A	N/A (results not for all patients available; AEs for n=313 at post-titration and n=217 at final visit)
primary endpoint	changes in AHI and ODI from baseline to 6 months postimplant using an overnight in-laboratory PSG	changes in AHI, ODI, FOSQ, ESS	changes in AHI, ODI, FOSQ, ESS	changes in AHI, ODI and ESS, self-reported adherence	daytime alertness as measured by the Maintenance of Wake- fulness Test (MWT)	changes in AHI and ESS
Outcomes						
EFFICACY						
Severity of obstructive sleep apnea						
Therapy responders (defined as ≥ 50% reduction in AHI and AHI < 20), n (%)	15 (34.9)	N/A (63)	40 (68)	N/A (75)	N/A	N/A (81)
AHI, mean ± SD	at baseline: 34.9 ± 22.5 at 6 months: 25.4 ± 23.1 change from baseline: -9.5 ± 20.6, p=0.004	at baseline (n=126): 32.0 ± 11.8 at 60 months (n=71): 12.4 ± 16.3	at baseline: 31.2 ± 13.2 at 6 months: 12.0 ± 9.8, p<0.05 at 12 months: 13.8 ± 14.8, p<0.05	at baseline: 32.8 ± 13.9 at last follow-up: 12.6 ± 13.4 p<0.001	at baseline: 46.7 ± 12.2 at 6 months: 14.5 ± 8.9 p<0.001	at baseline: 36.3 ± 15.7 at final visit: 10.3 ± 11.5 p<0.0001 change from baseline: -24.3 ± 17.3

⁵ at 36 months, only 1 patient was left for analysis

Author, year	Friedman et al, 2016 [16]	Woodson et al, 2018 [15]	Steffen et al, 2018 [19]	Hofauer et al, 2019 [18]	Philip et al, 2018 [20]	Heiser et al, 2019 [17]
ODI, mean ± SD	at baseline: 32.4 ± 22.3 at 6 months: 23.6 ± 22.3 change from baseline: -8.8 ± 20.0, p=0.006	at baseline (n=126): 28.9 ± 18.2 at 60 months (n=71): 9.9 ± 14.5	at baseline: 27.6 ± 16.4 at 6 months: 13.5 ± 10.7, p<0.05 at 12 months: 13.7 ± 14.9, p<0.05	at baseline: 27.6 ± 17.6 at last follow-up: 12.0 ± 14.0 p<0.001	at baseline: 38.1 ± 21.2 at 6 months: 10.5 ± 9.9 p<0.004	N/A
Level of daytime sleepiness						
ESS, mean ± SD	at baseline: 12.0 ± 4.8 at 6 months: 8.3 ± 4.4 change from baseline: -3.8 ± 4.7, p<0.001	at baseline (n=126): 11.6 ± 5.0 at 60 months (n=92): 6.9 ± 4.7	at baseline: 12.8 ± 5.3 at 6 months: 7.0 ± 4.5, p<0.05 at 12 months: 6.5 ± 4.5, p<0.05	at baseline: 12.9 ± 4.6 at last follow-up: 7.0 ± 4.6	at baseline: 15.9 ± 3.5 at 6 months: 10.0 ± 6.1 p<0.01	at baseline: 11.8 ± 5.5 at final visit: 6.7 ± 4.7 p<0.0001
Quality of life						
FOSQ, mean ± SD	N/A	at baseline (n=126): 14.3 ± 3.2 at 60 months (n=92): 18.0 ± 2.2	at baseline: 13.7 ± 3.6 at 6 months: 17.5 ± 2.8, p<0.05 at 12 months: 17.5 ± 3, p<0.05	N/A	N/A	N/A
SAQLI, mean ± SD	at baseline: 4.3 ± 1.0 at 6 months: 4.7 ± 1.2 change from baseline: 0.4 ± 1.1, p=0.019	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
SAFETY						
Serious adverse device effect (SADE), n (%)	short-term: 5 (10.9) related to the device or procedure (2 required revision or replacement) long-term: 3 (6.5) related to the device or procedure (1 required replacement)	9 (6) requiring surgical repositioning or replacement of the implant	device removal: 1 (1.6)	N/A	no complications (e.g., infection or device displacement) were reported	1 explantation of device at final visit; 11 (2%) device-related adverse events after implantation
Death	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Author, year	Friedman et al, 2016 [16]	Woodson et al, 2018 [15]	Steffen et al, 2018 [19]	Hofauer et al, 2019 [18]	Philip et al, 2018 [20]	Heiser et al, 2019 [17]
Serious adverse events (SAE), n (%)	Serious AEs, No. of events (No. of participants,% of population): short-term (within 30 days): 6 (6, 13.0%) long-term (at 6 months): 6 (5, 10.9%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Adverse events (AE), n (%)	Nonserious AEs, No. of events (No. of participants, % of patients): short-term: 24 (17, 37.0%) long-term: 31 (20, 43.5%)	Nonserious AEs, total No. of events: Procedure-related: 177 events (mainly 0-12 months post-implantation; 1 event occurred after 48 months) Device-related: 335 events (19 events occurred after 48 months post-implantation)	N/A	Impaired movement: ✱ of the tongue: 12 (11.8) ✱ of the neck: 4 (3.9) ✱ of the chest: 6 (5.9)	no complications (e.g., infection or device displacement) were reported	Post-operative AEs, No. of events (No. of patients, % of patients): Post-titration (137±77 days after implantaion): 87 (72/313, 23%) Final visit: 61 (50/217, 23%)

Abbreviations: OSA: obstructive sleep apnea, AHI: apnea-hypopnea-index, ODI: oxygen desaturation index, FOSQ: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire, SAQLI: Sleep Apnea Quality of Life Index, ADHERE: Adherence and Outcome of Upper Airway Stimulation for OSA: International Registry, PSG: polysomnography, N/A: not available, BMI: body mass index; ESS: Epworth Sleepiness Scale

4.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Friedman et al., 2016 [16]

multizentrische,
einarmige Studie in
7 Zentren (USA, Europa)

Aura6000 Stimulations-
system bei 46 P.
implantiert

35 % Therapieresponder,
Verbesserungen bei
AHI, ODI, ESS nach
6 Monaten

67 AEs bei
36 PatientInnen, davon
12 schwerwiegend

Bei der Arbeit von Friedman et al. von 2016 [16] handelt es sich um eine **multizentrische, einarmige Studie** in 7 Zentren in der USA und in Europa. Es wurden 46 PatientInnen mit moderater bis schwerer obstruktiver Schlafapnoe mit fehlender Akzeptanz oder Scheitern einer CPAP-Therapie, bei denen das Aura6000 Stimulationssystem implantiert wurde, eingeschlossen und 6 Monate beobachtet.

Die Endpunkte AHI, ODI und ESS wurden berücksichtigt. Für die Beurteilung der Lebensqualität wurde der Sleep Apnea Quality of Life Index (SAQLI) verwendet. Unerwünschte Ereignisse wurden ebenfalls berichtet.

35 % der StudienteilnehmerInnen wurden als Therapieresponder klassifiziert (Reduktion des AHI um mind. 50 % auf <20). Die Endpunkte AHI, ODI, ESS zeigten statistisch signifikante Verbesserung zwischen Ausgangswerten und 6-Monats-Follow-up. Bei der Lebensqualität (SAQLI) wurden jedoch nur kleine Veränderungen beobachtet.

Es wurden insgesamt 67 unerwünschte Ereignisse bei 36 StudienteilnehmerInnen beobachtet. Der Großteil der AEs trat in Zusammenhang mit der Implantation auf und konnte ohne Folgeerscheinungen gelöst werden. Ein Implantat musste ausgetauscht werden. 12 der 67 AEs wurden als schwerwiegend klassifiziert (z. B. Hämatom, schwere Schmerzen, Parästhesie, Implantatmigration), wobei jeweils 6 kurzfristig (innerhalb von 30 Tagen nach der Implantation) und langfristig (30 Tagen nach Implantation bis Follow-up von 6 Monaten) auftraten.

Die Hauptlimitationen der Studie sind die fehlende Kontrollgruppe und die niedrige Ansprechrate von nur 35 %.

Woodson et al., 2018 [15]

5-Jahres-Daten
der STAR-Studie

von ursprünglich
126 PatientInnen wurden
97 beim Follow-up nach
5 J. untersucht

Bei der Arbeit von Woodson et al. aus dem Jahr 2018 [15] handelt es sich um die Veröffentlichung der **5-Jahres-Daten der STAR-Studie**. Von ursprünglich 126 ProbandInnen, denen ein Stimulator (Inspire® UAS System) implantiert wurde, konnten 97 beim 5-Jahres-Follow-Up untersucht werden. Von diesen waren 71 ProbandInnen bereit, eine weitere Polysomnographie (PSG) durchführen zu lassen.

In die STAR-Studie wurden PatientInnen mit mittelschwer bis schwerer OSA und Intoleranz bzw. inadäquater Compliance für die CPAP-Therapie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren ein BMI >32, neuromuskuläre Erkrankungen, schwere kardiopulmonale Erkrankungen, aktuelle psychiatrische Erkrankung und komorbide nichtrespiratorische Schlafstörungen.

Die folgenden Endpunkte wurden nach 60 Monaten ausgewertet: Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), Oxygen Desaturation Index (ODI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ).

75 % Therapieresponder

75 % (n=53) jener 71 PatientInnen, die ein PSG beim 5-Jahres-Follow-up durchführen ließen, wurden als Therapieresponder klassifiziert (Reduktion des AHI um mind. 50 % auf <20).

Die Ergebnisse bei der Auswertung der Surrogatparameter und der subjektiven Testungen bleiben mit den Ergebnissen nach Therapiebeginn der STAR-Studie konsistent. Es konnte keine weitere Verbesserung der bereits nach 12 und 36 Monaten erhaltenen Ergebnisse (AHI, ODI, FOSQ und ESS) bei den 5-Jahres Daten festgestellt werden, allerdings standen nur mehr 71 (56 %) bzw. 92 (73 %) für diese Analyse zur Verfügung.

Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse berichtet die Studie von 8 PatientInnen (6 % von 126), bei denen im Laufe der 5 Jahre insgesamt 9 schwerwiegende produktbezogene unerwünschte Ereignisse auftraten, die eine chirurgische Repositionierung oder Austausch des Implantats erforderlich machten.

Die Stärke dieser Studie ist das lange Follow Up von 5 Jahren, als Limitation muss aber die fehlende Vergleichsgruppe angesehen werden.

Steffen et al., 2018 [19]

Bei der Arbeit von Steffen et al. von 2018 [19] handelt es sich um eine **prospektive einarmige Studie** mit 60 PatientInnen aus 3 deutschen Zentren (Universitätsklinikum Lübeck, Mannheim und München [Rechts d. Isar]), die konsekutiv eingeschlossen wurden. Es wurde das Inspire® UAS System implantiert.

Es wurden PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer OSA (AHI 15-65), Intoleranz der CPAP Therapie und BMI unter 35 eingeschlossen. Ein konzentrischer Kollaps des Gaumens im induzierten Schlaf war ein Ausschlusskriterium. Die PatientInnen waren durchschnittlich 57 Jahre alt und zu 97 % männlich. 56 von 60 PatientInnen (93 %) wurden über 12 Monate nachbeobachtet.

Die Endpunkte AHI, ODI, ESS und FOSQ wurden erhoben und ausgewertet.

73 % der PatientInnen wurden als Therapieresponder klassifiziert (Reduktion des AHI um mind. 50 % auf <20), wobei kein Unterschied in den Baseline Charakteristika zwischen Responder und Non-Responder festgestellt wurde. Bei den erhobenen Endpunkten (AHI, ODI, ESS, FOSQ) kam es zu einer statistisch signifikanten Verbesserung nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert. Im Laufe der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit kam es bei 1 PatientIn zu einem signifikanten unerwünschten Ereignis, das zu einer Entfernung des Implantats führte. Weitere Sicherheitsendpunkte wurden nicht berichtet.

Als Limitation der Studie ist die fehlende Kontrollgruppe zu sehen.

Hofauer et al., 2019 [18]

Auch bei der Arbeit von Hofauer et al. von 2018 [5] handelt es sich um eine **prospektive einarmige Studie** mit 102 Probanden aus 2 Zentren (Universitätsklinikum Lübeck und München (Rechts d. Isar)). Die PatientInnen wurden über einen Zeitraum von 2014 bis 2016 konsekutiv eingeschlossen. Es ist wahrscheinlich, dass die PatientInnen, die in dieser Studie untersucht wurden, teilweise identisch mit den Patienten von Steffen et al. [19] sind, da es sich um eine ergänzende Analyse der Population dieser deutschen Post-Marketing Studie handelt.

Ergebnisse bleiben konsistent mit den Ergebnissen nach Therapiebeginn der STAR-Studie

bei 6 % schwerwiegende produktbezogene unerwünschte Ereignisse

prospektive, einarmige Studie: 60 PatientInnen aus 3 deutschen Zentren

Nachbeobachtungszeit 12 Monate

73 % Therapieresponder, erhobene Endpunkte zeigen Verbesserung im Vergleich zu Ausgangswert

SAE bei 1 PatientIn

prospektive einarmige Studie

102 PatientInnen aus 2 deutschen Zentren

	<p>Die Einschlusskriterien für PatientInnen umfassten AHI von 15-65, weniger als 25 % zentrale Apnoen, nicht in der Lage oder willens CPAP zu nutzen. PatientInnen mit einem BMI > 35 oder anatomischen Besonderheiten, die einen Erfolg der HGNS-Therapie verhindern könnten, wurden ausgeschlossen. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 57 Jahre.</p> <p>Es wurden die Endpunkte AHI, ODI, ESS erhoben.</p>
<p>75 % Therapieresponder, Verbesserungen bei AHI und ODI</p> <p>Nachbeobachtungszeit unklar</p>	<p>Die Studie berichtet eine Therapieresponderrate von 75 % sowie statistisch signifikante Verbesserungen des AHI und ODI. Die Ergebnisse sind jedoch zu relativieren, da die Nachbeobachtungszeit nicht klar ist. Dargestellt sind jeweils die Daten beim letzten Follow-up. Follow-up Untersuchungen wurden nach 2, 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten durchgeführt. Bereits nach 12 Monaten nahmen jedoch nur noch 58 Patienten (57 %) an der Studie teil, nach 36 Monaten verblieb nur noch 1 Patient.</p>
<p>SAE (eingeschränkte Beweglichkeit) bei 22 PatientInnen</p>	<p>Bezüglich der unerwünschten Nebenwirkungen berichteten 12 PatientInnen von einer eingeschränkten Bewegungsfähigkeit der Zunge, die meist wenige Minuten anhielt. Zu einer eingeschränkten Beweglichkeit des Nackens bzw. des Brustkorbs kam es bei 4 bzw. 6 PatientInnen.</p> <p>Als Limitationen der Studie sind v. a. die unklare Information zur Nachbeobachtungszeit der präsentierten Ergebnisse als auch die fehlende Kontrollgruppe zu nennen.</p>
<p>Philip et al., 2018 [20]</p>	
<p>einarmige Studie mit 10 Patienten</p> <p>Nachbeobachtungszeit 6 Monate</p>	<p>Bei der Studie von Philip et al. von 2018 [20] handelt es sich um eine einarmige Studie mit 10 männlichen Patienten, die bis 6 Monate nach der Implantation des Inspire Systems beobachtet wurden.</p> <p>PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer OSA (AHI von 25-65, weniger als 25 % zentrale Apnoen) und fehlender Compliance bei der CPAP Therapie wurden eingeschlossen. Die ausschließlich männlichen Patienten hatten ein durchschnittliches Alter von 52 Jahren.</p> <p>Es wurden die Endpunkte AHI, ODI und ESS erhoben.</p>
<p>keine Sicherheitsendpunkte berichtet</p>	<p>Die Verbesserungen von AHI, ODI und ESS waren nach 6 Monaten statistisch signifikant im Vergleich zu den Ausgangswerten. Es wurden keine Sicherheitsendpunkte berichtet.</p> <p>Als Limitationen der Studie sind die kurze Nachbeobachtungszeit, die kleine Fallzahl als auch die fehlende Kontrollgruppe zu nennen.</p>
<p>Heiser et al., 2019 [17]</p>	
<p>Auswertung des multizentrischen ADHERE-Registers</p> <p>508 PatientInnen von 14 Zentren aus Europa und USA</p>	<p>Bei der Arbeit von Heiser et al. [17] handelt es sich um eine Auswertung des sogenannten multizentrischen ADHERE-Registers. Ausgewertet wurden die Daten von 508 mit HGNS-System (Inspire System) versorgten PatientInnen von 14 Zentren aus Europa und den USA im Zeitraum Oktober 2016 bis Januar 2018.</p> <p>Das PatientInnenkollektiv besteht aus Personen (durchschnittliches Alter: 59 Jahre, zu 79 % männlich) mit einem mittelschweren bis schweren OSAS und Intoleranz für ein CPAP-System, d. h. sie waren nicht in der Lage oder willens CPAP zu nutzen. Ein HGNS-System des Herstellers Inspire musste bereits implantiert sein. Es durften keine anatomischen Besonderheiten vorliegen, die die Wirksamkeit des HGNS-Systems gefährden (wie konzentri-</p>

scher Kollaps). Die Testungen nach Titration erfolgten 137 ± 77 Tage nach Implantation und die Testungen bei der letztverfügbaren Kontrolle erfolgten 386 ± 136 Tagen nach Implantation.

Es wurden die Endpunkte AHI und ESS erhoben sowie die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse berichtet.

Insgesamt ergeben sich in Bezug auf AHI und ESS vergleichbare Ergebnisse wie in der STAR-Studie. Die Ergebnisse zeigen im Vorher-Nachher-Vergleich insgesamt eine statistisch signifikante Verbesserung der Surrogatparameter und der subjektiven Testungen bei PatientInnen mit mittelschwerem bis schwerem OSA ohne konzentrischen Kollaps und fehlender CPAP-Toleranz.

Es traten im zeitlichen Zusammenhang mit der Implantation des HGNS-System bei 11 von 508 PatientInnen (2 %) unerwünschte Ereignisse auf: 2 intraoperative Blutungen, 2 Fälle mit Serom, 1 Fall mit submandibulärer Schwellung, 2 Fälle mit vorübergehender Zungenschwäche und 3 Fälle mit vorübergehender Dysarthrie sowie in einem Fall ein dislozierter Stimulator, der repositioniert werden musste. Bei der Post-Titration berichteten 72 PatientInnen 87 Nebenwirkungen (23 %, n=313) und beim letzten Besuch berichteten 50 PatientInnen insgesamt 61 Nebenwirkungen (23 %, n=217). Weiters wurden 9 schwere Ereignisse, die zu einer Krankenhausbehandlung führten, darunter 1 Revision wegen fehlender Zungenprotrusion unter Therapie, 2 PatientInnen mit einem Zungenreiben, 2 PatientInnen mit Beschwerden an der Operationsnarbe bzw. an der Stimulationselektrode, 3 PatientInnen mit Schlafstörungen, stärkeren Missempfindungen durch die elektrische Stimulation und 1 PatientIn mit beidseitiger Lungenembolie, die nicht auf das HGNS-System zurückgeführt wurde, berichtet. Darüber hinaus wurden 140 leichtgradigere unerwünschte Ereignisse berichtet.

Eine Stärke dieser Registerauswertung ist die große Fallzahl, wobei für die Analyse der Nebenwirkungen bei der Post-Titration bzw. beim letzten Besuch von den 508 nur 313 bzw. 217 PatientInnen ausgewertet wurden. Als Limitation ist das Studiendesign mit hohem Verzerrungspotential zu sehen.

in Bezug auf AHI und ESS vergleichbare Ergebnisse wie in der STAR-Studie

bei 2 % AEs im Zusammenhang mit der Implantation

geringgradige Nebenwirkungen bei 23 % der PatientInnen

9 SAEs, die zu Krankenhausbehandlung führten

4.3 Wirksamkeit

Für die Beurteilung der Wirksamkeit konnten seit dem Assessment 2016 keine neuen, abgeschlossenen und publizierten RCTs identifiziert werden. Die zusätzliche Evidenz beruht auf 5 einarmige Kohortenstudien und eine Registeranalyse, welche durch die fehlenden Vergleichsgruppen und das designbedingte hohe Verzerrungspotential nicht für eine valide Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen werden können.

keine neuen RCTs zur Bewertung der Wirksamkeit verfügbar

4.4 Sicherheit

6 neue unkontrollierten Studien zur Bewertung der Sicherheit

Für die Beurteilung der Sicherheit liegen ebenfalls seit dem Assessment 2016 keine neuen, abgeschlossenen und publizierten RCTs vor. Es wurden jedoch die 5 einarmigen Kohortenstudien und die Registeranalyse für die Beurteilung der Sicherheit herangezogen.

Nachbeobachtungszeit 6 Monate bis 5 Jahre

Die Nachbeobachtungszeit in den neu eingeschlossenen Studien betrug zwischen 6 Monaten und 5 Jahren.

SADE bei 6 % nach 5-Jahres-Follow-up; bei 2 % in Registerstudie keine Todesfälle

Schwere unerwünschte produktbezogene Ereignisse (SADE), die eine chirurgische Repositionierung oder Austausch des Neurostimulators erforderten, traten bei 6 % der PatientInnen in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren auf [15]. Die Registerstudie [17] (n=508) berichtet von einer Rate von 2 % unerwünschter Ereignisse, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Implantation aufgetreten sind, sowie einer Rate von 1,8 % schwerer unerwünschter Ereignisse, die zu einer Krankenhausbehandlung führten. Todesfälle wurden in den Studien keine berichtet. In einer Studie mit kleinerer Fallzahl [16] (n=46) traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 11 % kurzfristig (innerhalb von 30 Tagen) bzw. bei 13 % langfristig (bis 6 Monate) auf.

SAE bei 11-13 % in Studie mit kleinerer Fallzahl

Unerwünschte Ereignisse (AE), wie Schmerzhaftigkeit, Läsionen und vorübergehende eingeschränkte Beweglichkeit der Zunge, sowie Unbehagen aufgrund der elektrischen Stimulation waren häufig und traten bei 4-43 % der PatientInnen in einem Beobachtungszeitraum zwischen 6 und 13 Monaten auf. Die 5-Jahres-Auswertung der STAR-Studie berichtet von 177 geringgradigen AEs in Zusammenhang mit der Implantation und 335 geringgradigen produktbezogenen AEs bei 126 PatientInnen [15].

geringgradige AEs häufig

5 Diskussion

Ziel des Updates war es die Wirksamkeit und Sicherheit der Stimulation des Nervus hypoglossus bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren obstruktiven Schlafapnoe im Vergleich zu keiner Intervention anhand neuer verfügbarer Evidenz zu beurteilen.

Es wurden 6 neue Studien identifiziert, wobei es sich um unkontrollierte Beobachtungsstudien handelt. In einer Studie wurde das Aura6000 System und in den anderen 5 Studien das Inspire System implantiert.

Für die Bewertung der Wirksamkeit konnten keine RCTs seit dem Assessment 2016 identifiziert werden, sodass die Wirksamkeit nicht abschließend beurteilt werden kann. Obwohl in den Studien für die Endpunkte AHI, ODI, ESS und Quality of Life jeweils eine signifikante Verbesserung für die PatientInnen mit Implantation eines HGNS nach 6 bzw. 12 Monaten im Vergleich zu Baseline gefunden wurde (diese Effekte blieben bei den Studien mit längerem Follow Up bestehen, weitere Verbesserungen wurden nicht beobachtet), müssen diese Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden. Zum einen fehlt in diesen Studien eine Kontrollgruppe und durch das gewählte Studiendesign ist mit einem hohen Verzerrungspotential zu rechnen, zum anderen variiert der Anteil der als Responder eingestuften PatientInnen (Reduktion des AHI um mind. 50 % auf <20) erheblich zwischen den Studien und reicht von 35 % bis 80 %.

Für die Bewertung der Sicherheit konnten seit dem Assessment 2016 fünf unkontrollierte Beobachtungsstudien und eine Registeranalyse herangezogen werden. Schwere unerwünschte produktbezogene Ereignisse (SADE), die eine chirurgische Repositionierung oder Austausch des Neurostimulators erforderten, traten bei 2-6 % der PatientInnen auf. Todesfälle wurden in den Studien keine berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nur in einer Studie berichtet und traten bei 11 % bzw. 13 % auf. Unerwünschte Ereignisse (AE), wie Schmerzhaftigkeit, Läsionen und vorübergehende eingeschränkte Beweglichkeit der Zunge, sowie Unbehagen aufgrund der elektrischen Stimulation wurden häufig berichtet.

Auf Basis der neu identifizierten Studien, ist die Stärke der Evidenz für die Effektivität und Sicherheit der Stimulation des Nervus hypoglossus im Vergleich zu keiner Behandlung insgesamt als sehr niedrig einzuschätzen.

Eine zusätzlich identifizierte rezente Übersichtsarbeit von Kompelli et al. [13] hat 16 Studien mit 381 PatientInnen zu Wirksamkeit und Sicherheit der Implantation eines HGNS analysiert und von 12 Studien eine Metaanalyse durchgeführt, wobei es sich bei den eingeschlossenen Studien um Fallserien und keine RCTs handelt. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Verbesserung von AHI, ODI und FOSQ, wobei auch erwähnt wird, dass nur bestimmte Gruppen davon profitieren (z. B. PatientInnen mit BMI < 35, AHI zwischen 20 und 50 und einem nicht-konzentrischen Kollaps der retroap-latalen Atemwege). Bezüglich Sicherheit werden v. a. die Nebenwirkungen Schmerzen, Zungenabrieb und Gerätestörung genannt. Bezüglich Migration des Implantats und weiterer Sicherheitsaspekte werden weitere Studien gefordert, ebenso wie zusätzliche Vergleichsstudien für die Beurteilung der Wirksamkeit notwendig sind.

Ziel: neue Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit beurteilen

6 unkontrollierte Beobachtungsstudien

keine neuen RCTs, zur Bewertung der Wirksamkeit

5 unkontrollierte Beobachtungsstudien und eine Registeranalyse zur Bewertung der Sicherheit

Stärke der Evidenz sehr niedrig

rezente Metaanalyse: vergleichbare Ergebnisse

NICE Bericht: limitierte Evidenz verfügbar, Verwendung nur unter klinischer Überwachung, nach Genehmigung oder in Studien

Im NICE Bericht zur Hypoglossusnerv-Stimulation bei mittelschwerer bis schwerer obstruktiver Schlafapnoe aus dem Jahre 2017 [14] wurde nach Abschluss der Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit folgende Empfehlung gegeben: „Current evidence on the safety and efficacy of hypoglossal nerve stimulation for moderate to severe obstructive sleep apnoea is limited in quantity and quality. Therefore, this procedure should only be used with special arrangements for clinical governance, consent and audit or research.“

deutsche S3 Leitlinie: Empfehlungsgrad B für Verwendung bei bestimmten Patientengruppen

In der deutschen S3 Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) von 2017 wird folgendes empfohlen: „Neurostimulationsverfahren des N. hypoglossus können bei fehlenden anatomischen Auffälligkeiten und mittel- bis schwergradiger OSA eingesetzt werden, wenn die Positivdrucktherapie unter oben genannten Bedingungen nicht angewendet werden kann. Sie sollte nur bei Patienten mit CPAP-Unverträglichkeit bzw. -ineffektivität mit einem AHI 15–50/h und einer Adipositas Schweregrad \leq I zum Einsatz kommen, wenn keine konzentrische Obstruktion in der Schlafendoskopie dokumentiert wurde (Empfehlungsgrad B)“.

derzeit laufende Studien: 2 RCTs, 1 kontrollierte nicht-randomisierte Studie, 6 einarmige Studien

Im Studienregister ClinicalTrials.gov wurde nach registrierten laufenden Studien gesucht, eine Übersicht ist im Anhang aufgelistet. Es wurde die bereits zuletzt identifizierte randomisiert kontrollierte Studie (NCT02263859) mit neuem geplanten Studienende für Juni 2019, eine randomisiert kontrollierte Studie (NCT03359096) mit geplantem Studienende für Juni 2020⁶ sowie eine nicht randomisierte kontrollierte Studie, deren Fertigstellung für Dezember 2018 geplant war, und 6 prospektive einarmige Studien gefunden (eine weitere Studie (Firma Nyxoah S.A.) mit 15 PatientInnen wurde 2016 aus nicht bekannten Gründen abgebrochen – NCT02312479):

- ✧ **NCT02263859:** RCT, 141 PatientInnen, Implantation des Aura600TM Systems (ImThera Medical, Inc.), *Interventionsgruppe:* Aktivierung nach 1 Monat, *Kontrollgruppe:* Aktivierung nach 4 Monaten; geplante Fertigstellung Juni 2019
 - ✧ *primäre Endpunkte:* Veränderung von AHI und ODI nach 4 Monaten; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- ✧ **NCT03359096:** RCT mit Crossover-Design, 80 PatientInnen, Implantation des HGNS Systems, *Interventionsgruppe:* Aktivierung nach 1 Monat, *Kontrollgruppe:* subtherapeutische Scheinbehandlung; geplante Fertigstellung Juni 2020
 - ✧ *primärer Endpunkt:* Veränderung des mittleren 24-Stunden systolischen Blutdrucks
- ✧ **NCT03756805:** nicht-randomisierte kontrollierte Studie, 300 PatientInnen, *Interventionsgruppe:* Implantation des Inspire® UAS Systems, *Kontrollgruppe:* CPAP Therapie; geplante Fertigstellung Dezember 2018
 - ✧ *Primäre Endpunkte:* Veränderung von AHI und ODI nach 12 Monaten
- ✧ **NCT02413970:** unkontrollierte Beobachtungsstudie, 127 PatientInnen, Inspire® UAS System; geplante Fertigstellung September 2021
- ✧ **NCT03844295:** unkontrollierte Beobachtungsstudie, 6 PatientInnen, Inspire® UAS System; geplante Fertigstellung März 2020

⁶ der Fokus dieser Studie sind jedoch kardiovaskuläre Endpunkte, z. B. Blutdruck

- ❖ **NCT02907398:** Registerstudie, 2.500 PatientInnen, Inspire®
UAS System; geplante Fertigstellung September 2020
- ❖ **NCT03048604:** unkontrollierte Beobachtungsstudie, 27 PatientInnen,
Nyxoah Genio™; fertiggestellt September 2018,
Publikation der Ergebnisse im Laufe des Jahres 2019
- ❖ **NCT03763682:** unkontrollierte Beobachtungsstudie, 40 PatientInnen,
Nyxoah Genio™, geplante Fertigstellung Januar 2020
- ❖ **NCT03868618:** unkontrollierte Beobachtungsstudie, 120 PatientInnen,
Nyxoah Genio™, geplante Fertigstellung Juni 2022

6 Empfehlung

In Tabelle 6-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 6-1: Schema für Empfehlungen zur Implantation eines Systems zur Stimulation des Nervus Hypoglossus bei obstruktiver Schlafapnoe auf Basis der Evidenzlage

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen.
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen.
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> nicht empfohlen.
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen.

Begründung:

Die gegenwärtige Studienlage lässt weiterhin keine validen Rückschlüsse zu, ob eine Behandlung der mittelschweren bis schweren OSA mittels Stimulation des Nervus hypoglossus wirksamer oder gleich sicher ist wie die Vergleichsintervention „keine Behandlung“. Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit nicht empfohlen.

Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben. Eine neuerliche Evaluierung wird für das Jahr 2021 vorgeschlagen, wenn davon ausgegangen werden kann, dass Ergebnisse von neuen prospektiven kontrollierten Studien vorliegen werden.

Studienlage weiterhin unzureichend um Wirksamkeit und Sicherheit abschließend zu beurteilen

Re-Evaluierung für 2021 empfohlen

7 Referenzen

- [1] S3-Leitlinie. Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung. Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“. AWMF-Register Nr. 063/001. Stand: 23.12.2016, gültig bis 22.12.2019. [cited 22.3.2019]; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/o63-001_S3_SBAS_2017-o8_2.pdf.
- [2] Smith-Campbell B. Access to health care: Effects of public funding on the uninsured. *J Nurs Scholarsh.* 2000;32(3):295-300.
- [3] Eisele DW, Smith PL, Alam DS, Schwartz AR. Direct hypoglossal nerve stimulation in obstructive sleep apnea. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery.* 1997;123(1):57-61. Epub 1997/01/01.
- [4] Goding GS, Jr., Eisele DW, Testerman R, Smith PL, Roertgen K, Schwartz AR. Relief of upper airway obstruction with hypoglossal nerve stimulation in the canine. *The Laryngoscope.* 1998;108(2):162-9. Epub 1998/02/24.
- [5] Schwartz AR, Bennett ML, Smith PL, De Backer W, Hedner J, Boudewyns A, Van de Heyning P, Ejjnell H, Hochban W, Knaack L, Podszus T, Penzel T, Peter JH, Goding GS, Erickson DJ, Testerman R, Ottenhoff F, Eisele DW. Therapeutic electrical stimulation of the hypoglossal nerve in obstructive sleep apnea. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery.* 2001;127(10):1216-23. Epub 2001/11/01.
- [6] Steier J, Seymour J, Rafferty GF, Jolley CJ, Solomon E, Luo Y, Man WDC, Polkey MI, Moxham J. Continuous transcutaneous submental electrical stimulation in obstructive sleep apnea: A feasibility study. *Chest.* 2011;140(4):998-1007.
- [7] Randerath WJ, Galetke W, Domanski U, Weitkunat R, Ruhle KH. Tongue-muscle training by intraoral electrical neurostimulation in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2004;27(2):254-9.
- [8] Smith PL, Eisele DW, Podszus T, Penzel T, Grote L, Peter JH, Schwartz AR. Electrical stimulation of upper airway musculature. *Sleep.* 1996;19(10 SUPPL.):S284-S7.
- [9] Schiller-Frühwirth I, Kisser A. Upper Airway Stimulation for Moderate-to-Severe Sleep Apnea. Decision Support Document No. 100. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, 2016.
- [10] Woodson BT, Gillespie MB, Lin HS, Baskin JZ, Padhya TA, Soose RJ, De Vries N. Randomized treatment withdrawal of hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery (United States).* 2014;151(1):P134-P5.
- [11] Strollo PJ, Jr., Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, Hanson RD, Padhya TA, Steward DL, Gillespie MB, Woodson BT, Van de Heyning PH, Goetting MG, Vanderveken OM, Feldman N, Knaack L, Strohl KP, Group ST. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014;370(2):139-49.
- [12] Smart K, O'Donoghue F, Worsnop C, Collins A, Barnes M. Short term outcomes for obstructive sleep apnoea patients treated with hypoglossal nerve stimulation. *Sleep and Biological Rhythms.* 2013;11((Smart K.; O'donoghue F.; Worsnop C.; Collins A.; Barnes M.) Institute of Breathing and Sleep, Melbourne, Australia):68-9.
- [13] 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 Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2019;5:41-8.
- [14] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypoglossal nerve stimulation for moderate to severe obstructive sleep apnoea. *Interventional procedures guidance [IPG598].* 2017 [cited 22/03/2019]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg598>.
- [15] Woodson BT, Strohl K, Soose R, Gillespie MB, Maurer JT, De Vries N, Padhya TA, Badr MS, Lin HS, Vanderveken OM, Mickelson S, Strollo PJ. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: 5-Year Outcomes. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery.* 2018;159(1):194-202.

- [16] Friedman M, Jacobowitz O, Hwang MS, Bergler W, Fietze I, Rombaux P, Mwenge GB, Yalamanchali S, Campana J, Maurer JT. Targeted Hypoglossal Nerve Stimulation for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Six-Month Results. *The Laryngoscope*. 2016;126:2618-23.
- [17] Heiser C, Steffen A, Boon M, Hofauer B, Doghramji K, Maurer JT, Sommer JU, Soose R, Strollo PJ, Schwab R, Thaler E, Withrow K, Kominsky A, Larsen C, Kezirian EJ, Hsia J, Chia S, Harwick J, Strohl K, Mehra R, on behalf of the ADHERE registry investigators. Post-approval upper airway stimulation predictors of treatment effectiveness in the ADHERE registry. *Eur Resp J*. 2019;53:1801405.
- [18] Hofauer B, Steffen A, Knopf A, Hasselbacher K, Heiser C. Patient experience with upper airway stimulation in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*. 2019;23:235-41.
- [19] 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. *The Laryngoscope*. 2018;128:509-15.
- [20] Philip P, Heiser C, Bioulac S, Altena E, Penchet G, Cuny E, Hofauer B, Monteyrol P-J, Micoulaud-Franchi J-A. Hypoglossal nerve stimulation on sleep and level of alertness in OSA. *Neurology*. 2018;91:e615-e9.

Anhang

List of ongoing studies

Tabelle A 1: List of ongoing randomised controlled trials of HGNS stimulation

Identifier/ Trial name	Patient population	Intervention	Comparison	Primary Outcome	Primary completion date	Sponsor
NCT02263859 Targeted Hypoglossal Neurostimulation Study #3	141 moderate-to-severe OSA that have failed or do not tolerate PAP	Implantation of aura6000 System, therapy turned ON at the Month 1 follow-up visit.	Implantation of aura6000™ System, treatment as usual, (i.e. any non-PAP, non-surgical OSA treatment including oral appliances and positional devices being used prior to enrollment in the study) until 14 days (washout period) prior to the Month 4 visit. Therapy turned ON at the Month 4 + 1 day	Improvement in Apnea Hypopnea Index (AHI) Improvement in Oxygen Desaturation Index (ODI) Safety Analysis	June 2019	ImThera Medical, Inc.
NCT03359096 Cardiovascular Endpoints for Obstructive Sleep Apnea With Twelfth Nerve Stimulation (CARDIOSA-12)	80 AHI > 15 with <25% central events, not able to use PAP	Implantation of HGNS, activation of the implanted device one month post- operatively	Subtherapeutic 'Sham' HGNS	Change in mean 24-hour systolic ambulatory blood pressure values	June 2020	Emory University

Tabelle A 2: List of ongoing non-randomised controlled trials of HGNS stimulation

Identifier/ Trial name	Patient population	Intervention	Comparison	Primary Outcome	Primary completion date	Sponsor
NCT03756805 Selective Upper Airway Stimulation Compared to Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients With Obstructive Sleep Apnea: a Prospective Cohort Study	300 Patients with moderate to severe sleep apnea (apnea- hypopnea index (AHI) between 15/h and 65/h)	Patient, who are receiving a device for upper airway stimulation (Inspire®)	Patients, who are receiving a CPAP (continuous positive airway pressure)	AHI measured in events per hour [Time Frame: reduction from baseline to 12 months] ODI measured in events per hour [Time Frame: reduction from baseline to 12 months]	December 2018	Technische universität München

Tabelle A 3: List of ongoing single arm studies of HGNS stimulation

Trial ID	Title	Recruitment	Study Results	Start Date	Completion Date	Number of patients	Sponsor
NCT02413970	Inspire® Post-Approval Study/Protocol Number 2014-001	Recruiting	No Results Available	May 2015	September 2021	127	Inspire Medical Systems, Inc.
NCT03844295	Obstructive Sleep Apnea Therapy by Stimulation of the Hypoglossal Nerve (AIRSTIM)	not yet recruiting	No Results Available	February 2019	March 2020	6	University Hospital, Grenoble (collaborator: Inspire Medical Systems, Inc)
NCT02907398	Adherence and Outcome of Upper Airway Stimulation (UAS) for OSA International Registry	recruiting	Analysis of 508 patients already published in Heiser C. et al. Post-approval upper airway stimulation predictors of treatment effectiveness in the ADHERE registry. Eur Respir J 2019; 53: 1801405	October 2016	September 2020	2500 (Patient Registry)	Inspire Medical Systems, Inc.
NCT03048604	BiLateral Hypoglossal Nerve Stimulation for Treatment of Obstructive Sleep Apnoea (BLAST OSA)	completed	Results expected to be published later in 2019	March 2017	September 2018	27	Nyxoah S.A.
NCT03763682	BilatEral Hypoglossal Nerve StimulaTion for TreatmEnt of ObstRuctive SLEEP Apnoea With and Without Complete Concentric Collapse (BETTER SLEEP)	recruiting	No Results Available	January 2019	January 2020	40	Nyxoah S.A
NCT03868618	Dual-sided Hypoglossal neRvE stimulaTion for the treatMent of Obstructive Sleep Apnea (DREAM)	not yet recruiting	No Results Available	June 2019	June 2022	120	Nyxoah S.A



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment