

Patienten relevanter Nutzen und Therapieeffekte in der Stimulations-therapie bei schlafbezogenen Atmungsstörungen

Patient Related Outcome and Therapy Effects in Stimulation Treatment of Sleep-Related Breathing Disorders




Autor

Armin Steffen

Institut

Klinik für HNO-Heilkunde und Pädaudiologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
armin.steffen@uksh.de
Telefon 0451 500 42010

Schlüsselwörter

Schlafapnoe, Schnarchen, Patienten-Benefit,
Neurostimulation, Hypoglossus, Phrenicus

Key words

Sleep apnea, snoring, patient-related outcome,
neurostimulation, hypoglossal, phrenicus

Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2022; 101: S103–S113

DOI 10.1055/a-1647-8601

ISSN 0935-8943

© 2022. Thieme. All rights reserved.

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

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

Korrespondenzadresse

Armin Steffen
Universität zu Lübeck
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Tel.: +49/451/500 42010
armin.steffen@uksh.de

ZUSAMMENFASSUNG

Für die Therapie verschiedener schlafbezogene Erkrankungen und das Schnarchen stehen mittlerweile mehrere Neurostimulationsverfahren zur Verfügung. Zur Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) existieren überwiegend Daten für die atmungsgesteuerte Hypoglossusnervstimulation (HNS), welche die Senkung der Tagesschläfrigkeit in der Epworth Sleepiness Scale (ESS) in zahlreichen Publikationen übereinstimmend und für mehrere Jahre stabil um gut 5 Punkte zeigen konnte. Die schlafbezogene Lebensqualität im Functional Outcomes of Sleep Questionnaire erbringt in mehreren Kohorten eine Besserung um gut 2 Punkte. Zahlreiche Arbeiten zeigen eine durchschnittliche Nutzung von 5 bis 6 Stunden. Unter Berücksichtigung kürzerer Nachsorgeintervalle und kleinerer Kohorten sinkt der ESS bei der unilateralen kontinuierlichen HNS um 4 und bei der bilateralen um 3 Punkte. Zur Behandlung der zentralen Schlafapnoe ist die transvenöse Stimulation der Nervus phrenicus zugelassen, bei welcher sich in einer Schlüsselstudie mit fünfjähriger Nachbeobachtung der ESS um 3 Punkte gesenkt werden konnte. Die Therapiezeit beträgt in einer Arbeit gut 5 Stunden. Mit der enorale Stimulationstherapie gegen das Schnarchen konnte der ESS um gut 2 Punkte gesenkt und die schlafbezogene Lebensqualität sowohl des Schnarchenden als auch des Bettpartners gesteigert werden. Die Adhärenz zum täglichen Training für die nächtlichen Effekte wird mit 83% angegeben. Sowohl für die HNS, Phrenicusstimulation als auch die enorale Stimulationstherapie laufen weitere (Register-)Studien bzw. sind angekündigt, welche Patienten relevante Endpunkte berücksichtigen.

ABSTRACT

Several neurostimulation devices exist for the treatment of various sleep-related breathing diseases. The most data for hypoglossal nerve stimulation (HNS) in the therapy of obstructive sleep apnea (OSA) derive the HNS with respiratory sensing. Herewith, daytime sleepiness measured with the Epworth Sleepiness Scale (ESS) was improved in several publications by 5 points with a stability shown for up to several years. Sleep related quality of life, documented with the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire, increased by 2 points. In many cohorts

showed a mean usage of 5 to 6 hours per night. Under the consideration of shorter follow-ups and smaller group sizes, the ESS improved by 4 under unilateral continuous HNS and by 3 under bilateral HNS. Transvenous stimulation of the phrenic nerve is approved for the treatment in central sleep apnea. In a pivotal trial with 5 year follow-up data, an ESS reduction is documented by 3 points. There is one publication describing

a usage of more than 5 hours. The daytime enoral neuromuscular electrical therapy improved ESS (2 points) and sleep-related quality of life of the snoring patients and the bed partner. The daytime training for the effects during the night adherence is given with 83 %. For all described devices, there are running or announced studies and/or registry trials that consider patient related outcome.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1	2.4	Enorales Stimulationstraining bei Schnarchen und leichtgradiger Schlafapnoe	6	
Abstract	1	3.	Therapienutzung	7	
1.1	Schlafbezogene Atmungsstörungen und Schnarchen	2	3.1	Schlafdauer in Deutschland	7
1.2	Psychometrische Testinstrumente zum Patienten-Benefit bei Schlafkrankungen	3	3.2	Stimulation des Nervus hypoglossus bei obstruktiver Schlafapnoe	7
1.3	Stimulationstherapien bei schlafbezogene Atmungsstörungen	3	3.3	Transvenöse Stimulation des Nervus phrenicus bei zentraler Schlafapnoe und Cheyne-Stoke	7
1.3.1	Stimulation des Nervus hypoglossus bei obstruktiver Schlafapnoe	3	3.4	Enorales Stimulationstraining bei Schnarchen und leichtgradiger Schlafapnoe	7
1.3.2	Transvenöse Stimulation des Nervus phrenicus bei zentraler Schlafapnoe und Cheyne-Stoke-Atmung	4	4.	Stellenwert von Langzeitkohorten und Registerstudien	8
1.3.3	Enorales Stimulationstraining bei Schnarchen und leichtgradiger Schlafapnoe	4	5.	Ausblick	8
2.	Patientenbenefit: Messinstrumente und Ergebnisse	5	6.	Schlussfolgerung	8
2.1	Aktueller Stellenwert des Patientenbenefits in der Kostenerstattung	5		Interessenskonflikt	8
2.2	Stimulation des Nervus hypoglossus bei obstruktiver Schlafapnoe	5		Literatur	8
2.3	Transvenöse Stimulation des Nervus phrenicus bei zentraler Schlafapnoe und Cheyne-Stoke	6			

1. Einführung und Grundlagen

1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen und Schnarchen

Für die Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen (SBAS) existieren verschiedenste Zahlenwerte, welche sehr deutlich von der jeweiligen Population mit ihren Alters- und Geschlechtsstrukturen und auch den verwendeten Diagnostika abhängt [1]. Mit höherem Übergewicht, v. a. bei Männern und in zunehmenden Alter kann man insbesondere mit den sensiblen polysomnografischen Methoden eines Schlaflabors statt ambulanter Messgeräte wird die Diagnose häufiger gestellt. Da anatomische und pathologische Engstellen des oberen Atemwegs die SBAS begünstigen, ergibt sich die enorme Bedeutung der Erkrankung für die HNO-Heilkunde. In globaler Betrachtung [2], liegt die Prävalenz in mehreren Staaten über 50%. In persönlicher Betrachtung, findet fast jeder in privaten und auch öffentlichen Gesprächsrunden hierzu aufmerksame Zuhörer und Fragen. Für das Schnarchen ist die Häufigkeit noch schwieriger zu bestimmen, da der Leidensdruck des Betroffenen bzw. des Bett-

partners hier eine große Rolle spielt [3, 4]. Die Risikofaktoren für das (pathologische) Schnarchen sind weitestgehend deckungsgleich mit der SBAS, zumal auch die Übergänge zuweilen fließend sind.

Zentrales Diagnosekriterium für das Vorliegen bzw. den Ausschluss einer SBAS ist der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI). Dabei ist ein Sistieren des Atemflusses über mindestens 10 Sekunden als Apnoe definiert, während man bei einer deutlichen Einschränkung über 10 Sekunden zusammen mit einer Weckreaktion und/oder Sauerstoffsättigungsabfall von 4 Prozentpunkten von einer Hypopnoe spricht. Hier hat sich die Definition der Hypopnoe zuletzt „ge-lockert“, weshalb allein dadurch Veränderungen der Prävalenz, aber auch der Indikationsstellung für Therapieverfahren erwartet werden [5]. Gerade weil für Hypopnoen mit Entsättigungen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gezeigt werden konnte, werden auch andere Parameter wie der Entsättigungsindex (Oxygen Desaturation Index/ODI) mitgeführt. Weitere klassische Angaben sind der minimale Sauerstoffsättigungswerte, der allerdings Artefakt

anfällig ist, und die Schlafenszeit unter 90 % Sauerstoffsättigung. Letztere verliert aber bei Lungenvorerkrankungen oder einer Adipositas-Hypoventilation an Aussagekraft.

Der AHI kann mit verschiedenen apparativen Techniken bestimmt werden. Hierbei gilt die überwachte Polysomnografie (PSG) im Schlaflabor seit Jahrzehnten als Referenzmethode [1]. Aufgrund der beschränkten Verfügbarkeit der PSG haben sich verschiedentliche Polygrafiesysteme entwickelt, die mit entsprechender Validierung gut belastbare Ergebnisse aufwiesen. Da sie mit weniger Verkabelungsaufwand auskommen und zumeist in der häuslichen Umgebung durchgeführt werden, kommen sie insbesondere für Zweitlinientherapiepatienten in Betracht, die sich in beengter Schlaflaborsituation unwohl fühlen. Seit mehreren Jahren haben sich Systeme etabliert, die kombiniert Sauerstoffsättigungssignale und den peripher arteriellen Tonus erfassen. Neben der hohen Aussagekraft bei SBAS-Erst- und Verlaufsdagnostik kommen sie ohne Applikationen im Gesicht aus und können mehr als eine Nacht aufzeichnen. Dieses ist für Schlafapnoepatienten mit Beklemmungen wichtig und zur Frage einer Nacht-zu-Nacht-Variabilität, insbesondere bei einer SBAS mit Rückenlage- oder REM-Schlafbezug [6].

Die Therapieentscheidung einer SBAS wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst: Den Schweregrad, die klinischen Symptome, die Nebenerkrankungen, das Berufsbild sowie durch körperliche Auffälligkeiten im oberen Atemweg inklusive Zahnstatus und etwaigem Übergewicht, meist als Body-Mass-Index (BMI) dargestellt. Weiterhin beeinflussen die Erfahrung mit den einzelnen Therapieverfahren und die Fachrichtung der jeweiligen Diagnostikeinrichtung die nächsten Therapieschritte. Für eine ausführliche Abwägung der Therapieoption muss an dieser Stelle auf weiterführende Literatur verwiesen werden. Betrachtet man auszugsweise einige wesentliche Behandlungsoptionen und deren Wirkung auf die Patienten relevante Endpunkte-angliziert patient-reported outcome (PRO)- so wird zunehmend neben den klassischen Ergebnisparametern wie dem AHI auf die Patienten Aspekte Wert gelegt wird. Durch die Validierung dieser psychometrischen Messinstrumente sind sie dann vorrangige Effektparameter und keine Surrogatparameter.

Die Überdrucktherapie (positive airway pressure/PAP) in unterschiedlichen Ausgestaltungen ist eine sehr wirksame Behandlung. Die Atmungsauffälligkeiten und die PRO können unabhängig vom Schweregrad und Patientenalter gut gebessert werden [7], aber die Therapieeffekte unterliegen einer gewissen Dosiswirkungskurve und sind nutzungsabhängig [8]. Die Behandlung mit der Unterkieferprotrusionsschiene bei leicht- bis mittelgradiger Ausprägung der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) ist der PAP-Therapie hinsichtlich die Tagesschläfrigkeit und Lebensqualität in strukturierten Übersichtsarbeiten nicht unterlegen [9], wobei im klinischen Alltag die Kandidaten für diese Behandlung durch Schweregrad, Übergewicht, Zahnstatus und Kostenerstattungssituation vorselektiert sind. Auf hohem Evidenzniveau konnte für die Multi-Level-Chirurgie und die Uvulopalatoplastik mit Tonsillektomie jeweils in der Zweitliniensituation eine relevante Besserung der Tagesschläfrigkeit gezeigt werden [10–12], sodass auch für chirurgische Verfahren belastbare Ergebnisse vorliegen. Daten aktueller systematischer Übersichten legen für die Gewichtsreduktion und Lebensstiländerung gerade bei Männern und höherem Übergewicht gute Effekte hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit nahe [13].

Bei einer vornehmlich zentralen Schlafapnoe bzw. einer Cheyne-Stoke-Atmung kommen PAP-Verfahren mit einer vorgegebenen Ein- und Ausatemungsunterstützung zum Einsatz, z. B. die Adaptive Servoventilation. Sofern eine spezifische Grunderkrankung vorliegt, hier zumeist die Herzinsuffizienz, ist die leitliniengerechte Behandlung vorrangig. Grundsätzlich gibt es bei dem kombinierten Auftreten aus zentraler Schlafapnoe und höhergradiger Herzinsuffizienz aber klare Kontraindikationen für eine Adaptive Servoventilation, die aus der randomisiert-kontrollierten SERVE-HF-Studie gewonnen wurden [14]. Die transnasale Sauerstoffapplikation bei zentraler Schlafapnoe und einer höhergradigen Herzinsuffizienz wird lediglich im Rahmen von Studien empfohlen [15].

Für das Schnarchen erfolgte kürzlich eine umfassende Aufbereitung der Empfehlungen für die diagnostische und therapeutische Abfolge als S3-Leitlinie [3, 4]. Schnarchen wurde hierbei als eigenständiges Phänomen ohne ein etwaig zeitgleiches OSA-Auftreten thematisiert. Es basieren mehrere Empfehlungen auf Expertenkonsens, da explizite Studien zur Schnarchreduktion fehlen, so bei der Gewichtsreduktion oder Rückenlageverhinderung. Für die Unterkieferprotrusionsschiene und einzelne chirurgische Verfahren, u. a. der Radiofrequenzbehandlung am Weichgaumen und der Uvulopalatopharyngoplastik, liegen hingegen aussagekräftige Daten vor. Manche Empfehlungen sind an Voraussetzungen gebunden, so z. B. die Nasenoperationen an eine zeitgleiche Nasenatmungsbehinderung.

Ziel dieses Referates ist es, insbesondere die Therapieeffekte der elektrische Stimulationsverfahren bei SBAS und Schnarchen zu beleuchten, welche die Sichtweise der Patienten berücksichtigt. Diese aus Anamnesen und Verlaufsgesprächen erhobenen Informationen sind in den letzten Jahrzehnten durch mehr und mehr etablierte Fragebogen gestützte Messinstrumente besser vergleichbar. Die Bedeutung der Patientenperspektive ihrer Belastung durch die SBAS und das Schnarchen wird zunehmend und zu Recht in der Vordergrund gerückt, wenn neue Therapieverfahren etabliert werden und ihre Kostenrechtfertigung vor den deutschen Gesundheitsinstitutionen wie dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) diskutiert wird. Der Leser soll häufig verwendete Testverfahren hierzu kennenlernen und an verschiedenen, beispielhaften Behandlungsmethoden der SBAS mit Stimulationstechniken einschätzen können.

1.2 Psychometrische Testinstrumente zum Patienten-Benefit bei Schlaferkrankungen

In der Behandlung der SBAS kommen zahlreiche psychometrische Messinstrumente zum Einsatz, wobei gerade bei den Stimulations-therapien im Wesentlichen die Tagesschläfrigkeit, die Schlafqualität und die erkrankungsbezogene bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität in den PRO repräsentiert werden [16].

Die **Epworth Sleepiness Scale (ESS)** von Johns hat sich seit ihrer Erstvorstellung 1991 als unumstrittene Methode zur Erfassung der subjektiven Tagesschläfrigkeit etabliert [17]. Mittels acht Einzelfragen soll der Patient in 4 Abstufungen von 0 bis 3 angeben, wie wahrscheinlich ein Einnicken bzw. Einschlafen in den vergangenen Wochen für sich bewertet wird. Aus der Summe der acht Antwortmöglichkeiten kann eine unauffällige, grenzwertige oder pathologische Tagesschläfrigkeit erfasst werden. U. a. für den deutschsprachigen Raum existieren Normwerte, die ab 10 Punkten als auffällig

► **Tab. 1** Vergleich der Hypoglossusstimulationsverfahren bezüglich technischer Ausgestaltung und Indikation.

	Inspire Medical	Liva Nova (früher Im Thera)	Nyxoah
Erfassung der Atmungsaktivität	Atmungssynchron	Atmungsunabhängig	atmungsunabhängig
Energieabgabe	Am Ende der Expiration	Dauertonisierend über alternierende Aktivierung	Phasisch; Abstimmung an Atmung in PSG
Stimulationsort	Unilateral an Protrusionsfasern	Unilateral am Hypoglossusstamm	Bilateral an Hypoglossusendästen
Energieversorgung	Vollimplantiert, Batterie	Vollimplantiert, Akkumulator	Teilimplantiert, Akkumulator per Induktion
MRT-Kompatibilität	Eingeschränkt (u. a. Kopf und Extremitäten bis 1,5 Tesla möglich)	Nein	1,5 und 3,0 Tesla möglich ohne Körperteileinschränkung
Schlafendoskopie notwendig	Ja, zum Ausschluss komplett konzentrischer Weichgaumenkollaps	Nein	Ja, zum Ausschluss komplett konzentrischer Weichgaumenkollaps

gelten [18]. Der Fragebogen besticht durch die gute Verständlichkeit der kurzen Fragen zu Alltagssituation und die umfangreiche Verwendung in verschiedensten Fragen zur Schlafmedizin, sodass der ESS fast bei allen größeren Therapiestudien zur SBAS mitgeführt wird.

Der **Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)** wurde in den vergangenen Jahren bei zahlreichen Studien zur Stimulationstherapie verwendet, um die schlafbezogene Lebensqualität zu erfassen. Der Test umfasst 30 Fragen, die jeweils 5 Unterskalen zugeordnet sind wie z. B. Aktivitätsniveau oder Vigilanz [19]. Aus den fünf Antwortmöglichkeiten wird dann ein gewichteter Gesamtwert zwischen 5,0 und 20,0 Punkten gebildet. Eine hohe Punktzahl repräsentiert eine hohe schlafbezogene Lebensqualität. Punktwerte unter 17,9 spiegeln eine eingeschränkte subjektive Lebensqualität wieder [8]. Gerade wenn mehrere Fragebögen eingesetzt werden, kann eine Verzerrung durch Ermüdung beim Befragten auftreten. Hier bietet sich die Option, den gekürzten FOSQ-10 zu verwenden.

Der **Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)** beschreibt ebenfalls die schlafbezogene Lebensqualität und dient der Unterscheidung zwischen einer „guten“ und „schlechten“ Schläfer in der Eigenwahrnehmung der vergangenen 4 Wochen [20]. Aus 19 Fragen wird dann ein Punktwert zwischen 0 und 21 gebildet, wobei höhere Punktwerte auf eine höhere Lebensqualität hinweisen. Im Gegensatz zum FOSQ geht der PSQI weniger auf die Tageseffekte ein, aber deckt konkreter Schlafstörungen wie die Insomnie ab bezüglich der Schlaflatenz und -länge sowie des Schlafmitteleinsatzes.

Der **Insomnia Severity Index (ISI)** befasst sich in seinen sieben Aussagen und ihren fünf Auswahlmöglichkeiten mit verschiedenen Insomnieaspekten wie Ein- und Durchschlafproblemen oder dem Früherwachen [21, 22]. Zudem wird die Eigen- und Fremdwahrnehmung der Schlafstörung berücksichtigt, sodass dann aus der Punktesumme 4 verschiedene Kategorien zur leicht-, mittel- oder schwergradigen Ausprägung bzw. keine klinisch bedeutsame Insomnie gebildet werden können. Neben diesen existierenden Kategorien gibt es aber noch keinen etablierten Grenzwert, aber in den deutschsprachigen Validierungsstudien wurden für verschiedene Vergleichskollektive wurden Mittelwerte zwischen 6 und 7 ermittelt [23].

1.3 Stimulationstherapien bei schlafbezogene Atmungsstörungen

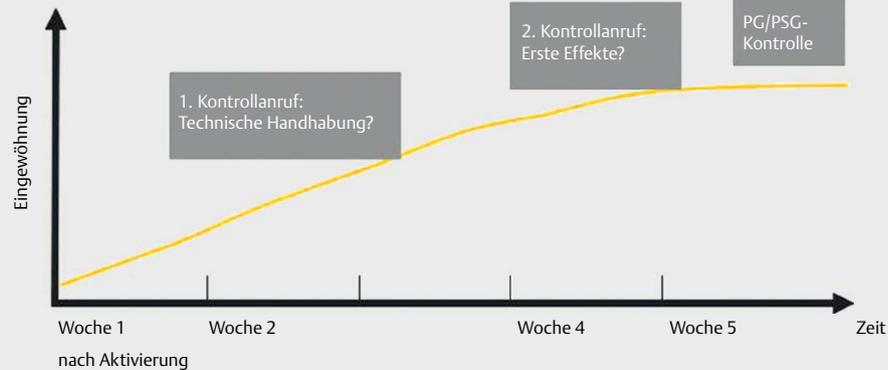
1.3.1 Stimulation des Nervus hypoglossus bei obstruktiver Schlafapnoe

Die Stimulation des Hypoglossusnerves (HNS) wird bereits seit den 1990ern bei der obstruktiven Schlafapnoe eingesetzt, wobei aber im Wesentlichen seit der STAR-Studie 2014 [24] das Verfahren zunehmend klinisch eingesetzt und intensiv wissenschaftlich begleitet wird [25, 26]. Derzeit stehen in Deutschland mehrere Implantate von verschiedenen Herstellern zur Verfügung, die sich in der Indikationsstellung, technischen Ausführung und Therapieanpassung sowie v. a. der Evidenzlage unterscheiden: die atmungsgesteuerte selektive (Fa. Inspire Medical) und die unilaterale kontinuierliche Hypoglossusstimulation (Fa. LivaNova; früher ImThera Medical) sowie die bilaterale Stimulation (Fa. Nyxoah S.A.) [26, 27]; (► **Tab. 1**). Alle Therapievarianten sind der Zweitliniensituation nach PAP-Therapie vorbehalten [28]. Hinsichtlich der Grenzen des Übergewichts im BMI weichen einzelne Studien voneinander ab bzw. finden sich im Conformité Européenne (CE)-Label keine Grenzen [26], wobei aber mit zunehmendem BMI der komplett konzentrischer Kollaps häufiger in der Schlafendoskopie als Ausschlusskriterium zu finden ist [29], (► **Tab. 1**).

Die HNS-Verfahren werden erst nach einer mehrwöchigen Einheilungsphase aktiviert und dann klinisch und polysomnografisch kontrolliert eingestellt, wobei in ausgewählten Fällen auf die PSG ganz verzichtet werden kann [30]. Exemplarisch ist der Einstellungs- und Therapiekontrollverlauf dargestellt (► **Abb. 1**), wobei empfohlen ist, Therapieeffekte, Nutzungsintensität und Nebenwirkungen jährlich zu kontrollieren [26, 31].

1.3.2 Transvenöse Stimulation des Nervus phrenicus bei zentraler Schlafapnoe und Cheyne-Stoke-Atmung

Die transvenöse Stimulation des Nervus phrenicus (remede, Fa. Respicardia) wird bei den Patienten mit zentraler Schlafapnoe und Cheyne-Stoke-Atmung eingesetzt. Im Gegensatz zu der HNS-Therapie gibt es keine Therapiesteuerung durch eine Patientenfernbedienung, da man initial bei zumeist eingeschränkt aktiven Herzinsuffizienzpatienten von einem gleichmäßigeren Tagesrhythmus



► **Abb. 1** Darstellung der begleiteten Therapieeingewöhnung bei der atmungsgesteuerten Hypoglossus-Stimulation. Sechs und 12 Monaten sowie jährlich wird eine Kontrolle zur Effektivität auf die Tagesschläfrigkeit und die schlafbezogene Atmungsstörung in einer Poly(somno)grafie und zur Therapienutzung empfohlen [Steffen 2020]. PG = Polygrafie ; PSG = Polysomnografie.

ausgang. Die Therapie startet, wenn folgende drei Bedingungen vorliegen:

1. Innerhalb der individuell programmierbaren Uhrzeitbereich z. B. 22 Uhr bis 6 Uhr,
2. Der Patient hat die Schlafposition im Liegen eingenommen (der Impulsgenerator enthält einen justierbaren Neigungssensor) und
3. Mittels Aktinografie wird eine konstante Lage als Ruhesituation erkannt.

Über programmierbare Zeitvariablen wird die Stimulation unterbrochen, wenn der Patient sich dreht oder für einen Toilettengang aufsteht.

Durch die interventionelle Kardiologie werden ein Impulsgenerator, eine Impulssonde sowie optional eine Sensorsonde eingebracht. Auf Höhe des Perikards verläuft die Vena pericardiophrenica längerstreckig parallel zum Nervus phrenicus. Über einen subklavikulären Zugang kann dann unter Durchleuchtung in diese Vene eine Stimulationssonde eingebracht werden, deren korrekte Lage durch Zwerchfellbewegung bei Testströmen überprüft wird. Wenn auch optional, wird über den gleichen Zugang auf der Gegenseite in die Vena azygos eine am Ende spiralförmige Sensorsonde eingebracht, die durch die Erkennung von Wandbewegungen Atmungsanstrengungen des Thorax registriert. Nach einmonatiger Einheilung erfolgt die Erstaktivierung und Programmierung der Bedingungen, unter denen ein Impulsabgabe stattfindet. Für die Eingewöhnungsphase wird individuell eine gestufte Impulssteigerung programmiert, wobei in den ersten Monaten meist mehrere Umprogrammierungen erfolgen, um Patientenerfahrungen und Schlafgewohnheiten zu berücksichtigen. Eine polysomnografische Justierung hilft, ist aber nicht zwingend. Die Therapieeffekte werden dann klinisch und polygrafisch kontrolliert.

1.3.3 Enorales Stimulationstraining bei Schnarchen und leichtgradiger Schlafapnoe

Seit knapp 20 Jahren gibt es für die elektrische Stimulation bereits randomisierte kontrollierte Studien, die eine Reduktion des Schnar-



► **Abb. 2** Therapiegerät aus Mundstück und Kontrolleinheit.

chens durch ein zwanzigminütiges Training zweimal am Tag über acht Wochen zeigten [32] bzw. in anderen Studienaufbauten mit EKG-Elektroden [33, 34] Verse; Wiltfang]. Aufbauend auf Machbarkeitsstudien [35] folgten für das eXcite OSA® (früher Snoozeal, Signifier Medical Limited) prospektive Kohortenstudien [36, 37]. Über eine Kontrolleinheit mit Griff wird das abwaschbare Mundstück angesteckt, welches jeweils 2 Kontakte ober- und unterhalb der Zunge aufweist. Mittels einer App kann die Kontrolleinheit gesteuert werden (► **Abb. 2**). Das Trainingsprogramm wird über zwanzig Minuten tags durchgeführt und beinhaltet bipolare Niedrigfrequenzströme (bis 20 Hz) mit einer Impulsstärke von maximal 15 mV. Dabei wechseln sich Bursts von sechs Sekunden Länge mit Ruhephasen über 4 Sekunden ab.

In den bisherigen Studien wurde dieses Therapiegerät eingesetzt, wenn eine OSA mit mehr als 15/h im AHI und ein Übergewicht über 35 kg/m² ausgeschlossen wurden. Es durften keine wesentlichen Atemwegseinschränkungen durch z. B. Nasenpathologien oder Tonsillenhyperplasien vorliegen. Operation wegen Schnarchen im Mundbereich waren ein weiterer Ausschlussgrund.

2. Patientenbenefit: Messinstrumente und Ergebnisse

2.1 Aktueller Stellenwert des Patientenbenefits in der Kostenerstattung

Die Behandlungsrichtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) beziehen sich u. a. auf Gutachten des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), wenn eine Methode durch die Gesetzlichen Krankenkassen erstattet werden soll. Interessanterweise werden im IQWiG-Bericht zur Unterkieferprotrusionsschiene bei OSA klassische schlafmedizinische Parameter zur Ergebnisbewertung wie der AHI oder ODI als nicht patientenrelevanter Endpunkt bewertet, da diesen lediglich das Niveau eines Surrogatparameters zugesprochen wird [9]. Daher wurden im methodisch strengen Bericht lediglich die Literaturergebnisse berücksichtigt, die mit validierten Testinstrumenten wie z. B. dem ESS oder dem FOSQ durchgeführt wurden.

Dieses Beispiel für die Herangehensweise der Methodenbewertung in der OSA-Behandlung unterstreicht die Bedeutung der PRO, die mit entsprechend belastbaren psychometrischen Methoden erhoben wurden. Ein Verweis auf ausschließlich polygrafische bzw. polysomnografische OSA-Parameter liefert daher nur einen Teilbeitrag für die Beurteilung eines Therapieverfahrens im Kostenübernahmeprozess in Deutschland.

2.2 Stimulation des Nervus hypoglossus bei obstruktiver Schlafapnoe

Es existieren überwiegend für die **atmungsgesteuerte HNS** Publikationen. Es gibt zum einen die vom Hersteller Fa. Inspire Medical initiierten und unterstützten prospektiven Kohortenstudien STAR [24, 38–40] und die German-Postmarket Studie [31, 41–43] sowie die Registerstudie ADHERE [44, 45] inklusive der prospektiven Vergleichsstudie im Wartearmdesign [46]. Zum anderen gibt es unabhängige Kohortenstudien von größeren Implantationszentren mit teilweise mehrjährigen Nachuntersuchungen [47–51] und die randomisierte kontrollierte Therapieerzeugungsstudie EFFECT [52].

Hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit reduziert sich der **ESS** innerhalb der ersten 12 Monate von initial 11 auf 6 in der STAR-Studie [24], German-Postmarket-Studie [41, 42] und in der Analyse von 2 US-Zentren mit kurzer Verlaufskontrolle [49] bzw. auf 7 Punkte bei der Analyse von gut 1000 Patienten des ADHERE-Registers [44]. Somit ist die Differenz in den meisten Arbeiten bei etwa 5 Punkten im ESS bis hin zu 6,5 [47]. In einer Substudie des ADHERE-Registers als Vergleich mit Patienten, die auf eine Kostenübernahme warten, reduzierte sich ebenfalls unter HNS-Therapie der ESS um 5 Punkte, während die Therapiekandidaten im Wartearm einen Anstieg um 1,8 Punkte aufwiesen [46]. In den fortführenden Auswertungen des ADHERE-Registers zeigen sich diese Besserungen im Vergleich der Patientengruppen mit einem BMI unter 32 und mit einem BMI zwischen 32 und 35 kg/m² unabhängig vom Übergewicht [45]. Aktuell wurde die deutsche randomisierte Therapieerzeugungsstudie EFFECT publiziert, die bei insgesamt 89 Studienteilnehmern eine Differenz von 4,6 Punkten unter Therapie gegenüber Sham berichtet [52]. Insgesamt scheint sich diese Reduktion um fast generell 5 ESS-Punkte auch bei älteren Patienten zu ergeben, wie es eine Auswertung bei Veteranen in der US-amerikanischen Militärversor-

gung darstellt [51]. Bei 53 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren ergab sich auch eine Verbesserung von 11 auf 6 Punkte. In einer gematchten Analyse von geriatrischen Patienten über 64 Jahren mit jüngeren ergab keinen relevanten Unterschied in der Besserung der Tagesschläfrigkeit, obwohl die Rate an Komorbiditäten bei den älteren Patienten höher war [53]. Eine ESS-Reduktion unter HNS-Therapie korreliert in einigen Kohorten nicht mit objektiven OSA-Parametern wie dem AHI und ODI [43, 50], weshalb auch formale Nicht-Therapieansprecher bei klinischer Besserung zur Nutzung motiviert werden sollen [54]. Diese guten Ergebnisse zeigen sich auch stabil in der langfristigen Perspektive, wie es von den 3- bzw. 5-Jahresdaten der STAR-Kohorte mit einem ESS von 11 auf 7,0 bzw. 6,9 Punkten deutlich wird [38, 40]. Von den initial 60 Studienteilnehmern der German-Postmarket-Studie liegen nach 2 und 3 Jahren die Daten von 41 bzw. 38 Patienten vor, die eine stabile ESS-Reduktion von 13 Punkten zu Beginn dann auf 4 bzw. 6 zeigen [31]. In einer anderen Kohortenauswertung weisen die 68 der hier insgesamt 132 untersuchten Nachsorgepatienten, welche mindestens 3 Jahre lang versorgt wurden, eine deutliche Reduktion von 14 auf 7 Punkte im ESS auf. Werden allerdings parallel klinisch relevante insomnische Beschwerden beklagt, ist die Reduktion lediglich bei 3,5 Punkten [50].

Neben dem ESS führten mehrere der eben genannten Kohortenstudien auch den **FOSQ** zur schlafbezogenen Lebensqualität mit. Dabei waren die Ausgangswerte der STAR- und German-Postmarketstudie sehr ähnlich mit knapp über 14 Punkten und auch die Besserung auf 17,3 nach einem Jahr [24, 41, 42] und stabil nach 3 bzw. 5 Jahren bei 17,4 bzw. 18,0 [38, 40]. Dieser Unterschied von gut 2 Punkten wurde auch in der randomisiert-kontrollierten Therapieerzeugungsstudie EFFECT herausgearbeitet [52]. Die Substudie des ADHERE-Registers verwendete in dem prospektiven Vergleich zwischen der Therapiegruppe und den HNS-Kandidaten im Wartearm die Kurzfassung des FOSQ, den FOSQ-10 [46]. Dabei war die Differenz bei Studienende unter Therapie von median 18 mit und 12 ohne Therapie sehr offensichtlich. Eine Langzeitkohorten mit 132 Patienten zeigt, dass bei den 64 Untersuchten mit 2 Jahren oder weniger nach Implantation die Besserung bei 3,1 Punkten im FOSQ beträgt gegenüber 4,4, wenn die HNS-Therapie mindestens 3 Jahre schon aktiv ist [50]. Diese Untersuchung zeigt aber auch den Einfluss synchroner insomnischer Beschwerden, da ohne diese der FOSQ-Wert sich um 4,5 und sonst nur um 1,5 Punkte bessert. Dieses gilt es bei der Beratung hinsichtlich der Erwartungshaltung zu den PRO zu beachten, da die AHI- und ODI-Senkung sich nicht zwischen beiden Gruppen unterscheidet.

Neben dem ESS und dem FOSQ existieren für die atmungssynchrone HNS nur spärliche Publikationen, die den validierte Fragebögen verwenden und hierbei ist der **ISI** zu insomnischen Beschwerden aufzuführen. In der zuvor bereits erwähnten Kohorte älterer Veteranen wiesen die Hälfte auffällige Werte von durchschnittlich 16 Punkten auf [51]. In einer anderen Nachsorgekohorte mit 132 Patienten zeigten 34 eine mittel- bis schwergradige Beeinträchtigung durch eine synchrone Insomnie [50]. Hier lag der Median bei 18,5 Punkten. Die 34 Insomniepatienten waren im Gegensatz zu den anderen vergleichbar hinsichtlich Alter, Geschlechtsverteilung und OSA-Schweregrad, aber hatten statistisch relevant höhere ESS- und FOSQ-Ausgangswerte. Somit wird deutlich, dass in den Zweitliniensituationen auf die Insomnieaspekte

geachtet werden muss und in diesen Fällen eine eventuell engere Betreuung anzustreben ist, um bei geringerer Besserung der Tagesschläfrigkeit und Lebensqualität trotz vergleichbarer OSA-Kontrolle die Nutzung der HNS-Therapie zu fördern.

Für die **unilaterale kontinuierliche HNS** liegen 6- und 12-Monatsdaten vor. Hier konnte nach sechs Monaten bei 46 Teilnehmern der initiale ESS von 12,0 auf 8,3 Punkte gesenkt werden, wobei bzgl. der AHI-Reduktion 35 % Therapieansprecher waren [55]. Die 12-Monatsdaten zeigen bei 13 Patienten eine durchschnittliche Besserung des ESS von 10,8 auf 7,9 Punkte mit einer deutlich höheren Rate an Therapieansprechern von 76,9 % [56]. Für Dezember 2022 wird das Ende der randomisierten THN3-Studie mit 138 Teilnehmern erwartet [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02263859], welches in den sekundären Endpunkten die Tagesschläfrigkeit und Lebensqualität mithilfe u. a. des ESS und FOSQ-10 erfasst.

Bei der **bilateralen HNS** konnte in einer multizentrischen Studie von 27 initialen Teilnehmern dann bei 22 Patienten zum 6-Monatszeitpunkt eine gebesserte Tagesschläfrigkeit im ESS von 11,0 auf 8,0 Punkten und eine höhere schlafbezogene Lebensqualität im FOSQ-10 von 15,3 auf 17,2 Punkten erreicht werden [57]. Aktuell laufen 2 Studien, von denen sich die DREAM-Studie [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03868618] in ihrer Anmeldung auf Sicherheitsaspekte und sowie AHI- und ODI-Effekte fokussiert. Hingegen wird in der BETTER SLEEP-Studie [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03763682] unter den anderen Endpunkten der ESS und der FOSQ-10 mit in das Studienkonzept miteinbezogen, welches auf 3 Jahre angelegt ist und explizit die Ergebnisse zwischen Patienten mit und ohne einen komplett konzentrischen Kollaps in der medikamentös induzierten Schlafendoskopie vergleicht.

2.3 Transvenöse Stimulation des Nervus phrenicus bei zentraler Schlafapnoe und Cheyne-Stoke

Die Daten für die transvenöse Stimulation des Nervus phrenicus beruhen im Wesentlichen auf der Pilotstudie mit 57 [58] und der anschließenden Schlüsselstudie mit initial 151 eingeschlossenen Teilnehmern [59] sowie die Folgestudien letzterer zu den Langzeitergebnissen nach u. a. 5 Jahren [60]. Insgesamt muss bei der Betrachtung der ESS-Werte zu Tagesschläfrigkeit beachtet werden, dass in diesen beiden Kohorten der Anteil von herzinsuffizienten Patienten mit NYHA \geq II bei 70 bzw. 60 % hoch ist. Allgemein wiesen z. B. die gut 1300 Teilnehmer der SERVE-HF-Studie zur zentralen Schlafapnoe, bei welcher randomisiert zur optimalen Herzinsuffizienzbehandlung die Adaptive Servoventilation angepasst wurde, einen ESS-Wert von 7,0 bzw. 7,1 auf [14].

Die Ergebnisse der Pilotstudie erbrachte eine Reduktion des ESS von 8,0 auf 6,1 Punkte nach 6 Monaten [58]. In der Schlüsselstudie wurden beide Studienarm implantiert, aber die randomisierte Kontrollgruppe um drei Monate verzögert aktiviert [59]. Hier ergab sich dann bei initial 10,2 bzw. 9,5 Punkten eine Besserung um -3,6 im Behandlungsarm gegenüber +0,1 Punkten im Kontrollarm ($p < 0,0001$). Diese Reduktion auf einen Median von 9 bzw. einer Reduktion um 3 Punkte hielt sich dann auch in der 5-Jahreskontrolle bei 53 Patienten [60]. 62 % der Patienten in der Langzeituntersuchung wiesen eine ESS-Besserung um mindestens 3 Punkte auf. Auch in der Subanalyse der ausschließlich 96 herzinsuffizienten Patienten mit einem Ausgangswert von 8,9 Punkten wurde

diese ESS-Reduktion um etwa 3 nach 12 Monaten beobachtet [61]. Aktuell ist das erste europäische Studienzentrum des ReST-Registers in Lübeck [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03884660] aktiv geworden. In dem auf 500 Patienten begrenztem prospektiven Register werden neben dem ESS zur Tagesschläfrigkeit auch Herzinsuffizienz bezogene Lebensqualitätstest wie der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) verwendet.

2.4 Enorales Stimulationstraining bei Schnarchen und leichtgradiger Schlafapnoe

Für das enorale Stimulationstraining eXciteOSA, Fa. Signifier Medical technologies, liegen interessanterweise sowohl Daten zur Tagesschläfrigkeit und schlafbezogenen Lebensqualität des Schnarchenden als auch des betroffenen Bettpartners vor. In der Machbarkeitsstudie mit der Endanalyse von 13 Patienten wurde beim Fokus auf die Schnarchreduktion lediglich der ESS der Gesamtkohorte mit 7,4 Punkten vor Studienbeginn angegeben [35]. Bei der prospektiven Studie eines Behandlungszentrums [36] reduzierte sich die Tagesschläfrigkeit des Schnarchenden von 8,4 auf 6,1 Punkte ($p < 0,001$), während die Reduktion beim Bettpartner ohne statistische Relevanz verblieb (ESS 5,8 auf 5,0 Punkte, $p = 0,21$). Hingegen verbesserte sich bei beiden die Lebensqualität im PSQI signifikant von 7,0 auf 5,9 ($p = 0,004$) bzw. 7,3 auf 6,3 Punkte ($p = 0,03$). Die folgende prospektive multizentrische Studie [37], deren 115 Patienten zu 56 % aus Betroffenen mit leichtgradiger OSA und zu 44 % aus Schnarchern mit einem AHI $< 5/h$ bestand, zeigte ebenfalls wieder einen signifikanten Anstieg der schlafbezogenen Lebensqualität in beiden Gruppen: Die unter Therapie befindlichen Schnarchern verringerten den PSQI von 7,2 auf 5,8 Punkte ($p < 0,001$) und die Bettpartner von 6,9 auf 5,9 ($p < 0,02$). Analog zur vorherigen Arbeit [36] war auch hier die Tagesschläfrigkeit im ESS beim Schnarcher (8,4 auf 5,8 Punkte, $p < 0,01$) klar gebessert, während die Veränderung beim Bettpartner keine statistische Relevanz erreichte (6,2 auf 5,7 Punkte, $p = 0,22$). Ein hoher ESS-Ausgangswert korrelierte gut mit einem Therapieansprechen hinsichtlich der objektivierbaren Laustärke des Schnarchens. Zukünftig werden von einer 200 Patienten umfassenden Markteinführungsstudie [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04392765] weitere patientenrelevante Effekte zu erwarten sein, da hierbei neben dem EQ-5D wieder auch der ESS und der PSQI verwendet werden.

3. Therapienutzung

3.1 Schlafdauer in Deutschland

Die Angaben zur Schlafdauer der erwachsenen Bevölkerung variieren je nach Kohorte und Erhebungsmethode deutlich voneinander. Daher sind als Orientierung folgende neuere, vornehmliche deutsche Daten aufgeführt. In der vom Robert-Koch-Institut als Gesundheitsmonitoring gestarteten Studie zur „Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) wurden über 8100 Erwachsene u. a. zu ihrer selbst eingeschätzten effektiven Schlafdauer der vergangenen 4 Wochen befragt [62]. 81,6 % gaben eine Schlafenszeit zwischen 6 und 8 Stunden an, lediglich 12,3 % gleich oder weniger als 5 Stunden und 6,1 % mehr als 9 Stunden. In einer aktuellen Arbeit erfolgte die Schlafregistrierung von knapp 400 Erwachsenen mit einem Altersdurchschnitt von $45,0 \pm 14,2$ Jahren und 50,9 % Frauen im ambulanten Bereich [63]. Dabei ergab sich im Median eine

Schlafdauer von etwa 6,5 Stunden, der u. a. von dem Status einer Voll- oder Teilzeittätigkeit, dem Geschlecht und dem Wochentag beeinflusst wird.

Anhand der Nutzungsstunden von gut 4200 PAP-Gerätedaten eines Medizinproduktherstellers konnten für das deutsche Versorgungssystem retrospektive Nutzungsdaten erhoben werden [64]. Dabei wurde die durchschnittliche Nutzung mit 6,4 Stunden ermittelt, wobei 91,8 % ihr PAP-Gerät über 4 Stunden verwendeten. In anderen, internationalen Kohorten wie der SAVE-Studie mit über 2700 Probanden lag die mittlere Nutzung bei 3,3 Stunden pro Nacht [65].

3.2 Stimulation des Nervus hypoglossus bei obstruktiver Schlafapnoe

Die Nutzung der atmungsgesteuerten HNS kann sowohl telemetrisch aus dem IPG direkt ausgelesen oder indirekt über die Patientenfernbedienung in ein Cloud basiertes Nutzungssystem des Herstellers eingespielt werden. Letzteres hat den Vorteil, dass auf die einzelne Nacht Schlafenszeiten sowie Nutzungen der Pausenfunktion und der jeweiligen Impulsstärkenwahl dokumentiert werden können. In vielen deutschen Kliniken ist die Anwendung derzeit aus Datenschutzüberlegungen oder aus Erwägungen von Sicherungssystemen der klinikeigenen Informationstechnologie nicht möglich. Die Daten aus den bisherigen Publikationen kommen somit zumeist über die telemetrische Auslesung, die als Gesamtnutzungsstundenzähler fungiert und dann rechnerisch eine Wochenutzung zusätzlich präsentiert. Diese hat dann unter Umständen eine schwächere Aussagekraft als die nachtspezifische Fernbedienungsauslesung, da z. B. mehrwöchige Nichtnutzung direkt vor einer Auslesung nicht augenfällig wird, wenn die viele Monate zuvor regelmäßig die Therapie verwendet wurde.

Die Nutzung wird in den meisten Publikationen mit etwa 5,6 Stunden angegeben, so in der aktuellen Auswertung von 1800 Patienten des ADHERE-Registers oder der German Postmarket-Studie [42, 45]. Für letztere liegen auch 2 bzw. drei Jahren die Nutzungsangaben vor mit 6,1 bzw. 6,3 Stunden vor [31]. Vereinzelt gibt es mit 6,6 Stunden höhere Angaben für Publikationen einzelner Klinikkohorten nach 12 Monaten [47] oder nach drei Jahren [66]. In einer Auswertung zweier Kliniken mit 102 Patienten ergab sich eine gute Korrelation zwischen der objektiven Nutzung und den Angaben aus Patientensicht ($r=0,485$; $p<0,001$) [67]. Hier lag die objektive Nutzung bei 5,7 Stunden, wobei 55,7 % die Therapie mehr als 6 und 77,4 % mehr als 4 Stunden pro Nacht nutzten. Auf die Nutzung haben verschiedene Parameter Einfluss. So haben Frauen in der Auswertung von mehr als 1000 Teilnehmern des ADHERE-Registers eine tendenziell bessere Nutzung (5,9 gegenüber 5,5 Stunden, $p=0,18$) [44]. Hier bei gilt es zu beachten, dass andere Publikationen längere Schlafenszeiten bei Frauen in Deutschland auführen [63]. Die Nutzung der HNS war bei einem BMI unter 32 kg/m² besser in der Gruppe mit einem BMI zwischen 32 und 35 kg/m² ($p=0,028$) [45]. Hier mag das geringere Therapieansprechen in der übergewichtigeren Gruppe eine Rolle spielen, obwohl die AHI-Reduktion keinen Unterschied zeigte. In einer Vergleichsstudie zwischen Patienten über 65 Jahren gegenüber Jüngeren, welche AHI und BMI gematcht wurden, zeigte eine deutlich bessere Therapie-nutzung mit 6,7 Stunden jeweils nach 6 und 12 Monaten bei den Älteren, während die Jüngeren mit 5,8 bzw. 5,0 Stunden die The-

rapie weniger nutzten [53]. Patienten mit klinisch relevanten insomnischen Beschwerden wiesen mit 5,2 Stunden eine verringerte Nutzung auf gegenüber den ohne Insomnie mit 6,1 Stunden [50].

Für die unilaterale kontinuierliche HNS liegen keine Nutzungsauswertungen vor [27].

Die derzeitige Version der bilateralen HNS ermöglicht keine objektivierbare Nutzungsanalyse, sodass für die 22 Patienten nach 6 Monaten eine Fragebogen gestützte Ergebnisse existieren [57]. Dabei berichteten 91 % der Teilnehmer über eine Nutzung von mehr als 5 Tagen und 77 % über eine mehr als fünfstündige Nutzung.

3.3 Transvenöse Stimulation des Nervus phrenicus bei zentraler Schlafapnoe und Cheyne-Stoke

Anders als bei der atmungsgesteuerten HNS ist die Nutzungshäufigkeit prinzipiell nicht vom Patientenwunsch steuerbar, da die Behandlung von den individuell programmierbaren Voraussetzungen abhängt: Innerhalb festgelegter Uhrzeiten, Patientenaktivität unterhalb der Aktinografieschwellenwerte und Einnehmen der jeweiligen Körperlage zum Schlafen. Somit wird die Therapie z. B. nachts bei wiederholten Toilettengängen bei Patienten mit Herzschwäche unterbrochen, oder aber eine Schlafenszeit außerhalb programmierter Zeiten z. B. nachmittags weder therapiert noch als Nutzung erfasst.

In der Pilotstudie mit 6-Monatsperspektive [58] wurde die Therapie in 5,4 Stunden von 5,8 Stunden potentieller Schlafenszeit mit den aufgeführten Rahmenbedingungen aktiv. Die folgenden Publikationen wie auch die 5-Jahresverlaufskontrolle der Schlüsselstudie [59, 60] geben allerdings keine Ergebnisse zu Therapiezeiten wieder.

3.4 Enorales Stimulationstraining bei Schnarchen und leichtgradiger Schlafapnoe

Für das enorale Stimulationstraining können naturgemäß keine Adhärenzdaten angegeben werden, da das zwanzigminütige Training 2-mal [35] oder einmal [36, 37] tags im Wachzustand durchgeführt wird. Ob das Training tags regelmäßig durchgeführt wird, kann über die Steuerungsapplikation des Mobiltelefons erfasst werden. Dabei war die Trainingscompliance mit durchschnittlich 83 % [37] bzw. 83,3 % [36] hoch, wobei die Spanne für letztere Kohorte mit 59,5 bis 95,2 % angegeben wird.

4. Stellenwert von Langzeitkohorten und Registerstudien

Mehrere Neurostimulationsverfahren haben das Niveau von Machbarkeitsstudien verlassen bzw. für neue Verfahren liegen Vergleichswerte vor. Neben den klassischen OSA-Parametern wie AHI und ODI berücksichtigen mehrere Register und Langzeitnachuntersuchungen auch patientenbezogene Ergebnisse wie die Tagesschläfrigkeit, Nutzung und Lebensqualität. Für Effekte bestimmter OSA assoziierte Erkrankungen wie der Herzinfarkt oder Herzrhythmusstörungen ist die 6- oder auch 12-monatige Perspektive zu kurz bzw. auch eine dreistellige Gruppengröße zu klein. Daher werden mehrjährige Nachverfolgungen benötigt. Die Auswertungen von mittlerweile vierstelligen Registerkohorten wie dem ADHERE zur atmungsgesteuerten

HNS bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse vor der Implantation und im ersten Therapiejahr werden mit Spannung erwartet. Zudem braucht es bei einem Implantat einen strukturierten Report zu technischen Auffälligkeiten und Komplikationen, sodass Erfahrungen von einzelnen Kliniken besser eingeordnet werden können. Gerade in einem interdisziplinärem Versorgungskonzept aus HNO-chirurgischer Implantation und schlafmedizinischer Therapieeinstellung sowie Nachsorge bedarf es einer geregelten Verantwortlichkeit beim Auftreten von Problemen und Ansprechpartner für den Patienten [26].

5. Ausblick

Mit den strukturierten Studien zur Neurostimulation in den vergangenen 10 Jahren hat sich auch das Evidenzniveau für Nichtstimulationsverfahren in der Schlafchirurgie verstärkt und die Erfassung von PRO standardisiert. Zukünftig ist für verschiedene Verfahren eine vermehrte Forschungsaktivität zur Personalisierung unter Berücksichtigung anderer (Schlaf-)Erkrankungen zu erwarten. Die Folgeerscheinungen unbehandelter Schlafapnoe auf das Herzkreislauf- und das metabolische System sowie zum Risiko von Verkehrsunfällen bei Sekundenschlaf werden in den Fokus rücken, da sich die hohen Initialkosten bei der Implantation gegenüber Nichtbehandlung bzw. Standardverfahren rechtfertigen müssen [68]. Dabei werden validierte psychometrische Verfahren wie krankheitsspezifische Lebensqualitätsbögen einen festen Stellenwert haben.

Hinsichtlich der technischen Weiterentwicklung wird neben der Miniaturisierung die telemetrische Anbindung auszubauen sein, wobei aber gerechtfertigte (Daten-)Sicherheitsaspekte der Patienten und der teilnehmenden Kliniken und Praxen in einer Welt vermehrter Cybereingriffe auch auf Gesundheitsakteure zu berücksichtigen sind. Hier wäre eine Rechnerbasierte Fernbedienungsauswertung ein Ausweg, um z. B. bei medikolegalen Fragen verlässlicher die Aspekte des Sekundenschlafs bei Verkehrsunfällen unter Therapie beleuchten zu können. Weiterhin ist zu erwarten, dass die teilweise eingeschränkte MRT-Tauglichkeit auf bestimmte Feldstärken bzw. Körperregionen absehbar verbessert wird, zumal einzelne Anbieter bereits eine Ganzkörperzulassung haben. Analog zu den verfeinerten Einstellungsmöglichkeiten bei der PAP-Therapie vor bereits vielen Jahren, würden viele Patienten von detaillierterer technischer Ausgestaltung profitieren. Zu nennen sind die Rampenfunktion, sodass der Impuls nicht abrupt beginnt, oder ein Lagesensor, der eine Rückenlage spezifische Impulsstärke erlaubt einzustellen.

Zudem wurden erste Ergebnisse zur Anwendung der Neurostimulation an anderen Nervenstrukturen veröffentlicht. Ob die Stimulation des Nervus laryngeus superior [69] oder der Ansa cervicalis [70] allein eine Stabilisierung des oberen Atemwegs ermöglichen, wird mit Spannung erwartet. Die elektromyografischen Ergebnisse zum Musculus tensor palatinae [71] deuten auf weitere Zielstrukturen für die Neurostimulationsentwicklung hin.

6. Schlussfolgerung

Für verschiedene schlafbezogene Erkrankungen und das Schnarchen stehen mittlerweile mehrere Verfahren zur Neurostimulation bereit, die sich in gut belastbaren Studien hinsichtlich ihrer Wirk-

samkeit auf Patienten relevante Endpunkte zur Tagesschläfrigkeit, schlafbezogenen Lebensqualität und Nutzung bewiesen haben. Aus Registern mit vierstelligen Teilnehmern können Studiendaten in der Echtweltanwendung bestätigt werden. Es existieren für mehrere Therapien auch Langzeitdaten hierzu aus unterschiedlichen Kohorten.

Daher kann ein klares Bild in der Patientenberatung dargestellt werden und gegenüber den Kostenträgern argumentiert werden.

Interessenskonflikt

Armin Steffen ist als Berater für Inspire Medical, Respicardia und Merz Pharmaceutical tätig. Er erhielt Reisekosten und Vortragshonorare von Intersect.

Literatur

- [1] Stuck BA, Arzt M, Fietze I, Galetke W, Hein H, Heiser et al. Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *Somnologie* 2020; 24: 176–208
- [2] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 687–698
- [3] Stuck BA, Braumann B, Heiser C, Herzog M, Maurer JT, Plöchl S et al. S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Schnarchens des Erwachsenen“ *Somnologie* 2019; 23: 178–208
- [4] Stuck BA, Hofauer B. Diagnostik und Therapie des Schnarchens des Erwachsenen. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 817–824
- [5] Arzt M. Update – schlafbezogene Atmungsstörungen. *Somnologie* 2020; 24: 28–38
- [6] Tschopp S, Wimmer W, Caversaccio M, Borner U, Tschopp KJ. Night-to-night variability in obstructive sleep apnea using peripheral arterial tonometry: a case for multiple night testing. *Clin Sleep Med* 2021; ist „online ahead of print“; noch keine Heftnummer etc <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33783347/> doi: 10.5664/jcsm.9300.
- [7] Pallansch J, Li Y, Bena J, Wang L, Foldvary-Schaefer N. Patient-Reported Outcomes in Older Adults With Obstructive Sleep Apnea Treated With Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *J Clin Sleep Med* 2018; 15: 215–222
- [8] Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 2007; 30: 711–719
- [9] Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Mandibular advancement device in mild to moderate obstructive sleep apnoea in adults: IQWiG Reports – Commission No. N18-03. Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Extracts. 2020; 10
- [10] MacKay S, Carney AS, Catcheside PG, Chai-Coetzer CL, Chia M, Cistulli PA et al. Effect of Multilevel Upper Airway Surgery vs Medical Management on the Apnea-Hypopnea Index and Patient-Reported Daytime Sleepiness Among Patients With Moderate or Severe Obstructive Sleep Apnea: The SAMS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 1168–1179
- [11] Sommer JU, Heiser C, Gahleitner C, Herr RM, Hörman K, Maurer JT, Stuck BA. Tonsillektomie mit Uvulopalatopharyngoplastik bei obstruktiver Schlafapnoe. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 1–8
- [12] Stuck BA, Ravesloot MJL, Eschenhagen T, de Vet HCW, Sommer JU. Uvulopalatopharyngoplasty with or without tonsillectomy in the treatment of adult obstructive sleep apnea – A systematic review. *Sleep Med* 2018; 50: 152–165

- [13] Carneiro-Barrera A, Díaz-Román A, Guillén-Riquelme A, Buela-Casal G. Weight loss and lifestyle interventions for obstructive sleep apnoea in adults: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2019; 20: 750–762
- [14] Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2015; 373: 1095–1105
- [15] Mayer G, Arzt M, Braumann B, Ficker JH, Fietze I, Galetke W et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“. *Somnologie* 2017; 20: S97–S180
- [16] Omachi TA. Measures of sleep in rheumatologic diseases: Epworth Sleepiness Scale (ESS), Functional Outcome of Sleep Questionnaire (FOSQ), Insomnia Severity Index (ISI), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Arthritis Care Res* 2011; 63: S287–S296
- [17] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540–545
- [18] Sauter C, Popp R, Danker-Hopfe H, Büttner A, Wilhelm B, Binder R et al. Normative values of the German Epworth Sleepiness Scale. *Somnologie* 2007; 11: 272–278
- [19] Weaver TE, Laizner AM, Evans LK, Maislin G, Chugh DK, Lyon K et al. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep* 1997; 20: 835–843
- [20] Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193–213
- [21] Morin CM. *Insomnia: Psychological assessment and management*. New York: Guilford; 1993
- [22] Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001; 2: 297–307
- [23] Gerber M, Lang C, Lemola S, Colledge F, Kalak N, Holsboer-Trachsler E et al. Validation of the German version of the insomnia severity index in adolescents, young adults and adult workers: results from three cross-sectional studies. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 174
- [24] Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O et al. for STAR Trial Group. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 139–149
- [25] Doghramji K, Boon MS, Huntley CT, Strohl KP. *Upper Airway Stimulation therapy for obstructive sleep apnea – Medical, Surgical and Technical Aspects*. New York: Oxford University Press; 2021
- [26] Steffen A, Heiser C, Galetke W, Herkenrath SD, Maurer JT, Eck G et al. Die Stimulation des Nervus hypoglossus in der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe – Aktualisiertes Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Schlafmedizin der DGHNO-KHC. *Laryngorhinologie* 2021; 100: 15–20
- [27] Costantino A, Rinaldi V, Moffa A, Luccarelli V, Bressi F, Cassano M et al. Hypoglossal nerve stimulation long-term clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath* 2020; 24: 399–411
- [28] Fietze I, Ficker JH, Heiser C, Hofauer B, Schädlich S, Warmuth R et al. Wenn CPAP nicht genutzt oder nicht vertragen wird – Vorschlag für eine standardisierte Terminologie. *Somnologie* 2020; 24: 102–105
- [29] Hasselbacher K, Bruchhage KL, Abrams N, Steffen A. Schlafendoskopie und komplett konzentrischer Weichgaumenkollaps bei CPAP-Nutzungsproblemen. *HNO* 2018; 66: 837–842
- [30] Steffen A, König IR, Baptista PM, Abrams N, Jeschke S, Hasselbacher K. Home Sleep Testing to Direct Upper Airway Stimulation Therapy Optimization for Sleep Apnea. *Laryngoscope* 2021; 131: E1375–E1379
- [31] Steffen A, Sommer UJ, Maurer JT, Abrams N, Hofauer B, Heiser C. Long-term follow-up of the German post-market study for upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2020; 24: 979–984
- [32] Randerath WJ, Galetke W, Domanski U, Weitkunat R, Rühle KH. Tongue-muscle training by intraoral electrical neurostimulation in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004; 27: 254–259
- [33] Verse T, Schwab J, Hörmann K et al. Submental transcutaneous electrical stimulation for obstructive sleep apnea. *HNO* 2003; 51: 966–970
- [34] Wiltfang J, Klotz S, Wiltfang J, Jordan W, Cohrs S, Engelbe W et al. First results on daytime submandibular electrostimulation of suprahyoid muscles to prevent night-time hypopharyngeal collapse in obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999; 28: 21–25
- [35] Wessollock BE, Dockter S, Lang S, Sama A, Stuck BA. Intraoral electrical muscle stimulation in the treatment of snoring. *Somnologie* 2018; 22: 47–52
- [36] Kotecha B, Wong PY, Zhang H, Hassaan A. A novel intraoral neuromuscular stimulation device for treating sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2021; 1-8 falsch ist „online ahead of print“ noch keine Heftnummer etc. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33772397/>
- [37] Baptista PM, Martínez Ruiz de Apodaca P, Carrasco M, Fernandez S, Wong PY, Zhang H et al. Daytime Neuromuscular Electrical Therapy of Tongue Muscles in Improving Snoring in Individuals with Primary Snoring and Mild Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Med* 2021; 10: 1883
- [38] Woodson BT, Soose RJ, Gillespie MB, Strohl KP, Maurer JT, de Vries N et al. for STAR Trial Investigators. Three-Year Outcomes of Cranial Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: The STAR Trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 154: 181–188
- [39] Gillespie MB, Soose RJ, Woodson BT, Strohl KP, Maurer JT, de Vries N et al. for STAR Trial Investigators. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Patient-Reported Outcomes after 48 Months of Follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 156: 765–771
- [40] Woodson BT, Strohl KP, Soose RJ, Gillespie MB, Maurer JT, de Vries N et al. for STAR Trial Investigators. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: 5-Year Outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 159: 194–202
- [41] Heiser C, Maurer JT, Hofauer B, Sommer JU, Seitz A, Steffen A. Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 156: 378–384
- [42] Steffen A, Sommer JU, Hofauer B, Maurer JT, Hasselbacher K, Heiser C. Outcome after one year of upper airway stimulation for obstructive sleep apnea in a multicenter German post-market study. *Laryngoscope* 2018; 128: 509–515
- [43] Hasselbacher K, Hofauer B, Maurer JT, Heiser C, Steffen A, Sommer JU. Patient-reported outcome: results of the multicenter German post-market study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275: 1913–1919
- [44] Thaler E, Schwab R, Maurer J, Soose R, Larsen C, Stevens S et al. Results of the ADHERE upper airway stimulation registry and predictors of therapy efficacy. *Laryngoscope* 2019; 130: 1333–1338
- [45] Suurna MV, Steffen, Boon M, Chio E, Copper M, Dhanda Patil R et al. for ADHERE Registry Investigators. Impact of Body Mass Index and Discomfort on Upper Airway Stimulation: ADHERE Registry 2020 Update. *Laryngoscope* 2021 zur Publikation akzeptiert
- [46] Mehra R, Steffen A, Heiser C, Hofauer B, Withrow K, Doghramji K et al. Upper airway stimulation versus untreated comparators in positive airway pressure treatment-refractory obstructive sleep apnea. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17: 1610–1619
- [47] Heiser C, Knopf A, Bas M, Gahleitner C, Hofauer B. Selective upper airway stimulation for obstructive sleep apnea: a single center clinical experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274: 1727–1734
- [48] Zhu Z, Hofauer B, Wirth M, Heiser C. Long-term changes of stimulation intensities in hypoglossal nerve stimulation. *J Clin Sleep Med* 2020; 16: 1775–1780

- [49] Huntley C, Kaffenberger T, Doghramji K, Soose R, Boon M. Upper Airway Stimulation for Treatment of Obstructive Sleep Apnea: An Evaluation and Comparison of Outcomes at Two Academic Centers. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 1075–1079
- [50] Steffen A, Baptista P, Ebner E-M, Jeschke S, König IR, Bruchhage K-L. Insomnia impacts on patient-reported outcomes in sleep apnea patients treated with hypoglossal nerve stimulation. In *Begutachtung*
- [51] Dhanda Patil R, Hong MP, Ishman SL. Hypoglossal nerve stimulation in veterans with comorbid insomnia and sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 164: 1345–1353
- [52] Heiser C, Steffen A, Hofauer B, Mehra R, Strollo PJ Jr, Vanderveken OM et al. Effect of Upper Airway Stimulation in Patients with Obstructive Sleep Apnea (EFFECT): A Randomized Controlled Crossover Trial. *J Clin Med* 2021; 10: 2880
- [53] Zhu Z, Hofauer B, Wirth M, Hasselbacher K, Frohnhofen H, Heiser C et al. Selective upper airway stimulation in older patients. *Respir Med* 2018; 140: 77–81
- [54] Coca KK, Heiser C, Huntley C, Boon M, de Vries N, Mamidala M, Gillespie MB. Hypoglossal Nerve Stimulation Usage by Therapy Nonresponders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; online ahead of print keine Heftnummer bislang <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34372740/1945998211036867>
- [55] Friedman M, Jacobowitz O, Hwang MS, Bergler W, Fietze I, Rombaux P et al. Targeted hypoglossal nerve stimulation for the treatment of obstructive sleep apnea: Six-month results. *Laryngoscope* 2016; 126: 2618–2623
- [56] Mwenge GB, Rombaux P, Dury M, Lengele B, Rodenstein D. Targeted hypoglossal neurostimulation for obstructive sleep apnoea: a 1-year pilot study. *Eur Respir J* 2013; 41: 360–367
- [57] Eastwood PR, Barnes M, MacKay SG, Wheatley JR, Hillman DR, Nguyễn XL et al. Bilateral Hypoglossal Nerve Stimulation for Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901320
- [58] Abraham WT, Jagielski D, Oldenburg O, Augostini R, Krueger S, Kolodziej A et al. for remedē Pilot Study Investigators. Phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 360–369
- [59] Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, Augostini R, Goldberg L, Holcomb R et al. for remedē System Pivotal Trial Study Group. Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 974–982
- [60] Costanzo MR, Javaheri S, Ponikowski P, Oldenburg O, Augostini R, Goldberg LR et al. for remedē® System Pivotal Trial Study Group. Transvenous Phrenic Nerve Stimulation for Treatment of Central Sleep Apnea: Five-Year Safety and Efficacy Outcomes. *Nat Sci Sleep* 2021; 13: 515–526
- [61] Costanzo MR, Ponikowski P, Coats A, Javaheri S, Augostini R, Goldberg LR et al. for remedē® System Pivotal Trial Study Group. Phrenic nerve stimulation to treat patients with central sleep apnoea and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1746–1754
- [62] Schlack R, Hapke U, Maske U, Busch M, Cohrs S. Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung. *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56: 740–748
- [63] Sauter C, Dorn H, Danker-Hopfe H. On the influence of the day of the week on objective and self-rated sleep quality of adults. *Somnologie* 2021; 25: 138–150
- [64] Woehrle H, Graml A, Weinreich G. Therapieadhärenz bei CPAP-Patienten. *Somnologie* 2010; 14: 135–139
- [65] McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2016; 375: 919–931
- [66] Steffen A, Jeschke S, Soose RJ, Hasselbacher K, König IR. Impulse Configuration in Hypoglossal Nerve Stimulation in Obstructive Sleep Apnea: The Effect of Modifying Pulse Width and Frequency. *Neuromodulation* 2021; ist online ahead of print keine Heftnummer etc <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34214238/>. doi: 10.1111/ner.13490.
- [67] Hofauer B, Steffen A, Knopf A, Hasselbacher K, Heiser C. Adherence to Upper-Airway Stimulation in the Treatment of OSA. *Chest* 2018; 153: 574–575
- [68] Pietzsch JB, Richter AK, Randerath W, Steffen A, Liu S, Geisler BP et al. Clinical and Economic Benefits of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a European Setting. *Respiration* 2019; 98: 38–47
- [69] Maurer JT, Perkins J. Einfluss einer afferenten Neurostimulation auf den Tonus des M. genioglossus. *Somnologie* 2019; 23: S6
- [70] Kent DT, Zealear D, Schwartz AR. Ansa Cervicalis Stimulation: A New Direction in Neurostimulation for OSA. *Chest* 2021; 159: 1212–1221
- [71] Zhu M, Gong S, Ye J, Wang Y, Peng K. Myoelectric characteristics of tensor palatini and collapsibility of upper airway in OSA patients with different phenotypes under DISE. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021; doi: 10.1007/s00405-021-06795-5