



Stellungnahme von Inspire Medical Systems, Inc. zu dem AIHTA Decision Support Document: 100, 2. Aktualisierung (2022) Upper airway stimulation for moderate-to-severe sleep apnea

Autoren:

Dr. Katja Schröder, Kalms Consulting GmbH

Kathy Sherwood, Inspire Medical Systems, Inc.

Mathias Wollny, Inspire Medical Systems Europe GmbH

Jan Wiese, Inspire Medical Systems Europe GmbH

Korrespondenz: janwiese@inspiresleep.com

Inspire Medical Systems Europe GmbH
Alter Wall 32
20457 Hamburg

September 2022

Inhalt

Vorwort und Kernpunkte	2
Ausschluss der EFFECT-Studie aus der Effektivitätsbewertung	4
AHI-Responder in der Kontrollgruppe – ein Placeboeffekt als Grund zum Ausschluss?	5
Positive Bewertung durch das HAS in Frankreich	6
Die Versorgung von Patienten mit der HNGS in spezialisierten interdisziplinären Zentren	7
Missverständliche Zusammenfassung der Empfehlungen von Leitlinien	7
Zur Einordnung der Bewertung durch NICE in England	8
Zur Sicherheit des Verfahrens	9
Übertragbarkeit der Studienpopulation auf die österreichische Patientenpopulation	10
Prävalenz nach Geschlecht:	11
Prävalenz in Bezug auf Rasse:	13
Literatur	14

Vorwort und Kernpunkte

Mit großem Interesse hat Inspire Medical das Decision Support Document: 100, 2. Aktualisierung (2022) (im Folgenden 2. HTA-Bericht) des Austrian Institut for Health Technology Assessment (im Folgenden AIHTA) zum Thema „Upper airway stimulation for moderate-to-severe sleep apnea“ studiert.

Erneut kommt das Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH (AIHTA) bei der Bewertung der Methode der Hypoglossusnerv-Stimulation (HGNS) zu der Schlussfolgerung, dass auf Basis der verfügbaren Studien, darunter u.a. eine hochwertige RCT aus dem Jahr 2021, derzeit keine Aufnahme in den Leistungskatalog empfohlen wird. Diese Schlussfolgerung des AIHTA erfolgt aufgrund scheinbar mangelnder Wirksamkeit und

Sicherheit dieser Zweitlinientherapie zur Behandlung des mittelschweren bis schweren obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS).

Wir müssen die aktuelle Bewertung des AIHTA respektieren, auch wenn diese in der Konsequenz den Zugang zur atemsynchronen Hypoglossusnerv-Stimulation (aHGNS) mittels Inspire Upper Airway Stimulation (UAS) für an OSA leidende Patienten in Österreich, die nicht auf die CPAP-Therapie ansprechen, erschwert. Die atemsynchrone Hypoglossusnerv-Stimulation (aHGNS) mittels Inspire UAS kommt nur für eine sehr selektive, aber schwer kranke Patientenpopulation, infrage. Diese Patienten haben nur begrenzte Therapiemöglichkeiten, i.d.R. einen langen Leidensweg und sollten adäquaten Zugang zu einer Zweitlinientherapie bekommen, die heute in den meisten modernen Gesundheitssystemen zum Standard gehört.

Über die Vorgehensweise bei der Analyse, die zu der aktuellen Empfehlung führte, zeigen wir uns besorgt. Denn die Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit der Methode seitens des AIHTA steht zum einen im Widerspruch zu den Schlussfolgerungen:

- zahlreicher Fachgesellschaften, einschließlich der Österreichischen Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie und der Österreichischen Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung,
- von nationalen Behandlungsleitlinien und gelebter klinischer Praxis sowie
- wichtiger Regulierungs- und Regierungsbehörden wie beispielsweise in den Vereinigten Staaten von Amerika, dem Vereinigten Königreich, den Niederlanden, Frankreich, Deutschland und Japan, um nur einige zu nennen.

Zum anderen waren relevante medizinische Fachgesellschaften mit umfassender Erfahrung der atemsynchronen Hypoglossusnerv-Stimulation (aHGNS) mittels Inspire UAS keine Berater des Ausschusses zur Bewertung der Therapie (vgl. HTA-Dokument, Project Support), um bei Fragen zur klinischen Versorgung dieser speziellen Gruppe von OSA-Patienten zu unterstützen.

Mit Bedenken sehen wir den Ausschluss einer verblindeten, randomisierten, kontrollierten Wirksamkeitsstudie aus der Effektivitätsbewertung des 2. HTA-Berichts, basierend auf einer selektiven, teils fragwürdigen Argumentation und einem inkonsistenten Vorgehen im Vergleich zu anderen HTA-Berichten:

- EUnetHTA, & Team, O. A. (2020). Hypoglossal nerve stimulation systems for treatment of obstructive sleep apnea. Collaborative Assessment. (EUnetHTA and Team 2020)
- HAS, C. (2022). AVIS SUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX - INSPIRE IV - Système de stimulation des voies aériennes supérieures. (HAS 2022)
- Schiller-Frühwirth, I., & Kisser, A. (2016). Upper Airway Stimulation for Moderate-to-Severe Sleep Apnea. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, 100. (Schiller-Frühwirth and Kisser 2016)

Ausschluss der EFFECT-Studie aus der Effektivitätsbewertung

Die Autoren des 2. HTA-Berichts beschreiben die EFFECT-Studie (Heiser et al. 2021) wie folgt: Eine multizentrische, doppelt verblindete, randomisierte, schein-kontrollierte Cross-Over Studie. Diese Studie wird aus der Bewertung der Effektivität mit der Begründung ausgeschlossen, dass alle Patienten am Ausgangswert eine therapeutische Stimulation erhalten hatten.

Dieses Vorgehen ist inkonsistent mit dem Vorgehen, welches in dem HTA-Bericht aus dem Jahre 2016 (Schiller-Frühwirth and Kisser 2016) sowie dem Bericht von EUnetHTA (2020) zur Technologie bzw. Methode gewählt wurde. In diesen Berichten wurde mit der STAR-Studie eine Studie zur Bewertung der Effektivität einbezogen, bei der es sich ebenfalls um eine randomisierte, kontrollierte Therapieentzugsstudie über eine Woche handelte. In dem Bericht von 2016 wurde ein hohes Verzerrungspotential bei der STAR-Studie neben der kleinen Stichprobengröße aufgrund von zwei Aspekten beschrieben: Die vorselektierten Patienten (Therapieresponder) und die mangelnde Verblindung. Das Konzept einer Therapieentzugsstudie bei Patienten, die bereits mit HGNS behandelt wurden, wurde nicht grundsätzlich bemängelt. Exakt die beiden zuvor genannten Aspekte wurden mit der EFFECT-Studie adressiert.

Wie in der Publikation Heiser et al., 2021 dargestellt, wurden Patienten und Nachuntersucher verblindet. Eine subtherapeutische Sham-Stimulation stellte die bestmögliche Option dar, um die Kontrollgruppe zu verblinden, da lediglich das technische Personal, welches auch die Einstellung der Stimulation vornahm, die Zuordnung der Patienten zu den Studienarmen kannte. In die Studie wurden konsekutiv Patienten eingeschlossen, denen in den vorausgegangenen 6 Monaten ein HGNS-System implantiert worden war, und zwar unabhängig davon, ob es sich um Therapie-Responder handelte oder nicht. Eine Vorselektion der Patienten fand also in der EFFECT-Studie nicht statt.

Grundsätzlich halten wir ein inkonsistentes Vorgehen hinsichtlich der Kriterien, nach denen eine Studie in einen HTA-Bericht eingeschlossen wird, für hoch problematisch. Aufgrund der kritisch angemerken und teils nachvollziehbaren Punkte aus dem HTA-Bericht aus dem Jahr 2016 und, wie oben bereits erwähnt, in genauer Adressierung der dort kritisierten Aspekte, wurde die EFFECT-Studie geplant und durchgeführt. 89 Patienten mussten gebeten werden, an der Therapieentzugsstudie teilzunehmen und die mit dem Therapieentzug verbundene Morbidität für eine Woche zu akzeptieren. Vor diesem Hintergrund erscheint es auch ethisch fragwürdig, die bislang angelegten Maßstäbe für den Einschluss einer Studie in die Bewertung zu verändern. Wir weisen ergänzend darauf hin, dass aus der Diskussion der Publikation hervorgeht, dass die Dauer des Therapieentzugs auch aufgrund der zuständigen Ethikkommission auf eine Woche begrenzt wurde (Heiser et al. 2021).

Der EUnetHTA-Bericht aus dem Jahr 2020 erwähnte als kritische Punkte die Vorselektion der Patienten, die mangelnde Verblindung sowie dass kein Intention-to-treat (ITT) Vorgehen gewählt wurde. Für den primären Endpunkt der EFFECT-Studie wurde eine ITT-Analyse durchgeführt. Daraus lässt sich also ebenfalls kein Grund ableiten zu vermuten, dass eine Therapieentzugsstudie nicht für die Beantwortung der Fragestellung geeignet sein könnte.

Der Vergleich der PICO-Fragestellungen der drei HTA-Berichte des AIHTA zu dieser Therapie ergibt ebenfalls, dass es hinsichtlich der Fragestellung nach PICO keine Änderung des Vorgehens gab. In allen drei Berichten wird die Formulierung „no treatment“ bzw. „no intervention“ für die Kontrollgruppe verwendet. Obendrein bezieht sich der aktuelle HTA-Bericht auf die Berichte aus den Jahren 2016 und 2020, was es abwegig macht, die PICO-Fragestellung der Analyse zu verändern. Also lässt sich auch daraus kein möglicher Grund herleiten, die EFFECT-Studie aus der Bewertung auszuschließen.

- 2016: Is hypoglossal cranial nerve stimulation in comparison to no treatment in adult patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea, who do not accept or have failed to comply with CPAP treatment, effective and safe concerning reduction in OSA severity, daytime sleepiness, quality of life and serious adverse events?
- 2020: It is hypothesized that the use of Hypoglossal Nerve Stimulation (HGNS) is more effective and safer than no treatment in those adult patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea (OSA) who present inadequate adherence to positive airway pressure systems or to other non-invasive procedures.
- 2022: Is electrical stimulation of the hypoglossal nerve (HGNS) in adult patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea who are not successfully treated with Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) therapy more effective and at least as safe in terms of severity of OSA, daytime sleepiness, quality of life, and serious adverse events compared with no intervention?

AHI-Responder in der Kontrollgruppe – ein Placeboeffekt als Grund zum Ausschluss?

In der Diskussion werden die Resultate des primären Endpunktes der EFFECT-Studie dargestellt. Dies war die Responderrate, definiert als $AHI \leq 15$, nach einer Woche. Dabei wird korrekt angemerkt, dass in der Kontrollgruppe mit subtherapeutischer Stimulation eine Responderrate von 29,5% vorlag, die signifikant unter der Rate in der Stimulationsgruppe (73,3%) lag. Aus der Responderrate in der Kontrollgruppe leiten die Autoren ab, dass es einen relevanten Placebo-Effekt gibt und formulieren dann: “Since there are no comparative data without any UAS available, the reported significant effects in AHI, ESS and FOSQ are only valid to draw conclusions on the placebo effect under sham treatment.” Allerdings kann gesichert ausgesagt werden, dass die Resultate in der Stimulationsgruppe hinsichtlich des AHI-Responderkriteriums signifikant besser sind.

Die Autoren des Berichts übersehen bei ihren Ausführungen zum Resultat des primären Endpunkts in der Therapieentzugsstudie-Gruppe einen wichtigen Aspekt. Einschlusskriterium für die ursprüngliche Implantation waren moderate bis schwere OSA, definiert auch als $AHI \geq 15$. Andererseits lag das Responderkriterium bei einem von $AHI \leq 15$ Ereignissen je Stunde. Der Baseline AHI der Stim-Sham-Gruppe vor der Implantation lag bei im Mittel $32,1 \pm 9,8$ und in der Sham-Stim-Gruppe bei $31,9 \pm 11,4$ Ereignissen je Stunde. Damit ist es denkbar, dass der AHI einiger Patienten in der Studie vor der Implantation nicht weit oberhalb von 15 Ereignissen je Stunde lag.

In diesem Kontext ist es außerdem wichtig, sich bewusst zu machen, dass es Varianzen des intraindividuellen AHI geben kann, wenn dieser in verschiedenen Nächten gemessen wird. Dieses Phänomen dokumentiert eine Publikation aus dem Jahr 2020, in der die Variabilität des AHI über drei Nächte hinweg untersucht wurde (Punjabi et al. 2020). Dabei wurde der Wert der ersten Nacht mit einem Referenzwert verglichen, der aus allen drei Werten ermittelt wurde. Es zeigte sich, dass die OSA von 22% der Patienten, die in der ersten Nacht als moderat ($AHI \geq 15$) diagnostiziert wurde, gemäß dem Referenzwert als mild ($AHI \leq 14,99$) eingestuft werden konnte. Aus der nächtlichen Variabilität des AHI lässt sich jedoch nicht schließen, dass Patienten keine Einschränkungen im täglichen Leben aufgrund von OSA haben. Hierfür sprechen u.a. die ESS-Daten in der EFFECT-Studie zur Messung der individuellen Tagesschläfrigkeit als patientenrelevanter Endpunkt.

Positive Bewertung durch das HAS in Frankreich

Am 29. März 2022 hat die Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDIMTS - Nationale Kommission für die Bewertung von Medizinprodukten und Gesundheitstechnologien) des HAS eine Bewertung des Inspire-Systems veröffentlicht (HAS 2022).

Dabei kommentiert CNEDiMITS die beiden berücksichtigten Studien (Heiser et al. 2021; Mehra et al. 2020) unter *4.1.1.6 Bilan des données* wie folgt: „Insgesamt wurden im Vergleich zur vorherigen Bewertung 2 neue Studien zum INSPIRE-IV-Gerät vorgelegt. Diese beiden Studien enthalten Vergleichsdaten zur Stimulation des Nervus hypoglossus bei der Behandlung von mittelschwerem bis schwerem OSA im Vergleich zu keiner Behandlung. Die Ergebnisse beziehen sich auf den AHI-Wert und die klinische Beeinträchtigung der Patienten (ESS-Score) über einen unterschiedlich langen Zeitraum. Die randomisierte kontrollierte Studie EFFECT berichtet Vergleichsdaten über eine Woche und die Studie von Mehra et al. über einen Zeitraum zwischen 5 und 12 Monaten. Die größte Einschränkung dieser beiden Studien besteht darin, dass es schwierig ist, ihre Ergebnisse auf die Behandlungsstrategie für OSA in Frankreich zu übertragen, da die Kriterien für die Aufnahme der Patienten eine vorherige Behandlung mit einer Unterkieferprotrusionsorthese nicht berücksichtigen.“

CNEDIMTS akzeptiert also die Sham-Stimulation in einer Therapieentzugsstudie als keine Behandlung und sieht keinen Grund zum Ausschluss der Studie aus der Bewertung. Die als kritischster Punkt genannte Unterkieferprotrusionsschiene spielt in dem Bericht von AIHTA keine Rolle.

Daher formuliert CNEDIMTS unter *4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)* die Schlussfolgerung, dass der erwartete Nutzen (SA) für die Aufnahme von INSPIRE IV in die Liste der Produkte und Leistungen und gemäß Artikel L.165-1 des französischen Sozialversicherungsgesetzbuchs (Code de la sécurité sociale) ausreichend ist.

Die Kommission empfiehlt die Aufnahme unter dem Markennamen und nimmt die folgenden Indikationen auf:

Behandlung des mittelschweren bis schweren obstruktiven Schlafapnoe-Hypopnoe-Syndroms (OSAPS) ($15 \leq AHI \leq 50$) bei Patienten mit einem BMI unter 32 kg/m^2 und

Therapieversagen (Non-Responder oder Non-Compliant) durch kontinuierlichen positiven Druck (CPAP) und Mandibular Advancement Devices (MAD) in den durch die LPPR definierten Indikationen.“

Die Versorgung von Patienten mit der HNGS in spezialisierten interdisziplinären Zentren

Üblicherweise besteht Konsens, dass die Versorgung von Patienten - insbesondere mit innovativen Methoden - in ausgewählten Zentren erfolgen sollte. Auch für Standardeingriffe, wie beispielsweise bei der Knie-Endoprothetik, werden Mindestmengen definiert, um eine angemessene Versorgungsqualität gewährleisten zu können¹. Daher ist es nicht verwunderlich, dass die Behandlung von Patienten mit der HGNS, bei der es sich um eine Zweitlinientherapie handelt und die ein interdisziplinäres Vorgehen erfordert, auch global in einer überschaubaren Anzahl von Zentren erfolgt. Dies hat zur Folge, dass auch Studien aus einer überschaubaren Zahl von Zentren kommen und folglich eine begrenzte Anzahl von Autoren diese verfassen.

Der HTA-Bericht merkt kritisch an, dass die Mehrzahl der Studien von überlappenden Autoren-Teams publiziert wurden und dass doppeltes oder dreifaches Reporting einzelner Patienten nicht ausgeschlossen werden kann. Diese Möglichkeit ist ohne entsprechende Deklarationen in den einzelnen Publikationen nicht von der Hand zu weisen. Vor diesem Hintergrund könnte auf eine Angabe der Gesamtzahl an Patienten, wie unter 3.2.1 *Study Characteristics* vorgenommen, verzichtet werden.

Es scheint, dass hier ein Widerspruch besteht zwischen dem Bestreben zur Bildung spezialisierter Zentren mit umfangreicher Erfahrung für die interdisziplinäre Versorgung von Patienten insbesondere mit fortgeschrittener und nicht mit Standardvorgehen behandelbaren Erkrankungen auf der einen Seite und dem Wunsch nach der perfekten wissenschaftlichen Lage auf der anderen Seite.

Missverständliche Zusammenfassung der Empfehlungen von Leitlinien

Die Formulierung, die im 2. HTA-Bericht bei der Bewertung der Leitlinien aus dem deutschsprachigen Raum gewählt wurde, lässt viel Raum für Missinterpretation, insbesondere in Bezug auf die Teil-Aktualisierung der S3-Leitlinie *Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen* der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)(Stuck et al. 2020). Dort wird die folgende Empfehlung formuliert: "*Neurostimulationsverfahren des N. hypoglossus sollten bei Patienten mit CPAP-Unverträglichkeit bzw. -ineffektivität mit einem AHI 15–65/h und einem BMI bis 35kg/m² sowie bei fehlenden anatomischen Auffälligkeiten und mittel- bis schwergradiger OSA erwogen werden (Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad B)*".

¹ <https://www.g-ba.de/themen/qualitaetssicherung/vorgaben-zur-qualitaetssicherung/vorgaben-mindestmengenregelungen/>

Das kompakte Dokument „Empfehlungen der Swiss Society for Sleep Research, Sleep Medicine and Chronobiology (SSSSC) zu Diagnose und Therapie der Schlafapnoe“ formuliert zur HGNS ihre Empfehlungen wie folgt²: *„Bei einer Schlafapnoe, die gemäss Punkt 3 einer Therapie bedarf und nicht auf Standardbehandlungen anspricht, kann in ausgewählten Fällen eine nachgewiesenermassen wirksame chirurgische Behandlung oder eine Hypoglossusnerv-Stimulation in Betracht gezogen werden. Eine medikamenteninduzierte Schlafendoskopie (Drug-Induced Sleep Endoscopy, DISE) sollte vor Einsatz der Hypoglossusnerv-Stimulation durchgeführt werden (Identifizierung potenzieller Responder). Sie kann auch als Orientierungshilfe bei der Wahl der chirurgischen Behandlung der oberen Atemwege dienen.“*

Die Autoren des 2. HTA-Berichts schreiben: „According to the German S3-Leitlinie “Atmungsstörungen bei Erwachsenen” (recommendation grade B) [39] and the “Empfehlungen der “Swiss Society for Sleep Research, Sleep Medicine and Chronobiology” (SSSSC) zu Diagnose und Therapie der Schlafapnoe” [40], HGNS can be used as an alternative therapy for moderate-to-severe OSA in “certain” individuals with CPAP intolerance“. Wir sehen die deutsche Leitlinie der DGSM mit dem Evidenzlevel 1b und Empfehlungsgrad B damit unkorrekt zitiert. Das AIHTA zitiert damit nur einen Aspekt des kompakten Dokuments von der SSSSC, ohne auf die ergänzende Erläuterung zur Unterstützung der Patientenauswahl mittels medikamenteninduzierter Schlafendoskopie einzugehen. Auffällig ist in diesem Kontext ganz besonders, dass AIHTA den Terminus „certain“, den die Autoren als Übersetzung für „ausgewählte“ bzw. „selectionnés“ in der französischen Version durch Anführungsstriche hervorhebt, ohne dies zu erläutern. Nach unserem Empfinden ignoriert das AIHTA in seiner Darstellung die Empfehlungen der S3-Leitlinie der DGSM und stellt die Leitlinie sowie die Aussagen des kompakten Dokuments der SSSSC unvollständig dar. Über die Motivation der Autoren des aktuellen Berichts kann man nur spekulieren. Unseres Erachtens ist dieses Vorgehen schwer in Einklang zu bringen mit dem Leitbild von AIHTA, wissenschaftlich neutrale Entscheidungsunterstützung zu bieten.

Zur Einordnung der Bewertung durch NICE in England

An dieser Stelle möchten wir die Bewertung der HGNS durch NICE einordnen. Der Bericht von AIHTA zitiert korrekt aus dem Statement von NICE aus dem Jahr 2017³. *“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.”*

Wir halten es dennoch für wichtig, dieses Zitat in mögliche Outcomes der NICE-Interventional Procedure Guidance (IPG) Prozedur einzuordnen, um den wissenschaftlichen Status einer

² Empfehlungen der swiss Society for Sleep Research, Sleep Medicine and Chronobiology (SSSSC) zu Diagnose und Therapie der Schlafapnoe <http://swiss-sleep.ch/sleep-medicine/sleep-apnea-2/>

³ NICE IPG 698Hypoglossal nerve stimulation for moderate to severe obstructive sleep apnoea Interventional procedures guidance [IPG598] Published: 22 November 2017 <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg598>

Intervention/ Therapie aus Sicht von NICE zu verstehen. Eine Übersicht darüber ist auch der Website von NICE zu entnehmen⁴.

NICE unterscheidet bei der Bewertung vier Kategorien:

1. Standard Arrangements

NICE stellt unter anderem heraus, dass dies die beste Bewertung ist, die NICE im Rahmen der IPG-Prozedur vergibt. Hierbei handelt es sich i.d.R. um Verfahren und Methoden mit nicht-invasivem Charakter.

2. Special Arrangements

NICE erläutert diese Kategorie wie folgt: "Dies bedeutet, dass es Unsicherheiten darüber gibt, ob ein Verfahren sicher und wirksam ist. Wir empfehlen auch besondere Vorkehrungen, wenn die Risiken eines schweren Schadens bekannt sind. Diese müssen dem Patienten sorgfältig erklärt werden, bevor er eine Entscheidung trifft.

Eine Empfehlung für besondere Vorkehrungen legt den Schwerpunkt auf die Notwendigkeit einer informierten Zustimmung. Dies gilt sowohl für den Patienten (oder die Pflegeperson) als auch für leitendes medizinisches Personal, wie z. B. den Verantwortlichen für die klinische Leitung in seinem Trust. Kliniker, die diese Verfahren anwenden, sollten Daten erheben, entweder durch Audits oder durch Forschung. Wenn es noch keine Methode zur Datenerfassung gibt, werden wir zusammen mit dem Leitfaden ein Audit-Tool veröffentlichen."

Wir möchten an dieser Stelle ergänzen, dass vor jeder Intervention der Patient sorgsam über Risiken und mögliche Alternativen aufgeklärt werden muss, ehe ein Patient auf dieser Informationsbasis schließlich die Einwilligung zu einer Intervention gibt.

3. Only in Research

Es ist wichtig zu verstehen, dass NICE die Kategorie "Special arrangements" von der Kategorie "Only for research" deutlich unterscheidet. Diese Kategorie erläutert NICE wie folgt: "Kliniker sollten diese Verfahren nur im Rahmen von formellen Forschungsstudien durchführen. Eine Forschungsethikkommission muss ihre Anwendung genehmigt haben.

Wir sprechen diese Empfehlung aus, wenn ein Verfahren noch als experimentell angesehen wird oder wenn noch Unklarheiten bestehen."

Die Unsicherheit, die laut NICE im Jahr 2017 bezüglich HGNS bestanden, waren also nicht so groß, dass die Prozedur in die Kategorie „Only in Research“ eingestuft wurde.

4. Do not use

NICE gibt diese Empfehlung ab, wenn die Evidenz darauf hindeutet, dass ein Verfahren nicht gut funktioniert oder inakzeptable Sicherheitsrisiken bestehen.

Zur Sicherheit des Verfahrens

Die vorliegenden RCTs zur aHGNS-Methode bieten lediglich eine randomisierte,

⁴ <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/interventional-procedures-guidance/recommendations>

vergleichende Phase jeweils von einer Woche (Strollo et al. 2014; Heiser et al. 2021). Aus diesen Studien lassen sich zwar Schlussfolgerungen zur Effektivität des Verfahrens ableiten. Um Informationen zur Sicherheit des Verfahrens zu generieren, ist jedoch das ADHERE-Register, in das bis zu 5.000 Patienten eingeschlossen werden sollen, geeigneter (Studienregisternummer NCT02907398). Eine Publikation aus dem Jahr 2021 aus diesem Studienregister gab schwere unerwünschte Ereignisse mit 2,3% an bei 1.849 insgesamt zum Zeitpunkt der Datenanalyse in das Register eingeschlossenen Patienten. Bei 1,9% bedurfte es einer Revisionsoperation des Implantats. 19% der Patienten, von denen Daten zur Nachuntersuchung zur Verfügung standen, berichteten über behandlungsbedingte Beschwerden wie Beschwerden bei der Stimulation, Schlaflosigkeit/Angst oder Abschürfungen der Zunge. Die Autoren betonen in der Diskussion der Publikation, dass letztere Punkte durch Modifikation der Stimulationsparameter adressiert werden können und dass dies frühzeitig im postoperativen Verlauf passieren sollte.

Eine weitere Publikation aus dem Jahr 2021 hat die Resultate zur Sicherheit der HGNS aus dem ADHERE-Register mit Resultaten zu invasiven operativen Verfahren zur Behandlung der OSA, aus der Datenbank des NCQIP (National Surgery Quality Improvement Program) verglichen (Van Daele et al. 2021). Die Patientengruppen waren bezüglich der Komorbiditäten nicht vergleichbar, da die Patienten, die mit HGNS behandelt wurden, älter waren und zu einem höheren Anteil Bluthochdruck, Diabetes und Herzerkrankungen aufwiesen. Während 0,1 % der Patienten binnen 30 Tagen nach der Implantation eines HGNS-Systems erneut die Klinik aufsuchen mussten, lag diese Quote in der Gruppe der Patienten, die operativ behandelt wurden, bei 4,8% ($p < 0,0001$). Die Rate an Infektionen an der Operationsstelle lag in der HGNS-Gruppe bei 0,13% und in den operativ behandelten Patienten bei 0,9% ($p=0,046$). Die Autoren schlussfolgern, dass die Patienten der HGNS-Gruppe trotz schlechterer Voraussetzungen aufgrund höheren Alters und vermehrter Begleiterkrankungen unter weniger Komplikationen zu leiden hatten als die Patienten der Gruppe, die chirurgisch behandelt wurden.

Das bedeutet, dass die chirurgischen Behandlungsalternative zur HGNS gegenüber keiner Intervention mit höheren Risiken hinsichtlich Krankenhauswiederaufnahme und Infektionen verbunden sind.

Übertragbarkeit der Studienpopulation auf die österreichische Patientenpopulation

Im 2. HTA-Bericht wird gegen Ende des Abschnitts Discussion auf Evidenz-Lücken und laufende Studien eingegangen. Dabei wird zum einen auf 3 laufende RCTs verwiesen, denen die HTA-Autoren vor Veröffentlichung wenig Relevanz zusprechen, ohne die finalen Ergebnisse der RCTs zu kennen, da diese erst 2023/2024 publiziert werden. Interessant an dieser vorgegriffenen Bewertung der RCTs ist die Tatsache, dass bei einem dieser RCT ebenfalls das Studiendesign des Therapieentzugs gewählt wurde, allerdings über einen längeren Zeitraum. Zudem gilt es zu bewerten, ob eine vorgegriffene Bewertung dem wissenschaftlichen Neutralitätsgebot genüge trägt.

Zum anderen kritisieren die Autoren des 2. HTA-Berichts den Umstand, dass die aktuellen

Studienpopulationen mehrheitlich männlich kaukasischer Herkunft und somit nicht übertragbar auf Frauen oder Patienten nicht-kaukasischer Herkunft sind.

Prävalenz nach Geschlecht:

Die meisten klinischen Studien, die sich mit der Epidemiologie der OSA befassen, berichten allerdings, "dass Männer anfälliger für die Entwicklung einer obstruktiven Schlafapnoe sind als Frauen. Weiterhin haben klinische Studien gezeigt, dass bei Patienten, die zur klinischen Beurteilung überwiesen werden, das Verhältnis zwischen Männern und Frauen zwischen 5:1 und 8:1 liegt (Punjabi 2008). Dies führt zu einer höheren Prävalenz der OSA bei Männern, wobei das Verhältnis zwischen Männern und Frauen bis zu 2 bis 3:1 beträgt.

Die höhere Prävalenz der OSA bei Männern spiegelt sich auch in den HTA-Berichten von 2016 und 2020 wider, die unter der Element ID A0003 die bekannten Risikofaktoren der OSA auflisten: "Several risk factors, including obesity, male sex, age, and heritable factors, have been associated with an increased prevalence of obstructive sleep apnea in the general population [30]." (Schiller-Frühwirth and Kisser 2016) (UNetHTA and Team 2020).

Prävalenz AHI \geq 15 in %

	Männer	Frau
Australien	4,7	4,9
Brasilien	24,8	9,6
China	9,5	9,5
Deutsch	29,7	13,2
Island	10,6	4,8
Indien	5,5	6,1
Neuseeland	3,9	0,2
Norwegen	11	6
Polen	15,8	7,6
Südkorea	10,1	
Singapur	26,1	26,1
Singapur	30,5	30,5
Spanien	14,2	7
Schweiz	49,7	23,4
USA	13	6
Mittlere	17,3	10,6

Tabelle 1, Informationen entnommen aus (Benjafeld et al. 2019)

Männer werden auch häufiger zur klinischen Untersuchung auf OSA überwiesen (Garvey et al. 2015). Eine klinische Studie, in der die Überweisungen zu Schlaflabortests in Kanada ausgewertet wurden, ergab, dass 60 % der Überweisungen ins Schlaflabor männlich sind (Evans et al. 2014):

TABLE 1
Study population characteristics

Population characteristic	Proportion reporting various population characteristics*	
	Total population (n=8647)	Individuals reporting sleep lab testing referral (n=422)
Sex		
Male	49.1 (48.8–49.4)	60.5 (53.5–67.5)

Garvey und Kollegen kommen zu folgendem Schluss in Bezug auf OSA und Geschlecht: "Es ist allgemein anerkannt, dass die Prävalenz von OSA bei Männern höher ist als bei Frauen, wobei die meisten bevölkerungsbasierten Studien eine zwei- bis dreifach höhere Prävalenz von OSA bei Männern zeigen. Männer werden auch häufiger zur klinischen Untersuchung auf OSA überwiesen, vielleicht weil Ärzte bei Männern einen höheren Verdachtsindex für die Erkrankung zu haben scheinen. Diese Tendenz kann dazu beitragen, dass die OSA bei Frauen in der klinischen Praxis unterdiagnostiziert wird, was durch die Tatsache verstärkt wird, dass Frauen häufig nicht die klassischen Symptome der OSA (lautes Schnarchen, Apnoen und übermäßige Tagesschläfrigkeit) aufweisen, sondern stattdessen über ein geringes Energieniveau und Müdigkeit klagen. Außerdem nehmen die weiblichen Bettpartner männlicher Patienten Schnarchen oder nächtliche Atemstörungen möglicherweise eher wahr und berichten darüber als die männlichen Bettpartner weiblicher Patienten."

Diesem Umstand muss möglicherweise Rechnung getragen werden, kann aber nicht im Mittelpunkt einer Studie stehen, die die Wirksamkeit von HGNS-Behandlungen bewerten soll.

Ausgehend von der PICO-Frage dieses HTA-Berichts liegt der Schwerpunkt der Zielpopulation auf OSA-Patienten, bei denen eine PAP-Behandlung fehlgeschlagen ist bzw die eine PAP-abgelehnt haben. Daher haben wir uns auch mit der Frage beschäftigt, ob es Unterschiede zwischen den PAP-Adhärenzraten von Männern und Frauen gibt.

Neuere klinische Studien, die die PAP-Therapieadhärenz von Männern und Frauen untersuchen, zeigen eine männliche Studienpopulation von 58,3 % (Patel et al. 2021; Fujita et al. 2022), 75,9% Fujita, Chishaki et al. 2022) und 67,1% (Barroso, Carrondo, and Moita 2022) was die derzeitige Verteilung der männlichen Patienten in der OSA-Population und in den HGNS-Studien widerspiegelt.

Die Adhärenzraten zwischen den beiden Geschlechtern in diesen Studien unterschieden sich in den meisten dieser Studien nicht signifikant. Da die Zuordnung von nicht-adhärenenten Frauen und Männern die aktuelle Geschlechterzuordnung widerspiegelt, führt dies zu einem höheren Anteil von nicht-adhärenenten männlichen CPAP-Patienten.

Darüber hinaus zeigen neuere Krankenhausdaten in Deutschland, die vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) veröffentlicht wurden, eine wesentlich höhere Implantationsrate des Hypoglossusnerv-Stimulators bei männlichen Patienten:

Jahr	Weiblich	Männlich
2022 (Januar bis Mai)	25,28%	74,72%
2021	20,92%	79,08%
2020	19,86%	80,14%
2019	17,95%	82,05%

Tabelle 2: Informationen aus <https://datenbrowser.inek.org/>, OPS-Suche 5-059.c7 (Implantation eines Neurostimulators für HGNS)

Obwohl die Daten einen langsamen Anstieg der Implantation von HGNS-Systemen bei weiblichen OSA-Patienten zeigen, bei denen eine PAP-Behandlung fehlgeschlagen ist bzw die eine PAP-abgelehnt haben, spiegeln sie auch die Zuteilung von Patienten in den derzeit verfügbaren klinischen Studien für HGNS wider.

Prävalenz in Bezug auf Rasse:

Bis 2008 "...konzentrierten sich die meisten bevölkerungsbezogenen Studien zur Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe auf die Charakterisierung der Krankheitsprävalenz in Nordamerika, Europa oder Australien [...]", aber kommende klinische Studien aus Asien zeigten, "dass die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe bei Asiaten mit der in nordamerikanischen und europäischen Stichproben dokumentierten vergleichbar ist" (Punjabi 2008). Auch die Krankheitsprävalenz bei afroamerikanischen Erwachsenen mittleren Alters war vergleichbar mit dem anderen rassischen Gruppen, mit einer höheren Prävalenz im Alter ≤ 25 und ≥ 65 Jahren. Für Hispanoamerikaner wurde ein relativer Mangel an Daten über die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe in der Bevölkerung geltend gemacht.

Die Analyse von Benjafield et al. (2019) von 17 Studien zur Prävalenz von OSA in 16 Ländern und die anschließende Schätzung der weltweiten Prävalenz von OSA ergab, dass "die Zahl der betroffenen Personen in China am höchsten war, gefolgt von den USA, Brasilien und Indien (Benjafield et al. 2019). Weitere Länder in den Top Ten ... waren Pakistan, Russland, Nigeria, Deutschland, Frankreich und Japan, was in erster Linie die Gesamtbevölkerungsgröße dieser Länder widerspiegelt." (Benjafield, Ayas et al.)

Gemäß dem PICO des HTA sollte der Fokus auf die Rasse derjenigen OSA-Patienten gelegt werden, bei denen eine PAP-Behandlung fehlgeschlagen ist bzw. die eine PAP-Behandlung versäumt oder abgelehnt haben. Bei einem ersten Screening zeigen die jüngsten klinischen Studien mit dem primären Endpunkt Adhärenz der PAP-Therapie (Patel et al. 2021; Fujita et al. 2022; Barroso, Carrondo, and Moita 2022; Shitara and Kasai 2022; Avellan-Hietanen et al. 2022) die PAP-Therapieadhärenz nicht auf der Ebene der Rasse betrachtet. Es konnte jedoch eine aktuelle retrospektive Studie identifiziert werden (Suchbegriffe: PAP-Adhärenz und Rasse), die eine geringere PAP-Adhärenz bei schwarzen Teilnehmern im Vergleich zu weißen Teilnehmern zeigte (Hsu 2020). Ein Überblick über Studien zur Bewertung der PAP-Adhärenz von Minderheiten ergab, dass 16 der 22 Studien (73 %), die in der Literaturrecherche identifiziert wurden, eine schlechtere PAP-Adhärenz bei Schwarzen im Vergleich zu Weißen

zeigten. Vier Studien ergaben eine gleichwertige PAP-Anwendung bei US-Hispanics im Vergleich zu Weißen (Wallace et al. 2018).

Die jüngste Veröffentlichung des ADHERE-Registers, in der weiße und nicht-weiße Patienten durch Propensity-Score-Matching miteinander verglichen wurden, ergab "... keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Adhärenz oder Wirksamkeit der UAS-Therapie zwischen weißen und nicht-weißen Personen. Allerdings ist der Prozentsatz der nicht-weißen Patienten, die eine UAS-Therapie erhalten, gering, was darauf hindeutet, dass der Zugang zu dieser Therapie für nicht-weiße Patienten mit OSA, die eine PAP-Therapie nicht vertragen, erweitert werden muss." (Khan et al. 2022).

Basierend auf diesen wissenschaftlichen Fakten ist zu vermuten, dass die Autoren des 2. HTA-Berichts bei ihrer oben genannten Kritik, die Prävalenz von OSA und PAP-Adhärenz auf geschlechtsspezifischer Ebene nicht kennen bzw. diese außer Acht lassen. Die Aufteilung der weiblichen und männlichen Teilnehmer in den aktuellen klinischen Studien/Studien entspricht der aktuellen Aufteilung der PAP-Nicht-Adhärenz-Patientenpopulation, so dass die Studien für die HTA-PICO-Patientenpopulation verallgemeinerbar sind. Darüber hinaus ist die Kritik, die Studienpopulationen der aktuellen Studien/RCTs seien hauptsächlich kaukasischer Herkunft, so dass sie nicht auf Nicht-Kaukasier verallgemeinerbar seien, eher akademisch und berücksichtigt nicht die aktuelle Situation in der Routineversorgung. Die atemsynchrone HGNS ist eine sehr junge Therapie und daher nicht in der ganzen Welt verfügbar (derzeit nur in den USA, Europa, ab 2022 in GB und Japan).

Da die HTAs des AIHTA auch eine Entscheidungshilfe für das österreichische Gesundheitssystem darstellen, sollte der Schwerpunkt der Bewertung von Geschlecht und „Rasse“ auf Österreich liegen, wo die Mehrheit (fast 75 %, [migration.gv.at](https://migrations.gv.at)) der Bevölkerung ohne Migrationshintergrund, also kaukasischer Abstammung, ist. Ein großer Teil der österreichischen Bevölkerung mit Migrationshintergrund kommt zudem aus europäischen Staaten – allen voran Deutschland (<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/293019/umfrage/auslaender-in-oesterreich-nach-staatsangehoerigkeit/#professional>). Somit ist auch bei diesem Teil der Bevölkerung die kaukasische Rasse mehrheitlich vertreten. Auf Grund dieser Tatsache ist die Prävalenz der OSA und die PAP-Adhärenz auf überwiegende Mehrheit der österreichischen Bevölkerung übertragbar und anwendbar, wodurch die aktuellen klinischen Studien auf die österreichische Patientenpopulation verallgemeinert werden können, die für eine HGNS-Therapie in Frage kommt und davon profitieren kann.

Literatur

- Avellan-Hietanen, H., T. Aalto, P. Maasilta, O. Ask, and A. Bachour. 2022. 'Adherence to CPAP therapy for sleep apnea in patients aged over 70 years old', *Sleep Breath*, 26: 325-31.
- Barroso, A. S., M. C. Carrondo, and J. Moita. 2022. 'Influence of age on adherence to auto-CPAP: experience from a sleep center in Portugal', *Adv Respir Med*.
- Benjafield, A. V., N. T. Ayas, P. R. Eastwood, R. Heinzer, M. S. M. Ip, M. J. Morrell, C. M. Nunez, S. R. Patel, T. Penzel, J. L. Pepin, P. E. Peppard, S. Sinha, S. Tufik, K. Valentine, and A. Malhotra. 2019. 'Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis', *Lancet Respir Med*, 7: 687-98.

- EUnetHTA, and OTCA21 Authoring Team. 2020. 'Hypoglossal nerve stimulation systems for treatment of obstructive sleep apnea. Collaborative Assessment'.
- Evans, J., R. Skomro, H. Driver, B. Graham, I. Mayers, L. McRae, J. Reisman, C. Rusu, T. To, and J. Fleetham. 2014. 'Sleep laboratory test referrals in Canada: sleep apnea rapid response survey', *Can Respir J*, 21: e4-10.
- Fujita, Kanae, Hiroaki Chishaki, Shin-ichi Ando, and Akiko Chishaki. 2022. 'Sex differences in the effectiveness and affecting factors to adherence of continuous positive airway pressure therapy', *Sleep and Biological Rhythms*, 20: 191-200.
- Garvey, J. F., M. F. Pengo, P. Drakatos, and B. D. Kent. 2015. 'Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea', *J Thorac Dis*, 7: 920-9.
- HAS, CNEDIMTS. 2022. 'AVIS SUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX - INSPIRE IV - Système de stimulation des voies aériennes supérieures'.
- Heiser, C., A. Steffen, B. Hofauer, R. Mehra, P. J. Strollo, Jr., O. M. Vanderveken, and J. T. Maurer. 2021. 'Effect of Upper Airway Stimulation in Patients with Obstructive Sleep Apnea (EFFECT): A Randomized Controlled Crossover Trial', *J Clin Med*, 10.
- Hofer V, Wild C. Upper airway stimulation for moderate-to-severe sleep apnea. AIHTA Decision Support Document No. 100, 2. Update 2022. Vienna: Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH.
- Khan, M., A. Stone, R. J. Soose, S. M. Cohen, J. Howard, R. Capasso, D. Itayem, M. B. Gillespie, R. Mehra, E. Chio, P. J. Strollo, A. Menzl, A. Kaplan, and Q. Ni. 2022. 'Does race-ethnicity affect upper airway stimulation adherence and treatment outcome of obstructive sleep apnea?', *J Clin Sleep Med*.
- Mehra, R., A. Steffen, C. Heiser, B. Hofauer, K. Withrow, K. Doghramji, M. Boon, C. Huntley, R. J. Soose, S. Stevens, C. Larsen, J. T. Maurer, T. Waters, H. K. Walia, A. H. Kominsky, D. Trask, R. J. Schwab, E. R. Thaler, and P. J. Strollo. 2020. 'Upper Airway Stimulation versus Untreated Comparators in Positive Airway Pressure Treatment-Refractory Obstructive Sleep Apnea', *Ann Am Thorac Soc*, 17: 1610-19.
- Patel, S. R., J. P. Bakker, C. J. Stitt, M. S. Aloia, and S. M. Nouraie. 2021. 'Age and Sex Disparities in Adherence to CPAP', *Chest*, 159: 382-89.
- Punjabi, N. M. 2008. 'The epidemiology of adult obstructive sleep apnea', *Proc Am Thorac Soc*, 15: 136-43.
- Punjabi, N. M., S. Patil, C. Crainiceanu, and R. N. Aurora. 2020. 'Variability and Misclassification of Sleep Apnea Severity Based on Multi-Night Testing', *Chest*, 158: 365-73.
- Schiller-Frühwirth, I., and A. Kissner. 2016. 'Upper Airway Stimulation for Moderate-to-Severe Sleep Apnea. Decision Support Document Nr. 100', *Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment*, 100.
- Shitara, Jun, and Takatoshi Kasai. 2022. 'Sex-related differences in continuous positive airway pressure adherence', *Sleep and Biological Rhythms*, 20: 151-52.
- Strollo, P. J., Jr., R. J. Soose, J. T. Maurer, N. de Vries, J. Cornelius, O. Froymovich, R. D. Hanson, T. A. Padhya, D. L. Steward, M. B. Gillespie, B. T. Woodson, P. H. Van de Heyning, M. G. Goetting, O. M. Vanderveken, N. Feldman, L. Knaack, K. P. Strohl, and Star Trial Group. 2014. 'Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea', *N Engl J Med*, 370: 139-49.
- Stuck, Boris A., Michael Arzt, Ingo Fietze, Wolfgang Galetke, Holger Hein, Clemens Heiser, Simon D. Herkenrath, Benedikt Hofauer, Joachim T. Maurer, Geert Mayer, Maritta Orth, Thomas Penzel, Winfried Randerath, J. Ulrich Sommer, Armin Steffen, and Alfred Wiater. 2020. 'Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen', *Somnologie*, 24: 176-208.
- Van Daele, Dj Auid-Orcid, Jw Auid-Orcid Cromwell, J. K. Hsia, and R. S. Nord. 2021. 'Post-operative Complication Rate Comparison Between Airway Surgery and Upper Airway Stimulation Using NSQIP and ADHERE'.
- Wallace, D. M., N. J. Williams, A. M. Sawyer, G. Jean-Louis, M. S. Aloia, D. L. Vieira, and W. K. Wohlgenuth. 2018. 'Adherence to positive airway pressure treatment among minority populations in the US: A scoping review', *Sleep Med Rev*, 38: 56-69.