



Geschäftsstelle:  
Friedrich-Wilhelm-Str. 2 · D-53113 Bonn  
Telefon +49 (0) 2 28 / 923 922-0  
Telefax +49 (0) 2 28 / 923 922-10  
Frau Ulrike Fischer  
E-Mail: [info@hno.org](mailto:info@hno.org)  
Homepage: <http://www.hno.org>

**Stellungnahme**  
**der Arbeitsgemeinschaft Schlafmedizin der Deutschen Gesellschaft für  
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V., Bonn**

**zur Stimulation der oberen Atemwege durch Implantate mit oder ohne Atmungsdetektion  
(offener oder geschlossener Kreislauf) zur Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe  
(September 2014)**

Die Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe erfolgt vorzugsweise mit der nächtlichen Überdrucktherapie z. B. im CPAP-Modus. Sollte diese misslingen oder durch nicht abzustellende Nebenwirkungen nicht genutzt werden können, ist als Sekundärtherapie die Stimulation der oberen Atemwege mittels Implantaten zu erwägen. Dieses Therapiekonzept soll grundsätzlich die Funktion der gestörten Atemwegssteuerung im Schlaf wieder herstellen. Neben dem Versagen der Überdrucktherapie muss gewährleistet sein, dass es sich um eine vornehmlich obstruktive Schlafapnoe mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index > 15/Stunde handelt. Eindeutige anatomische Ursachen der Schlafapnoe wie beispielsweise sehr große Gaumenmandeln sollten ausgeschlossen sein.

Es stehen für diese Indikation zwei, jeweils CE-zertifizierte Behandlungsmethoden zur Verfügung, die sich in Indikation, Implantation, Einstellung, Nachsorge und täglicher Handhabung sowie wissenschaftlicher Datenbasis deutlich voneinander unterscheiden und daher nachfolgend getrennt dargestellt werden müssen:

1. Atmungsgesteuerte Stimulation der oberen Atemwege  
(geschlossener Kreislauf; Fa. Inspire Medical Systems)

Bei der atmungsgesteuerten Stimulation wird über einen interkostalen Drucksensor das Atmungssignal detektiert und an den Impulsgenerator weitergeleitet. Dieser gibt darauf unter Berücksichtigung des Atmungszyklus einen Impuls an die distalen Fasern des Nervus hypoglossus ab, wodurch ein Verschluss des Atemweges verhindert werden soll (geschlossener Kreislauf). Da sich aus vorangegangenen Untersuchungen (Vanderveken et al. 2013) ergab, dass ein konzentrischer Weichgaumenverschluss in der Schlafendoskopie mit einem wesentlich höheren Nichtansprechen auf dieses Verfahren einherging, ist dieses explizit in die Gegenanzeigen aufgenommen worden.

Bei der Implantation wird zur Positionsoptimierung der Stimulationssonde der Nervanteil mittels Neuromonitoring identifiziert, der für die Protrusion der Zunge und Mundbodenaktivierung relevant ist (Maurer et al. 2012). Vier Wochen nach Implantation wird die Stimulation erstmals im Wachzustand aktiviert, damit der Patient sich daran gewöhnen kann. Acht Wochen nach der Implantation wird polysomnographisch die Einstellung der Stimulation vorgenommen, bis der Mundboden so weit aktiviert ist, dass eine Respiration ohne Atmungsstörungen erreicht wird. Der Impulsgenerator enthält eine Lithium-Primärzelle, welche nach 4,7 bis 8,5 Jahren erschöpft ist und ausgetauscht werden muss.

b. w.

Nach initialen Machbarkeitsstudien mit einem ersten System vor mehr als 10 Jahren an 8 Patienten (Schwartz et al. 2001) und einem verbesserten System an 20 und 12 Patienten (Van de Heyning et al. 2012) folgte eine Phase III-Studie an 126 Patienten, STAR Trial, (Strohl et al. 2014), in der unter Berücksichtigung der differenzierten Indikationsstellung eine sehr gute Reduktion der schlafbezogenen Atmungsstörungen dargestellt werden konnte. Durch einen randomisierten Therapieentzug über eine Woche bei den ersten 46 erfolgreich behandelten Patienten konnte der Therapieerfolg eindeutig auf die Stimulation zurückgeführt werden, welcher auch 18 Monate nach Implantation noch vorhanden war (Woodson et al., 2014). Im Frühjahr 2014 erfolgte die Zulassung dieses Verfahrens durch die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA (premarketapprovalapplication P130008, 30.04.2014). Das positive Votum ist mit der Auflage einer Phase IV-Studie als „Post-Approval Study Report“ verbunden, welche u. a. an drei deutschen HNO-Kliniken im Sommer 2014 gestartet ist. Es liegen nicht systematisch ausgewertete Langzeiterfahrungen an deutschen Patienten mit mehr als 4 Jahren Therapienutzung vor, bei der keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet wurden.

## 2. Atmungsunabhängige Stimulation der oberen Atemwege (offener Kreislauf; Fa. ImThera Medical)

Bei der atmungsunabhängigen Stimulation wird auf die Respirationsdetektion verzichtet. Die Stimulationssonde besitzt vielmehr sechs ringförmig angeordnete Kontakte, welche jeweils einzelne Faseranteile des gesamten Nervens abwechselnd stimulieren sollen. Sie wird daher am Hauptstamm des Zungennervens angebracht. Der Impulsgenerator wird unterhalb des Schlüsselbeins implantiert. Nach vier bis sechs Wochen erfolgt die polysomnographische Einstellung. Dabei soll durch die Auswahl der den Atemweg am besten stabilisierenden Kontakte und deren alternierende Aktivierung mit der notwendigen Impulsstärke eine Normalisierung der nächtlichen Atmung erreicht werden. Der etwas kleinere Impulsgenerator enthält einen Akkumulator, welcher täglich für ca. 15 Minuten aufgeladen werden muss. Die Lebensdauer des Impulsgenerators wird mit 10 bis 15 Jahren angegeben. Die Endoskopie in Sedierung wird nicht zur Indikationsstellung herangezogen.

Nach einer ersten Pilotstudie an 13 Patienten (Mwenge 2013) und eines Therapieentzugs über einen Tag an 10 dieser ersten 13 Patienten nach einem Jahr Therapie (Rodenstein D et al. 2013) läuft aktuell eine Machbarkeitsstudie, THN#2, an über 60 Patienten, deren Einjahresergebnisse Ende 2014 erwartet werden. Eine internationale Phase III-Studie ist in Planung und wird aller Voraussicht nach im Laufe des letzten Quartals 2014 beginnen. Es liegen keine Langzeiterfahrungen an deutschen Patienten vor.

Auf Basis dieser differenzierten Darstellung kann die Stimulation der oberen Atemwege als Sekundärtherapie der mindestens mittelgradigen obstruktiven Schlafapnoe als wirksame Behandlungsmethode betrachtet werden. Die atmungsgesteuerte Stimulation der oberen Atemwege (geschlossener Kreislauf; Fa. Inspire Medical Systems) weist ein hohes Evidenzniveau mit größeren Patientenkollektiven und längeren Nachbeobachtungszeiten auf, so dass die Einschätzung als sichere und effektive Therapiealternative fundiert erfolgen kann. Ob die Ergebnisse der atmungsunabhängigen Stimulation (offener Kreislauf; Fa. ImThera Medical) mit denen der atmungssynchronen vergleichbar sind, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beurteilt werden. Es ist jedoch zu erwarten, dass eine erste Einschätzung hierzu nach Abschluss der Studie THN#2 Ende 2014 möglich sein wird.

Zur weiteren Optimierung beider Verfahren und zu Langzeitergebnissen sind weiterführende klinisch-wissenschaftliche Studien mit für die Verfahren jeweils unterschiedlichen Fragestellungen notwendig. Die Arbeitsgruppe Schlafmedizin der DGHNO begleitet die weitere Entwicklung mithilfe einer im Mai 2014 eigens gegründeten Taskforce „Neurostimulation bei Schlafapnoe“.

(Ausgewählte Literatur im Anhang)

## **Ausgewählte Literatur**

### System 1 (Inspire, Fa. Inspire Medical Systems):

Maurer JT, Van de Heyning P, Lin HS, Baskin J, Anders C, Hohenhorst W, Woodson BT. Operative Technique of Upper Airway Stimulation - An Implantable Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Operative Techniques in Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2012; 23:227-233.

Schwartz AR, Bennett ML, Smith PL, De Backer W, Hedner J, Boudewyns A, Van de Heyning P, Ejnell H, Hochban W, Knaack L, Podszus T, Penzel T, Peter JH, Goding GS, Erickson DJ, Testerman R, Ottenhoff F, Eisele DW. Therapeutic electrical stimulation of the hypoglossal nerve in obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Oct;127(10):1216-23

Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, Hanson RD, Padhya TA, Steward DL, Gillespie MB, Woodson BT, Van de Heyning PH, Goetting MG, Vanderveken OM, Feldman N, Knaack L, Strohl KP; STAR Trial Group. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *NEngl J Med*. 2014 Jan 9;370(2):139-49. doi: 10.1056/NEJMoa1308659.

Van de Heyning PH<sup>1</sup>, Badr MS, Baskin JZ, Cramer Bornemann MA, De Backer WA, Dotan Y, Hohenhorst W, Knaack L, Lin HS, Maurer JT, Netzer A, Odland RM, Oliven A, Strohl KP, Vanderveken OM, Verbraecken J, Woodson BT. Implanted upper airway stimulation device for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2012 Jul;122(7):1626-33. doi: 10.1002/lary.23301.

Vanderveken OM, Maurer JT, Hohenhorst W, Hamans E, Lin HS, Vroegop AV, Anders C, de Vries N, Van de Heyning PH. Evaluation of drug-induced sleep endoscopy as a patient selection tool for implanted upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2013 May 15;9(5):433-8. doi: 10.5664/jcsm.2658.

Woodson BT, Gillespie BM, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Steward DL, Baskin JZ, Padhya TA, Lin HS, Mickelson S, Badr SM, Strohl KP, Strollo PJ. Randomized Controlled Withdrawal Study of Upper Airway Stimulation on OSA: Short and Long Term Effect. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 accepted for publication.

### System 2 (Aura 6000, Fa. ImThera Medical):

Mwenge GB, Rombaux P, Dury M, Lengelé B, Rodenstein D. Targeted hypoglossal neurostimulation for obstructive sleep apnoea: a 1-year pilot study.. *EurRespir J*. 2013 Feb;41(2):360-7. doi: 10.1183/09031936.00042412.

Rodenstein D, Rombaux P, Lengele B, Dury M, Mwenge GB. Residual effect of THN hypoglossal stimulation in obstructive sleep apnea: a disease-modifying therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1276-8.