

Saksnummer: 124-26

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Direktoratet for medisinske produkter
Dato:	08.09.2026

ID2020_096 Hypoglossal nervestimulering for behandling av moderat til alvorlig obstruktiv søvnapné hos voksne

Bakgrunn for saken

DMP fikk 15.06.2026 i oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder å utarbeide et notat som oppdaterer kunnskapsstatusen for ID2020_096 Hypoglossusnervestimulering – behandling av obstruktiv søvnapné. Oppdraget er gitt på bakgrunn av et skriftlig spørsmål til helse- og omsorgsministeren i Stortinget om revurdering av beslutningen i Beslutningsforum i mars 2022 om å ikke innføre metoden i norsk klinisk praksis. Metoden er ikke formelt meldt inn til nasjonal metodevurdering etter den nye prosessen som trådte i kraft 1. mai 2026. Sekretariatet for nye metoder har oversendt fire innspill fra fagpersoner/-miljøer som representerer henholdsvis fagmedisinsk forening, Helse Vest (to innspill) og Helse Midt-Norge (inkludert i saksdokumentene for aktuelt møte i Bestillerforum).

Hva saken omhandler i korte trekk

DMP har kartlagt relevant forskning som er publisert siden utgivelsen av rapporten fra EUnetHTA (2020) som utgjorde dokumentasjonsgrunnlaget for beslutningen om å ikke innføre metoden i 2022 og rapporterer resultatene i dette notatet. Notatet tar ikke stilling til om evidensen er tilstrekkelig, anvendelig eller egnet for beslutning om innføring.

Til drøfting

DMP anerkjenner behovet for et behandlingstilbud til den aktuelle pasientgruppen, men anbefaler at det ikke gis oppdrag om metodevurdering. D-kriteriene for seleksjon til nasjonal metodevurdering er ikke er oppfylt. (Kostnadene er ikke estimert å overstige 50 millioner kroner over tre år, og metoden vil i liten/ingen grad få konsekvenser for helsepersonellressurser og/eller organisering.) DMPs gjennomgang viser at det er publisert resultater fra flere studier, også noen randomiserte kontrollerte studier, etter utgivelsen av EUnetHTA-rapporten fra 2020 og FHIs oppfølgingsrapport fra 2022. Den samlede evidensen er ennå sparsom og det er ikke gitt at studier som fortsatt pågår vil fjerne usikkerheten knyttet til pasientseleksjon, relativ effekt og sikkerhet.

SaksfremstillingOm aktuell populasjon og dagens behandling

De gjentatte pustestoppene som kjennetegner obstruktiv søvnapné (OSA) skyldes kollaps i de øvre luftveiene. Vi er avhengig av en viss muskeltonus for å holde luftveiene åpen under søvn. Forhold som gjør luftveiene trangere, for eksempel at tungen faller bakover, medfører at musklene må utføre

et større arbeid for å holde luftveien åpen. Dersom musklernes evne til å holde luftveiene åpne svekkes, kan gjentatte pustestans oppstå. Hypoglossusnerven styrer muskulaturen i tungen, og nattlig stimulering av denne nerven bidrar derfor til å motvirke OSA.

Standardbehandling er positivt luftveistrykk (CPAP) som førstelinjebehandling, og deretter søvnapnéskinne, livsstilstiltak og annen konservativ behandling (f.eks. vektreduksjon, posisjonsterapi (posisjonsterapi brukes ofte sammen med CPAP og innebærer hjelpemidler som hindrer rygggleie under søvn, fordi dette kan gjøre luftveisblokkering verre) søvnhygiene og unngåelse av alkohol, tobakk og sedative midler) og kirurgiske inngrep (f.eks. fjerning av forstørrede mandler/falske mandler eller korrigering av alvorlig nasal obstruksjon). Legemiddelet solriamfetol er innført (med vilkår) for å lindre eventuelle restsymptomer hos en undergruppe voksne med OSA.

Om DMPs arbeid med oppdraget

DMP tok utgangspunkt i følgende PICO:

Populasjon (hentet fra Instructions for Use)	• Voksne (22+ år) med moderat til alvorlig OSA, • pasienter som ikke har hatt nytte av, ikke tåler eller nekter å bruke behandling med positivt luftveistrykk, • Pasienter som oppfyller spesifikke kriterier for kroppsvekt (BMI) og luftveisanatomi (f.eks. fravær av fullstendig konsentrisk kollaps av den bløte ganen ved bruk av visse typer utstyr).
Intervensjon	kirurgisk implantat for hypoglossal nervestimulering (f.eks. Inspire®, aura6000™, Genio™)
Komparator og utfallsmål	Ikke aktuelt.

I juni 2026 søkte DMP oppsummert forskning publisert etter 2020 i følgende kilder:

- Epistemonikos
- International Health Technology Assessment (HTA) database
- HTA-organisasjoners nettsider

I juli måned supplerte vi med søk etter relevante oppføringer i to studieregister, ClinicalTrials.gov og International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).

Vi inkluderte dokumenter basert på følgende kriterier:

- Populasjon: voksne pasienter med moderat til alvorlig OSA (>15 hendelser/time),
- Intervensjon: hypoglossusnervestimulering, uavhengig av kontrollgruppe og utfallsmål.
- Design:
 - Oppsummert forskning (metodevurderinger og systematiske oversikter) publisert fra og med 2020 og med litteratursøk gjennomført etter søkedato i EUnetHTAs rapport (januar 2020). Hvis en systematisk oversikt inkluderte flere behandlinger for OSA, ble kun data om HNS hentet ut.
 - Studieregisteroppføringer, med studiestatus pågående (ongoing) eller fullført (completed), uavhengig av registreringsår.

Vi har hentet primærstudier fra de inkluderte systematiske oversiktene og kalkulerte graden av overlapp i primærstudier på tvers av oversiktene. For studieregisteroppføringene noterte vi studiestatus slik den var oppgitt i kilden. For begge to noterte vi publikasjons-/registreringsåret, systemet som ble brukt, og studiedesign.

Én person har gjennomgått registreringene for å vurdere relevans etter kriteriene beskrevet ovenfor (JB). Samme person hentet ut data, og en annen person kontrollerte arbeidet (RAT).

I tillegg til det oppdaterte søket etter studier på effekt og sikkerhet av HNS, har vi kort omtalt aspekter knyttet til helseøkonomi ved å oppsummere konklusjonene fra publiserte og relevante metodevurderinger.

Denne rapporten innebar ikke:

- Søk etter primærstudier eller publiserte helseøkonomiske evalueringer,
- Kvalitetsvurdering av inkluderte studier/oppføringer,
- Sjekk av om flere publikasjoner tilhører samme studie,
- Uthenting av data fra primærstudiene,
- Kvantitativ analyse av behandlingseffekt, helseøkonomisk evaluering og rapportering av effektstørrelser,
- Kontakt med forfatterne av oversiktsartikler for å avklare informasjon/data.

Dokumentasjonsgrunnlag

Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlag

Totalt 62 søketreff oppfylte inklusjonskriteriene etter fjerning av dubletter, tittel-/sammendragsscreening og fulltekstsvurdering på tvers av elektroniske databaser, registre over kliniske studier, rapporter fra HTA-organisasjoner og referanselister. Disse 62 dokumentene inkluderer fem HTA-rapporter, 15 systematiske oversikter og 42 oppføringer fra studieregisteret. Detaljer om studieutvalg på hvert trinn finnes i PRISMA-flytdiagrammet (vedlegg A).

Oppsummert forskning – HTA

Vi identifiserte fem HTA-er (presentert i seks publikasjoner) fra Frankrike (HAS), Norge (FHI), Østerrike (AIHTA), Danmark (Behandlingsrådet) og Australia (MSAC) publisert mellom 2022 og 2025 (2-7). Av disse revurderte to HTA-er Inspire Medical System Inc., og én oppdaterte evidensen siden EUnetHTA-rapporten fra 2020 (1). Vedlegg B presenterer sammendrag av HTA-rapportene. Samlet sett var funnene forsiktige. De fleste konkluderte med at det fremdeles er begrenset evidens for bruk av HNS, særlig i form av sammenliknende studier med langtidsdata på effekt og sikkerhet. I 2020 fant Frankrike utilstrekkelig nytteverdi for refusjon (2), mens gjennomgangen i 2025 vurderte Inspire IV som et mulig tredjelinjealternativ hos nøye utvalgte pasienter (6). Norge og Østerrike la vekt på usikker klinisk effekt og utilstrekkelig evidens, og Australia anbefalte ikke refusjon. Den danske HTA-en var noe mer positiv til kirurgi hos utvalgte pasienter, men bemerket at prosedyren bør reserveres for nøye utvalgte pasienter etter at andre behandlingsalternativer har mislyktes.

Oppsummert forskning – Systematiske oversikter

To viktige avklaringer:

- Gitt oppdragets rammer, rapporterer vi informasjon på overordnet nivå; vi har ikke kryssjekket om noen av publikasjonene stammer fra samme (overordnede) studie

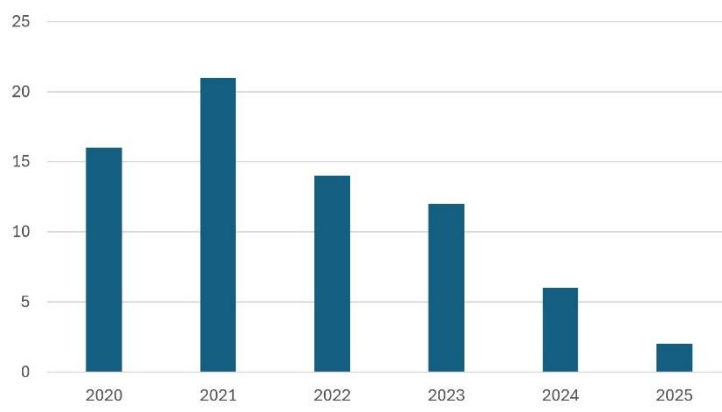
(for eksempel flere artikler som rapporterer forskjellige utfall fra EFFECT-studien eller ADHERE-registeret). Dette betyr at det totale antallet unike studier kan være betydelig lavere.

- For det andre svarer vi på hovedspørsmålet om hvor mange publikasjoner (eller hvor mye evidens) som har blitt tilgjengelig siden EUnetHTA-rapporten fra 2020. Vi bemerker imidlertid at ikke alle studier hentet fra de inkluderte systematiske oversiktene vil være egnet for inklusjon i en eventuell fremtidig HTA i en norsk kontekst (f.eks. kasusrapporter, kasusserier).

Antall primærstudier per år

Vi inkluderte 15 systematiske oversikter, hvorav én kartleggingsoversikt (scoping review) (8), én nettverksmetaanalyse (NMA) (9), og 13 systematiske oversikter og metaanalyser (10-22). De 15 systematiske oversiktene inkluderte til sammen 71 artikler publisert fra 2020 til 2025 (se Figur 1 og vedlegg C for fullstendig liste).

Figur 1. Antall studier per år



Det er en tydelig konsentrasjon av artikler publisert mellom 2020 og 2023, og aller flest (21 artikler) ble publisert i 2021 med. Dette toppåret hadde et variert spekter av forskning, blant annet den randomiserte kontrollerte crossover-studien EFFECT, ulike prospektive kohortstudier og retrospektive analyser av pasient-/registerdata. Produksjonen i 2020 var 16 artikler, hvorav mange brukte data fra ADHERE-registeret. Forskningsvolumet forble høyt i 2022 (14 artikler) og 2023 (12 artikler), med undersøkelser som fordypet seg i langsiktige pasienttrender, spesifikke kirurgiske teknikker som tosnittstilnærmingen og virkningen av komorbiditeter. Etter hvert som tidslinjen beveger seg mot innværende periode, synker antall publiserte artikler til 6 i 2024 og 2 i 2025.

Overlapp av primærstudier inkludert i systematiske oversikter

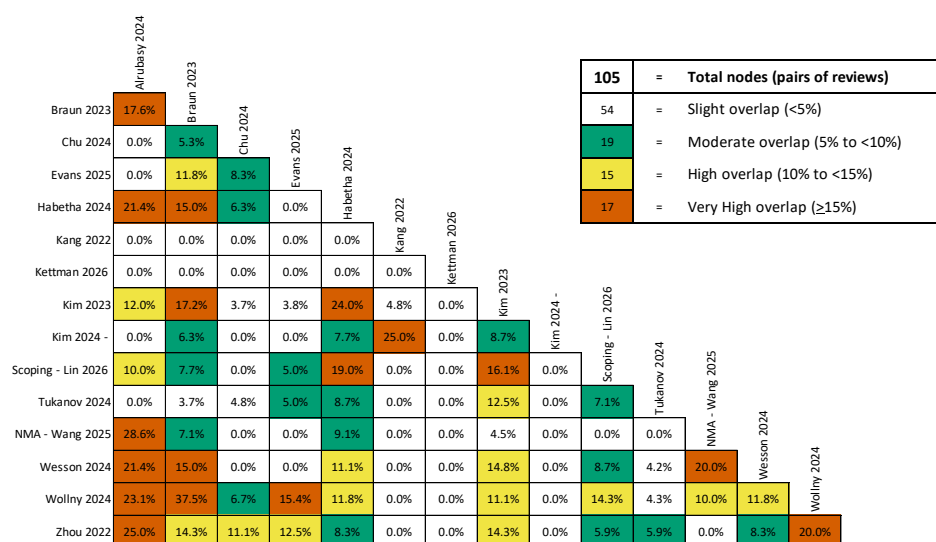
Ved hjelp av GROOVE-verktøyet (23) analyserte vi graden av overlapp av primærstudier på tvers av 15 systematiske oversikter (se figur 2). Med andre ord så vi på i hvilken grad de samme artiklene er inkludert og brukt som grunnlag i oversiktene.

Fargene i matrisen viser hvor stor overlappen i primærstudier er mellom hvert par av oversikter. Som vist i figur 2, hadde omtrent to tredjedeler av sammenligningene liten til moderat overlapp (69,5 %, 73 av 105; vist i hvitt og grønt), noe som betyr at de i liten grad bygget på de samme studiene. I rundt en tredjedel av sammenligningene var overlappen høy til svært høy (30,4 %, 32 av 105; vist i gult og

oransje). Den største overlappen var på 37,5 % mellom to spesifikke oversikter (11;21).

Analysen viste også en tydelig klynging blant enkelte sentrale oversikter (10;11;14), som gjentatte ganger analyserte de samme studiene. -Visse oversikter (15;16) består utelukkende av hvite celler i matrisen (0% overlapping), som representerer unike forskningsspørsmål i forhold til resten av nettverket.

Figur 2. Grad av duplisering av primærstudier på tvers av inkluderte systematiske oversikter (GROOVE Matrix)



Forskningsdesign

Basert på studietitler og sammendrag, klassifiserte vi de 71 inkluderte primærstudiene i tre brede forskningskategorier: 1) randomiserte kontrollerte studier (RCT-er), 2) retrospektive design (som kasus-kontroll, registerdata eller kohort), og 4) annen forskningsdesign (f.eks. pasientserier, kasuistikker, enarmede før-og-etter-studier) (se tabell 1). Vi identifiserte tre studier som RCT-er, de resterende 68 studiene er enten retrospektive eller har et annet design.

Tabell 1. Frekvens av forskningsdesign i publiserte studier (2020–2025).

Forskningsdesign	Frekvens
Randomiserte kontrollerte studier	3
Retrospektiv design (inkluderer enkeltarmede/kohortstudier og sammenlignende studier)	40
Annet (pasientserier, kasuistikker, prospektive enkeltarmede studier, blandet retrospektiv og prospektiv)	28
Totalt	71

Type hypoglossalsystem brukt

Blant de 71 primærstudiene inkludert i de systematiske oversiktene, var Inspire® det hyppigst rapporterte systemet (67 studier). De resterende studiene evaluerte andre HNS-systemer, inkludert Genio® (2 studier), Apnex Medical og Inspire® (1 studie), og Inspire® og Genio® (1 studie).

Dominansen til Inspire® gjenspeiler sannsynligvis dens lengre tid på markedet. Inspire Medical Systems, Inc. annonserte CE-merkesertifisering for Inspire i 2010, og ble resertifisert under EU MDR 2017/745. Til sammenligning fikk Genio® CE-merkegodkjenning i 2019. Apnex® Medical HNS-systemet har siden blitt avviklet.

Studieregisteroppføringer

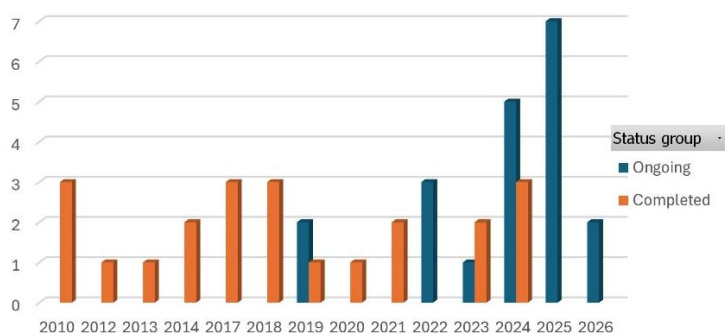
Søk i kliniske studieregistre gir innsikt i ikke bare hvor mye dokumentasjon som allerede er publisert, men også hvor mye ytterligere dokumentasjon som trolig vil komme. Dette gir oversikt over hele forskningsløpet – inkludert pågående, avsluttede (både upublisererte og publiserte) og avbrutte studier – og bidrar til å vurdere om det nåværende kunnskapsgrunnlaget er modent nok for beslutningstaking, eller om det sannsynligvis vil endre seg i nær fremtid.

Studieregisteroppføringer etter år og studiestatus

Vi har identifisert totalt 54 relevante studieregisteroppføringer som omhandler HNS. Av disse var 12 studier «avsluttet», «trukket tilbake» eller hadde «ukjent status».(24-35); 22 var «fullførte», med eller uten en relatert publisering (24;36-56); og 20 var pågående med status «rekruttering», «aktiv, men rekrutterer ikke» eller «rekrutterer ikke ennå» (57-76).

De 42 pågående eller avsluttede studieregisteroppføringene ble registrert mellom 2010 og 2026 (se figur 3). Vi ser en betydelig økning i registreringsvolumet fra 2023, med en topp i 2024 og 2025.

Figur 3. Registrering av hypoglossale studier etter år og status

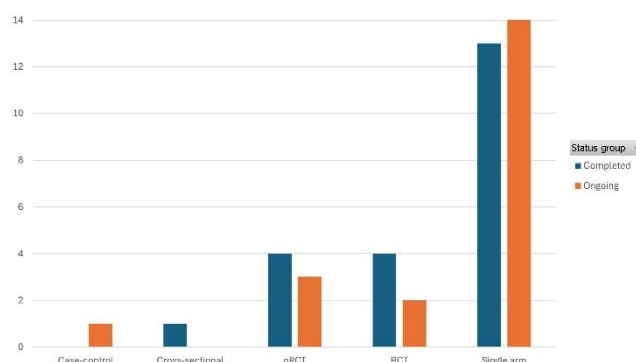


Forskningsdesign

Fullførte studier (n=22): enarmede design utgjør mesteparten av studieregisteroppføringene (13), etterfulgt av ikke-randomiserte studier (4), RCT-er (4), og én tverrsnittsstudie. Flere studier registrert fra 2011 til 2026 hadde tilhørende publikasjoner oppført i studieregisteret (se figur 4).

Pågående studier (n=20): De fleste studiene benyttet en enarmet design (14 studier), etterfulgt av ikke-RCT-er (3), RCT-er (2) og én kasus-kontrollstudie (1). Ettersom disse studiene fortsatt pågår (dvs. status er oppført som «rekruttering pågår», «aktiv, men rekrutterer ikke», eller «rekrutterer ikke ennå»), er det bare to studier som per august 2026 har tilhørende publikasjoner.

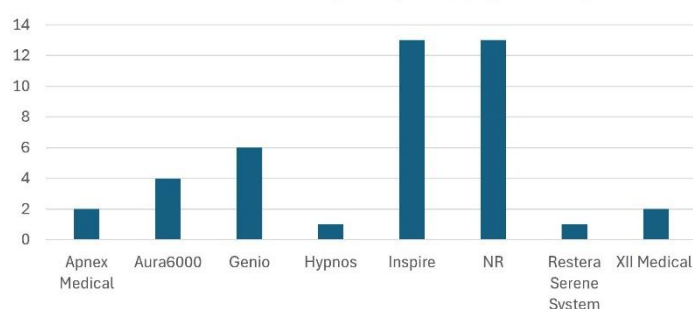
Figur 4. Studieregisteroppføringerne forskningsdesign



Type hypoglossalsystem brukt

Blant studieregisteroppføringerne var Inspire® det systemet som ble rapportert oftest (13 studier), og var på nivå med studier som ikke rapporterte et spesifikt systemnavn (13 studier). De resterende studiene inkluderte følgende hypoglossale systemer: Genio® (6 studier), aura6000/ImThera (4 studier), XII Medical (2 studier) og Apnex Medical (2 studier); Hypnos og Restera Serene-systemet (1 studie hver) (se figur 5).

Figur 5. Antall studieregisteroppføringer per hypoglossalsystem



HNS: Stimulering av hypoglossusnerven; NR: ikke rapportert

Helseøkonomiske aspekter

Den norske HTA-en fra 2022 (3) omfattet en forenklet kostnadsanalyse av utstyr brukt til hypoglossal nervestimulering. Kostnaden per pasient var anslått til omtrent 270 000 kroner for selve implantatet, basert på informasjon fra produsenten av Inspire®. Dette beløpet inkluderte ikke kostnader til operasjonen eller kostnader knyttet til oppfølging, behandling av eventuelle bivirkninger og reoperasjoner. Analysen inkluderte heller ikke eventuelle kostnader eller besparelser som følge av intervensjonen. Dermed er intervensjonens kostnadseffektivitet i norsk kontekst fortsatt uavklart. Blant de andre HTA-ene, er det kun Australia 2023 (5) og Danmark 2024 (7) som tar stilling til helseøkonomiske aspekter knyttet til denne intervensjonen.

Den australske metodevurderingen (5) omtaler intervensjonen som UAS (closed-loop upper airway stimulation). Vurderingen tar utgangspunkt i en kostnadseffektivitetsanalyse av implantatet for pasienter med moderat til alvorlig obstruktiv søvnapné som ikke tåler eller ikke har effekt av CPAP/BIPAP. Komparatoren er dagens praksis i siste behandlingslinje. Modellen inkluderte

hjerterinfarkt, hjerneslag, hypertensjon, motorvognulykker som hendelser og målte helsegevinster i QALY. Modellen var laget i livtidsperspektiv og antok at forbedring i apné-hypopnéindeks fører til lavere risiko for hjerte-kar-hendelser. Dette mente australske myndigheter ikke var tilstrekkelig dokumentert i tilgjengelige studier og konkluderte at UAS kan fremstå som kostnadseffektiv, særlig med livstidshorisont, men resultatene er svært avhengige av optimistiske og usikre antakelser. Det gjenstår en betydelig usikkerhet rundt både klinisk effekt, langtidssikkerhet, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Den danske HTA-en vurderer alle former for behandling av pasienter med obstruktiv søvnapné, både CPAP, søvnapnéskinne, posisjonsterapi, ingen behandling og kirurgiske inngrep, inkludert implantasjon av nervestimulering. Forfatterne gjennomførte et systematisk søk etter helseøkonomiske studier for alle behandlingsalternativene og inkluderte 14 studier, hvorav to handlet om intervensjoner med nervestimulering (77;78). Metodevurderingen konkluderer med at mandel-/ganekirurgi fremstår som det mest kostnadseffektive kirurgiske alternativet, mens UAS er betydelig dyrere og derfor bør forbeholdes nøye utvalgte pasienter som har prøvd andre behandlingsmuligheter.

Diskusjon

Samlet sett har antallet primærstudier og forskningsoppsummeringer av HNS økt betydelig siden EUnetHTA-rapporten fra 2020 (1). Fem HTA-er, 15 systematiske oversikter og 42 studieregisteroppføringer danner grunnlaget for denne rapporten. Generelt sett virker de fem HTA-publikasjonene (2022–2025) å ha et konservativt regulatorisk syn på HNS, på bakgrunn av begrenset evidens fra komparative studier. Selv om 71 primære studiepublikasjoner ble identifisert på tvers av 15 systematiske oversikter, overdriver dette tallet nesten helt sikkert mengden unik evidens, fordi flere av oversiktene er basert på de samme kjernestudiene. I tillegg er det sannsynlig at noen publikasjoner kan være basert på samme underliggende studie. Den tilsynelatende veksten i tilgjengelig forskningslitteratur bør derfor ikke tolkes som en proporsjonal økning i uavhengig bekreftende evidens av høy kvalitet som kan danne grunnlaget for bestilling av en nasjonal metodevurdering.

Generelt sett består kunnskapsgrunnlaget fremdeles hovedsakelig av ikke-randomiserte, retrospektive og observasjonsbaserte design. Kun tre av de 71 identifiserte primærartiklene rapporterer resultater fra randomiserte kontrollerte studier. Bruk av svakere dokumentasjon i en metodevurdering begrenser mulighetene for å trekke sikre/klare konklusjoner om årsakssammenhenger, relativ effekt og sikkerhet, samt hvilke pasienter som er mest aktuelle for HNS. Fordelingen av studiedesignene sier mer om rammene for kirurgisk forskning enn om kvaliteten på forskningen. Selv om beslutningstakere må ta hensyn til potensielle observasjonsskjevheter, er såkalte real-world-data uunnværlige, da de gir kritisk langtidsdata om HNS-utstyr ytelse, sikkerhet og operasjonell effektivitet i klinisk praksis.

Analyse av overlapp av primærstudier inkludert i de systematiske oversiktene antyder videre at den publiserte evidensen kan virke bredere enn den egentlig er. Ettersom de samme kjernestudiene er inkludert i flere oversikter, kan dette gi et misvisende inntrykk av konsistens og volum. En annen viktig faktor er at litteraturen er sterkt sentrert rundt én enhet, Inspire®. De fleste publiserte studiene involverer Inspire®, mens evidensen for andre HNS-systemer som Genio® fortsatt er sparsom. For øyeblikket virker evidensen mer moden for Inspire® enn for konkurrerende systemer, noe som i stor grad gjenspeiler dens lengre markedstilstedeværelse.

Funn fra studieregister gir et viktig fremtidsrettet perspektiv. Studieregisterdata indikerer fortsatt aktivitet på forskningsfeltet, og at det sannsynligvis vil publiseres mer evidens i de kommende årene. Av 42 fullførte eller pågående registeroppføringer var 20 pågående, og studieregistreringen økte betraktelig fra 2023 og utover, med en topp i 2024 og 2025. Som i de publiserte studiene, er også disse pågående studiene hovedsakelig dominert av én-armet studiedesign, og relativt få randomiserte studier. Dette tyder på at selv om evidensgrunnlaget vil fortsette å vokse, kan mye av litteraturen i nær fremtid fortsatt ikke bidra til å fjerne usikkerheten knyttet til relativ effekt, langsiktige resultater og hvilke pasienter som har størst nytte av HNS, og som tross alt vil være sentrale i en beslutning om eventuell innføring.

Konklusjon

Selv om HNS som forskningsfelt har vokst raskt, må evidensen tolkes med forsiktighet. De evidensbaserte begrensningene inkluderer begrenset evidens fra randomiserte kontrollerte studier, usikker relevans for HTA-beslutninger, stor konsentrasjon rundt ett utsyr, og en kommende forskningsportefølje dominert av ikke-komparativ forskning.

Hensikten med dette notatet var å kartlegge hvor mye relevant forskning som er publisert siden EUnetHTA-rapporten fra 2020. Basert på denne kartleggingen vurderer DMP at det er lite hensiktsmessig å gjennomføre en ny metodevurdering på nåværende tidspunkt.

Referanser

1. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-Instituto de Salud C, III. Hypoglossal nerve stimulation systems for treatment of obstructive sleep apnea. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA); 2020. Available from: <https://eunetha.eu/otca21/>
2. Haute Autorité de Santé. INSPIRE IV, système de stimulation des voies aériennes supérieures. France: Haute Autorité de Santé (HAS); 2020.
3. Gomez Castañeda M ME, Brurberg KG. Hypoglossal nerve stimulation for the treatment of obstructive sleep apnoea: a rapid HTA [Hypoglossal nervestimulering for behandling av obstruktiv søvnåpne: forenklet metodevurdering]. Oslo, Norway: Norwegian Institute of Public Health; 2022.
4. Hofer V, Wild C. Upper airway stimulation for moderate-to-severe sleep apnoea. Update 2022. Austria: Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA); 2022. Available from: https://eprints.aihta.at/1387/1/DSD_100_Update2022.pdf
5. Medical Services Advisory Committee (MSAC). Closed loop upper airway stimulation for moderate to severe obstructive sleep apnoea, in patients who have failed or are intolerant to, continuous positive airway pressure therapy. Canberra, Australia: Department of Health and Aged Care; 2023.
6. Haute Autorité de Santé. INSPIRE IV Système de stimulation des voies aériennes supérieures. Saint-Denis La Plaine, France: Haute Autorité de Santé (HAS); 2025.
7. Behandlingsrådet. Analyserapport vedrørende. Behandling af patienter med obstruktiv søvnåpne. The Netherlands Behandlingsrådet; 2024.
8. Lin A, Kutler RB, Schulmeyer L, Zhang L, Han CY, Cai Y. Changes in Hypoxia-Related Metrics With Hypoglossal Nerve Stimulation: A Scoping Review. The Laryngoscope 2026. DOI: 10.1002/lary.70638
9. Wang M, Yin X, Liang Y, Zhang C, Zhang X, Jiang X, et al. Comparative efficacy of electrical stimulation therapies for obstructive sleep apnea: A network meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine 2025;104(35):e44103. DOI: 10.1097/MD.00000000000044103
10. Alrubasy WA, Abuawwad MT, Taha MJJ, Khurais M, Sayed MS, Dahik AM, et al. Hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea in adults: An updated systematic review and meta-analysis. Respir Med 2024;234:107826. DOI: 10.1016/j.rmed.2024.107826
11. Braun M, Stoerzel M, Wollny M, Schoebel C, Ulrich Sommer J, Heiser C. Patient-reported outcomes with hypoglossal nerve stimulation for treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery 2023;280(10):4627-39. DOI: 10.1007/s00405-023-08062-1
12. Chu Z, Zhang C, Kwok E, Ng Y, Tang T, Loh SRH, et al. Hypoglossal nerve stimulation explantation in patients with obstructive sleep apnoea: a systematic review. The Journal of laryngology and otology 2024;139(8):1-25. DOI: 10.1017/S0022215124001646
13. Evans C, Winters B, Rao S, Kelso S, Wickwire P. Body Mass Index and Hypoglossal Nerve Stimulation Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Laryngoscope investigative otolaryngology 2025;10(6):e70305. DOI: 10.1002/lio2.70305

14. Habetha S, Sauermann S, Müller S, Gottschalk G. Ten years of hypoglossal nerve stimulation in obstructive sleep apnea: A systematic literature review. *Pneumologie* 2024;78(9):634-48. DOI: 10.1055/a-2331-8978
15. Kang KT, Yeh TH, Ko JY, Lee CH, Lin MT, Hsu WC. Effect of sleep surgery on blood pressure in adults with obstructive sleep apnea: A Systematic Review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2022;62:101590. DOI: 10.1016/j.smrv.2022.101590
16. Kettman A, Smelley AM, Main S, Garg R. Two vs. Three Incisions for Hypoglossal Nerve Stimulator Implantation to Treat Sleep Apnea: A Systematic Review. *Cureus* 2026;18(3):e104514. DOI: 10.7759/cureus.104514
17. Kim DH, Kim SW, Han JS, Kim GJ, Basurrah MA, Hwang SH. Hypoglossal Nerve Stimulation Effects on Obstructive Sleep Apnea Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2023. DOI: 10.1002/ohn.617
18. Kim DH, Kim SW, Han JS, Kim GJ, Park JH, Basurrah MA, et al. Comparative effectiveness of hypoglossal nerve stimulation and alternative treatments for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res* 2024;33(3):e14017. DOI: 10.1111/jsr.14017
19. Tukanov E, Van Loo D, Dieltjens M, Verbraecken J, Vanderveken OM, Op de Beeck S. Baseline Characteristics Associated with Hypoglossal Nerve Stimulation Treatment Outcomes in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review. *Life (Basel, Switzerland)* 2024;14(9). DOI: 10.3390/life14091129
20. Wesson T, Rone V, Ramirez M, Manchanda S, Stahl S, Chernyak Y, et al. Outcome Reporting in Prospective Studies Evaluating Neurostimulation for Obstructive Sleep Apnea. *The Laryngoscope* 2024;134(12):4873-81. DOI: 10.1002/lary.31630
21. Wollny M, Heiser C, Sommer U, Schöbel C, Braun M. Adverse Events with Hypoglossal Nerve Stimulation in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea-A Systematic Review of Clinical Trials and Real-World Data. *JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE* 2024;13(15). DOI: 10.3390/jcm13154282
22. Zhou N, Ho JTF, Spijker R, Aarab G, de Vries N, Ravesloot MJL, et al. Maxillomandibular Advancement and Upper Airway Stimulation for Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review. *Journal of clinical medicine* 2022;11(22). DOI: 10.3390/jcm11226782
23. Pérez-Bracchiglione J, Meza N, Bangdiwala SI, Niño de Guzmán E, Urrútia G, Bonfill X, et al. Graphical Representation of Overlap for OVERviews: GROOVE tool. *Res Synth Methods* 2022;13(3):381-8. DOI: 10.1002/jrsm.1557
24. LivaNova, editor. NCT02263859. ImThera Medical Targeted Hypoglossal Neurostimulation Study #3 [studierregisterpost]. 2014. NCT02263859. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02263859>
25. NCT02312479. Safety and Performance Study of the Use of the Nyxoah SAT System for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea [studierregisterpost]. 2014. NCT02312479. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02312479>
26. NCT02413970. Inspire® Upper Airway Stimulation System (UAS): Post-Approval Study Protocol Number 2014-001 [studierregisterpost]. 2015. NCT02413970. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02413970>
27. NCT02675816. Inspire® Upper Airway Stimulation System: Randomized Control Trial / European Post-Market Study [studierregisterpost]. 2016. NCT02675816. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02675816>

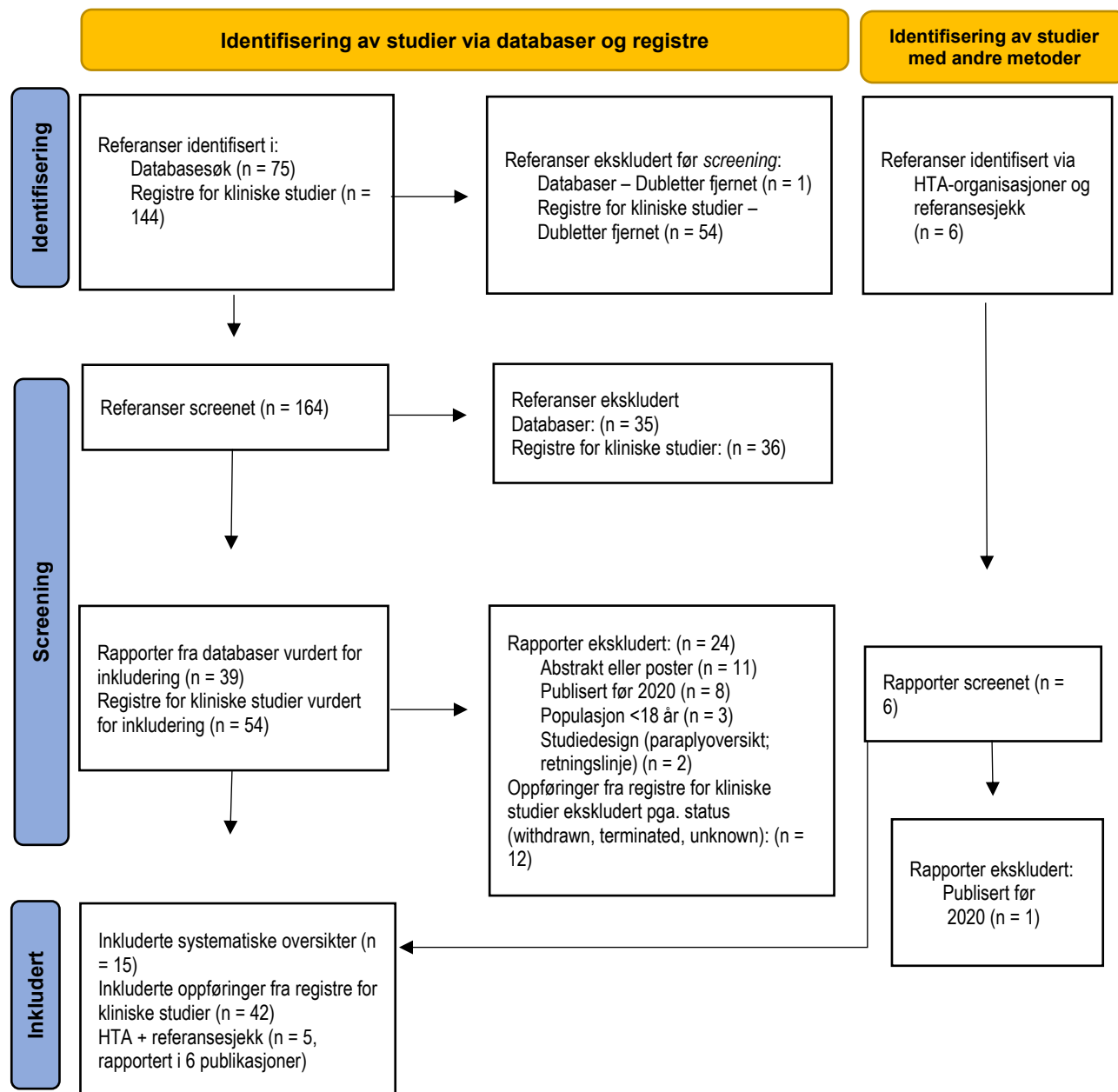
28. NCT02907398. Adherence and Outcome of Upper Airway Stimulation (UAS) for OSA International Registry [studierregisterpost]. 2016. NCT02907398. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02907398>
29. NCT03051165. Effect of Upper Airway Stimulation on Vascular Function in Obstructive Sleep Apnea [studierregisterpost]. 2017. NCT03051165. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03051165>
30. NCT03763682. A Multicentre, Prospective, Open-label, 2 Groups Study to Assess the Safety and Performance of the Genio™ Bilateral Hypoglossal Nerve Stimulation System for the Treatment of Obstructive Sleep Apnoea in Adult Patients With and Without Complete Concentric Collapse of the Soft Palate [studierregisterpost]. 2018. NCT03763682. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03763682>
31. NCT04191512. Head to Head Comparison of Upper Airway Stimulation and Continuous Positive Airway Pressure; a Pilot Study [studierregisterpost]. 2019. NCT04191512. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04191512>
32. NCT05914948. Minimally Invasive Electrical Stimulation Of The Nerve Hypoglossal for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea [studierregisterpost]. 2023. NCT05914948. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05914948>
33. NCT06415981. Proof-of-Concept Study to Determine the Flow Changes When Stimulating Two Neural Targets for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea [studierregisterpost]. 2024. NCT06415981. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06415981>
34. NCT06661629. Characterizing Bilateral Hypoglossal Nerve Stimulation During Drug-Induced Sleep Endoscopy (BLISS - BiLateral Inspire Sedated Stimulation) [studierregisterpost]. 2024. NCT06661629. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06661629>
35. NL-OMON36821. Effects of the Inspire(tm) Implantable Nerve Stimulation System on Obstructive Sleep Apnea (Inspire 4) [studierregisterpost]. 2010. NL-OMON36821. Available from: <https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/36821>
36. ACTRN12623000942651. XII Medical Hypoglossal Nerve Stimulation Evaluation; A Technical Feasibility Study [studierregisterpost]. 2023. ACTRN12623000942651. Available from: <https://anzctr.org.au/ACTRN12623000942651.aspx>
37. DRKS00032354. Effect of hypoglossal nerve stimulation on snoring: An evaluation using objective acoustic parameters [studierregisterpost]. 2023. DRKS00032354. Available from: <http://drks.de/search/en/trial/DRKS00032354>
38. NCT01161420. Effects of the Inspire Implantable Nerve Stimulation System on Obstructive Sleep Apnea [studierregisterpost]. 2010. NCT01161420. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01161420>
39. NCT01186926. Australian Prospective Clinical Study of the Apnex Medical Hypoglossal Nerve Stimulation (HGNS) System to Treat Obstructive Sleep Apnea [studierregisterpost]. 2010. NCT01186926. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01186926>
40. NCT01211444. US Prospective Clinical Study of the Apnex Medical Hypoglossal Nerve Stimulation (HGNS) System to Treat Obstructive Sleep Apnea [studierregisterpost]. 2010. NCT01211444. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01211444>
41. NCT01532180. A Pilot Study and Follow Up of the Use of a Hypoglossal Nerve Implant for Treatment of Obstructive Sleep Apnea [studierregisterpost]. 2012. NCT01532180. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01532180>

42. NCT01796925. Clinical Study of the aura6000™ Targeted Hypoglossal Implantable Neurostimulation (THN) Sleep Therapy System [studieregisterpost]. 2013. NCT01796925. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01796925>
43. NCT02293746. Inspire® Upper Airway Stimulation (UAS) System German Post-Market Study: CE Certificate Number 562872 [studieregisterpost]. 2014. NCT02293746. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02293746>
44. NCT03048604. A Multicentre, Prospective, Open-label, Non-randomized, Single Arm Treatment Study to Assess the Safety, Performance and Initial Efficacy Trends of the Genio(TM) Bilateral Hypoglossal Nerve Stimulation System for the Treatment of Obstructive Sleep Apnoea [studieregisterpost]. 2017. NCT03048604. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03048604>
45. NCT03210142. Minimally Invasive Hypoglossal Nerve Stimulation Study (Lingual Study) [studieregisterpost]. 2017. NCT03210142. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03210142>
46. American Heart A, American Academy of Sleep M, editors. NCT03359096. Cardiovascular Endpoints for Obstructive Sleep Apnea With Twelfth Nerve Stimulation (CARDIOSA-12): A Randomized, Sham-Controlled, Double-Blind, Crossover Trial [studieregisterpost]. 2017. NCT03359096. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03359096>
47. NCT03756805. Selective Upper Airway Stimulation Compared to Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients With Obstructive Sleep Apnea: a Prospective Cohort Study [studieregisterpost]. 2018. NCT03756805. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03756805>
48. Universitätsmedizin M, University of L, editors. NCT03760328. Effect of Upper Airway Stimulation: A Randomized Controlled Crossover Study [studieregisterpost]. 2018. NCT03760328. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03760328>
49. Inspire Medical Systems I, editor. NCT03844295. Upper AIRway Implanted Nerve STIMulation Therapy: A Breakthrough in Obstructive Sleep Apnea Therapy [studieregisterpost]. 2018. NCT03844295. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03844295>
50. NCT03980158. Change in Tongue Strength and Fatigue After Implantation of Upper Airway Stimulation System [studieregisterpost]. 2019. NCT03980158. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03980158>
51. NCT04322097. Characterizing Mechanisms of Upper Airway Obstruction During Drug-Induced Sleep Endoscopy (DISE) [studieregisterpost]. 2020. NCT04322097. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04322097>
52. Inspire Medical Systems I, editor. NCT04768543. Stimulation Therapy for Apnea: Reporting Thoughts [studieregisterpost]. 2021. NCT04768543. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04768543>
53. NCT04950894. Treating Obstructive Sleep Apnea Using Targeted Hypoglossal Neurostimulation [studieregisterpost]. 2021. NCT04950894. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04950894>
54. Adelaide Institute for Sleep Health FU, editor. NCT06283017. Acute Proof-of-Concept Study to Evaluate Hypoglossal Nerve Stimulation in Humans With Obstructive Sleep Apnea [studieregisterpost]. 2024. NCT06283017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06283017>

55. Vanderbilt University Medical C, editor. NCT06283030. Acute Proof-of-Concept Study to Evaluate Hypoglossal Nerve Stimulation in Humans With Obstructive Sleep Apnea [studieregisterpost]. 2024. NCT06283030. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06283030>
56. NCT06540716. Inspire Singapore Study: Confirmation of Therapy Performance [studieregisterpost]. 2024. NCT06540716. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06540716>
57. ACTRN12626000469314. An Early Feasibility Study of Neuromodulation therapy for Obstructive Sleep Apnea (OSA) [studieregisterpost]. 2026. ACTRN12626000469314. Available from: <https://anzctr.org.au/ACTRN12626000469314.aspx>
58. DRKS00030554. Quality of life of patients and their bed partners before and after implantation of a hypoglossal neurostimulator (HGNS) [studieregisterpost]. 2022. DRKS00030554. Available from: <http://drks.de/search/en/trial/DRKS00030554>
59. DRKS00033378. Detection of potential adverse orofacial side effects in patients with obstructive sleep apnoea and hypoglossal nerve stimulation therapy [studieregisterpost]. 2024. DRKS00033378. Available from: <http://drks.de/search/en/trial/DRKS00033378>
60. Nyxoah I, editor. NCT03868618. A Multicenter Study to Assess the Safety and Effectiveness of the Genio Dual-sided Hypoglossal Nerve Stimulation System for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults Subjects [studieregisterpost]. 2019. NCT03868618. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03868618>
61. NCT04031040. A Post-market Clinical Follow up of the Genio® System for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults [studieregisterpost]. 2019. NCT04031040. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04031040>
62. NCT05501236. Ansa Cervicalis and Hypoglossal Nerve Stimulation in Obstructive Sleep Apnea [studieregisterpost]. 2022. NCT05501236. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05501236>
63. Nyxoah I, editor. NCT05592002. A Multicenter Study to Assess the Safety and Effectiveness of the Genio® Dual-sided Hypoglossal Nerve Stimulation System for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Subjects With Complete Concentric Collapse of the Soft Palate [studieregisterpost]. 2022. NCT05592002. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05592002>
64. Nyxoah Pty L, editor. NCT05939141. A Prospective, Open-label, Multicentric Extension Study to Assess the Long-term Safety of the Genio® System in Study Subjects Who Have Been Implanted With the Genio® Implantable Stimulator (IS) for the Treatment of OSA in Adult Patients [studieregisterpost]. 2023. NCT05939141. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05939141>
65. NCT06317701. Hgns: Metabolic Endpoints For Obstructive Sleep Apnea Following Twelfth Cranial Nerve Stimulation [studieregisterpost]. 2024. NCT06317701. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06317701>
66. NCT06332404. Hypoglossal Nerve Stimulation (HNS) Therapy in Patients With Obstructive Sleep Apnea (OSA): Belgian Registry [studieregisterpost]. 2024. NCT06332404. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06332404>
67. NCT06372847. Assessment of the Effect of Hypoglossal Nerve Stimulation Therapy on the Site of Collapse During DISE [studieregisterpost]. 2024. NCT06372847. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06372847>

68. American Academy of Sleep M, Triological S, American Heart A, editors. NCT06720545. Cardiometabolic Risk Effects of Short-term Cessation of Effective Neurostimulation Therapy in OSA [studieregisterpost]. 2024. NCT06720545. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06720545>
69. NCT06971796. Longitudinal Outcomes and Adherence of the Inspire System, EURO-STIM Registry [studieregisterpost]. 2025. NCT06971796. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06971796>
70. NCT07049744. Bilateral Hypoglossal Nerve Stimulation With the XII Medical HGNS System for the Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea Pilot Study [studieregisterpost]. 2025. NCT07049744. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07049744>
71. NCT07074288. Obstructive Sleep Apnea Non-PAP Outcomes and Viable Alternatives (OSANOVA): Comparison of Mandibular Advancement Device and Hypoglossal Nerve Stimulation Outcomes [studieregisterpost]. 2025. NCT07074288. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07074288>
72. NCT07113288. Inspire UAS High AHI/High BMI Post-Approval Study [studieregisterpost]. 2025. NCT07113288. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07113288>
73. NCT07303452. A Multi-center Proof-of-concept Study to Assess the Safety and Effectiveness of the Restera™ Serene™ System When Stimulating the Hypoglossal Nerve Alone or the Hypoglossal Nerve Plus the Ansa Cervicalis Nerve for the Treatment of Obstructive Sleep Apnoea in Adult Participants [studieregisterpost]. 2025. NCT07303452. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07303452>
74. NCT07331285. Bi-lateral HGN Therapy in Real-World Patients -Post Approval Research Investigation [studieregisterpost]. 2025. NCT07331285. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07331285>
75. NCT07337239. Assessment of the Effect of Hypoglossal Nerve Stimulation Therapy on Upper Airway Collapsibility During Drug-induced Sleep Endoscopy [studieregisterpost]. 2025. NCT07337239. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07337239>
76. NCT07577661. Combination Upper-Airway Electrical and Pharmacological Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: A Randomized-Controlled Trial [studieregisterpost]. 2026. NCT07577661. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07577661>
77. Blissett DB, Steier JS, Karagama YG, Blissett RS. Breathing Synchronised Hypoglossal Nerve Stimulation with Inspire for Untreated Severe Obstructive Sleep Apnoea/Hypopnoea Syndrome: A Simulated Cost-Utility Analysis from a National Health Service Perspective. *Pharmacoecon Open* 2021;5(3):475-89. DOI: 10.1007/s41669-021-00266-7
78. 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(1):38-47. DOI: 10.1159/000497101

Vedlegg A. PRISMA flytdiagram over utvelgelse av studier



Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Vedlegg B. Sammendrag av funn fra metodevurdering av stimulering av hypoglossusnerven ved obstruktiv søvnapné

Organisasjon, år (land)	DMP sammendrag
2022	
AIHTA 2022 (Østerrike) (oppdatering)	Bevis for effekt og sikkerhet er lav og utilstrekkelig; HNS <u>anbefales ikke</u> for øyeblikket i påvente av bedre langsiktige sammenligningsdata.
Folkehelseinstituttet 2022 (Norway)	Effektiviteten er fortsatt svært <u>usikker</u> på grunn av begrenset sammenligningsdokumentasjon; behandlingen er forbundet med betydelige anslåtte kostnader. Årlig totalkostnad omtrent 27 millioner kroner i år én og 72 millioner kroner i år fem, uten å ta hensyn til kostnader knyttet til den kirurgiske prosedyren.
2023	
MSAC 2023 (Australia) (revurdering for Inspire Medical System Inc.)	HNS <u>ble ikke anbefalt</u> for offentlig refusjon fordi bevisene fortsatt er begrenset, usikker og har høy risiko for skjevhet.
2024	
Behandlingsrådet HTA 2024 (Dansk)	Kirurgi, inkludert upper airway stimulation, kan <u>være effektiv hos utvalgte pasienter</u> , men bør forbeholdes svært utvalgte grupper etter at andre behandlinger har blitt prøvd.
2025	
HAS 2020 (Frankrike)	Inspire IV ble ansett å ha utilstrekkelig forventet nytte for refusjon.
HAS 2025 (revurdering for Inspire Medical Systems Inc.) (Frankrike)	Inspire IV kan vurderes som et tredjelinjealternativ for utvalgte pasienter med moderat til alvorlig OSA som ikke klarer CPAP og MAD; sikkerhet og klinisk profil ble ansett <u>som akseptable</u>. Siter European Respiratory Society OSA9 "Hypoglossal nervestimulering bør ikke brukes som førstelinjebehandling for pasienter med OSA generelt (betinget anbefaling, svært lav evidens kvalitet)."

AHI: apné-hypopné-indeks; AIHTA: Austrian Institute for Health Technology Assessment; BMI: kroppsmasseindeks; CPAP: kontinuerlig positivt luftveistrykk; HAS: Haute Autorité de Santé; HNS: stimulering av hypoglossusnerven; HTA: vurdering av helseteknologi; MAD: mandibulær fremdriftsenhet; MNOK: millioner norske kroner; MSAC: Rådgivende komité for medisinske tjenester; OSA: obstruktiv søvnapné; UAS: stimulering av øvre luftveier/upper airway stimulation.

Vedlegg C. Primærstudier inkludert i systematiske oversikter

1. Ali NS, Fitzpatrick IV TH, Islam AS, Nord RS. Mitigating Infection Risk in Upper Airway Stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2024;133(3):277-83. DOI: 10.1177/00034894231209540
2. Arens P, Penzel T, Fietze I, Blau A, Weller B, Olze H, et al. Safety and effectiveness in explantation and re-implantation of hypoglossal nerve stimulation devices. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021;278(2):477-83. DOI: 10.1007/s00405-020-06170-w
3. Bachour A, Back L, Pietarinen P. No changes in nocturnal respiration with hypoglossal neurostimulation therapy for obstructive sleep apnoea. *Clin Respir J* 2021;15(3):329-35. DOI: 10.1111/crj.13303
4. Baptista PM, Prieto-Matos C, Alegre-Esteban M, Urrestarazu-Bolumburu E, Alcade Navarrete J. Hypoglossal Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in Spain: Implementation Strategy and Early Results in a Tertiary Care Center. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;74(2):158-65. DOI: 10.1007/s12070-021-02503-1
5. Bellamkonda N, Shiba T, Mendelsohn AH. Adverse Events in Hypoglossal Nerve Stimulator Implantation: 5-Year Analysis of the FDA MAUDE Database. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;164(2):443-7. DOI: 10.1177/0194599820960069
6. Bestouros DE, Pasick LJ, Benito DA, Zapanta PE. Adverse events associated with the Inspire implantable hypoglossal nerve stimulator: A MAUDE database review. *Am J Otolaryngol* 2020;41(6):102616. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102616
7. Bohorquez D, Mahmoud AF, Yu JL, Thaler ER. Upper airway stimulation therapy and sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2020;130(4):1085-9. DOI: 10.1002/lary.28057
8. Boroosan A, Salapatas AM, Friedman M. Clinical Predictors of OSA Treatment Success Following Implantation of a Hypoglossal Nerve Stimulation Device. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;167(5):891-5. DOI: 10.1177/01945998221087594
9. Bosschieter PFN, de Vries N, Mehra R, Manchanda S, Padhya TA, Vanderveken OM, et al. Similar effect of hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea in 5 disease severity categories. *J Clin Sleep Med* 2022;18(6):1657-65. DOI: 10.5664/jcsm.9956
10. Bosschieter PFN, Schoustra E, de Vries N, Steinbusch MJL, Kasius KM, Ravesloot MJL. Daytime polysomnography to perform titration for upper airway stimulation in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2022;26(2):707-15. DOI: 10.1007/s11325-021-02441-w
11. Coca KK, Heiser C, Huntley C, Boon M, de Vries N, Mamidala M, et al. Hypoglossal Nerve Stimulation Usage by Therapy Nonresponders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;166(4):786-90. DOI: 10.1177/01945998211036867
12. Corr F, Kilinc F, Oros J, Qasem LE, Al-Hilou A, Jussen D, et al. Increased Body Mass Index Correlates with Less Favorable Postoperative Outcomes After Hypoglossal Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: A Retrospective Cohort Study. *World Neurosurg* 2023;180:e210-e8. DOI: 10.1016/j.wneu.2023.09.027

13. Dhanda Patil R, Hong MP, Ishman SL. Hypoglossal Nerve Stimulation in Veterans With Comorbid Insomnia and Sleep Apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;164(6):1345-53. DOI: 10.1177/0194599820982638
14. Dhanda Patil R, Sarber KM, Epperson MV, Tabangin M, Altaye M, Mesa F, et al. Hypoglossal Nerve Stimulation: Outcomes in Veterans with Obstructive Sleep Apnea and Common Comorbid Post-traumatic Stress Disorder. *Laryngoscope* 2021;131 Suppl 3:S1-S11. DOI: 10.1002/lary.29292
15. Eastwood PR, Barnes M, MacKay SG, Wheatley JR, Hillman DR, Nguyen XL, et al. Bilateral hypoglossal nerve stimulation for treatment of adult obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2020;55(1). DOI: 10.1183/13993003.01320-2019
16. Flynn J, Boyd C, Yalamanchali S, Rouse D, Goodwin S, Penn J, et al. The Effect of Lateral Pharyngeal Collapse Patterns on Therapy Response in Upper Airway Stimulation Surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2021;130(9):985-9. DOI: 10.1177/0003489420987979
17. Gao TZ, Ma J, Hall D, Pan X, Rings VK, Zia A, et al. Hypoglossal Nerve Stimulation Therapy Outcomes in Apnea- Versus Hypopnea-Predominant Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2023;169(6):1674-82. DOI: 10.1002/ohn.464
18. Heiser C, Sommer JU, Hofauer B, de Vries N, Ravesloot MJ, Vanderveken OM, et al. Bilateral vs Unilateral Hypoglossal Nerve Stimulation in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *OTO Open* 2022;6(3):2473974X221109794. DOI: 10.1177/2473974X221109794
19. 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(13). DOI: 10.3390/jcm10132880
20. Heiser C, Steffen A, Strollo PJ, Jr., Giaie-Miniet C, Vanderveken OM, Hofauer B. Hypoglossal nerve stimulation versus positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2023;27(2):693-701. DOI: 10.1007/s11325-022-02663-6
21. Heiser C, Vanderveken OM, Edenharter GM, Hofauer B. Cross motor innervation of the hypoglossal nerve-a pilot study of predictors for successful opening of the soft palate. *Sleep Breath* 2021;25(1):425-31. DOI: 10.1007/s11325-020-02112-2
22. Hinder D, Schams SC, Knaus C, Tschopp K. Home sleep apnea testing with peripheral arterial tonometry to assess outcome in upper airway stimulation. *J Clin Sleep Med* 2022;18(9):2197-205. DOI: 10.5664/jcsm.10082
23. Huntley C, Boon M, Tschopp S, Tschopp K, Jenks CM, Thaler E, et al. Comparison of Traditional Upper Airway Surgery and Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2021;130(4):370-6. DOI: 10.1177/0003489420953178
24. Huyett P, Kent DT, D'Agostino MA, Green KK, Soose RJ, Kaffenberger TM, et al. Drug-Induced Sleep Endoscopy and Hypoglossal Nerve Stimulation Outcomes: A Multicenter Cohort Study. *Laryngoscope* 2021;131(7):1676-82. DOI: 10.1002/lary.29396
25. Jomha M, Dabboussi T, Parker NP, Manchanda S, Chernyak Y, Stahl SM. Prevalence of insomnia and restless legs syndrome in patients with upper airway stimulation therapy and effects on treatment outcomes. *Sleep Med* 2022;98:121-6. DOI: 10.1016/j.sleep.2022.06.016

26. Kaffenberger TM, Chandna M, Kaki P, Corr AM, Plawecki A, Doghramji K, et al. Reduced usage of upper airway stimulation therapy in patients with comorbid insomnia and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2023;19(12):1997-2004. DOI: 10.5664/jcsm.10752
27. Kant E, Hardeman JA, Copper MP. The effect of velar collapse patterns on unilateral upper airway stimulation therapy. *Sleep Breath* 2024;28(2):877-85. DOI: 10.1007/s11325-023-02911-3
28. Kant E, Hardeman JA, Stokroos RJ, Copper MP. Treatment of a floppy epiglottis with upper airway stimulation therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2024;281(1):461-7. DOI: 10.1007/s00405-023-08268-3
29. Kent D, Huyett P, Yu P, Roy A, Mehra R, Rundo JV, et al. Comparison of clinical pathways for hypoglossal nerve stimulation management: in-laboratory titration polysomnography vs home-based efficacy sleep testing. *J Clin Sleep Med* 2023;19(11):1905-12. DOI: 10.5664/jcsm.10712
30. Kent DT, Chio EG, Weiner JS, Heiser C, Suurna MV, Weidenbecher M. A Noninferiority Analysis of 3- vs 2-Incision Techniques for Hypoglossal Nerve Stimulator Implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;167(1):197-202. DOI: 10.1177/01945998211062150
31. Korotun M, Quintero L, Shikowitz M, Mayo P, Greenberg H. Optimization of Hypoglossal Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea With Ultrasound Assessment of Tongue Movement. *Am J Ther* 2021;29(2):e205-e11. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001424
32. Larsen C, Boyd C, Villwock M, Steffen A, Heiser C, Boon M, et al. Evaluation of Surgical Learning Curve Effect on Obstructive Sleep Apnea Outcomes in Upper Airway Stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2021;130(5):467-74. DOI: 10.1177/0003489420958733
33. Lee CH, Seay EG, Reese JW, Wu X, Schwab RJ, Keenan B, et al. Clinical Radiographic Predictors of Response to Hypoglossal Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;164(5):1122-7. DOI: 10.1177/0194599820963141
34. Macielak RJ, Olson EJ, Junna MR, Olson MD. Contralateral Rerouting of Hypoglossal Nerve Implant Pulse Generator and Stimulation Lead. *Laryngoscope* 2021;131(7):E2409-E12. DOI: 10.1002/lary.29463
35. 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(12):1610-9. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202001-015OC
36. Mulholland GB, Dedhia RC. Success of Hypoglossal Nerve Stimulation Using Mandibular Advancement During Sleep Endoscopy. *Laryngoscope* 2020;130(12):2917-21. DOI: 10.1002/lary.28589
37. Op de Beeck S, Wellman A, Dieltjens M, Strohl KP, Willemsen M, Van de Heyning PH, et al. Endotypic Mechanisms of Successful Hypoglossal Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203(6):746-55. DOI: 10.1164/rccm.202006-2176OC
38. Pascoe M, Wang L, Aylor J, Mehra R, Kominsky A, Foldvary-Schaefer N, et al. Association of Hypoglossal Nerve Stimulation With Improvements in Long-term, Patient-Reported Outcomes and Comparison With Positive Airway Pressure for Patients With Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;148(1):61-9. DOI: 10.1001/jamaoto.2021.2245

39. Patel AU, Yalamanchi P, Peddireddy NS, Hoff PT. Hypoglossal Nerve Stimulator Explantation: A Case Series. *OTO Open* 2022;6(2):2473974X221106778. DOI: 10.1177/2473974X221106778
40. Patel J, Daniels K, Bogdan L, Huntley C, Boon M. Effect of Gender, Age, and Profound Disease on Upper Airway Stimulation Outcomes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2020;129(8):772-80. DOI: 10.1177/0003489420911656
41. Patel RM, Wang HZ, Jamro EL, Lindburg MR, Jackson RS, Malhotra RK, et al. Response to Hypoglossal Nerve Stimulation Changes With Body Mass Index and Supine Sleep. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2024;150(5):421-8. DOI: 10.1001/jamaoto.2024.0261
42. Pawlak D, Bohorquez D, Konig IR, Steffen A, Thaler ER. Effect of Electrode Configuration and Impulse Strength on Airway Patency in Neurostimulation for Obstructive Sleep Apnea. *Laryngoscope* 2021;131(9):2148-53. DOI: 10.1002/lary.29530
43. Pordzik J, Ludwig K, Seifen C, Ruckes C, Huppertz T, Bahr-Hamm K, et al. Real-world data on polysomnography- and patient-reported outcomes in hypoglossal nerve stimulation and auto-titrating positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea. *Respir Med* 2024;232:107750. DOI: 10.1016/j.rmed.2024.107750
44. Pries R, Lange C, Behn N, Bruchhage KL, Steffen A. Dynamics of Circulating CD14/CD16 Monocyte Subsets in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients upon Hypoglossal Nerve Stimulation. *Biomedicines* 2022;10(8). DOI: 10.3390/biomedicines10081925
45. Pries R, Plotze-Martin K, Lange C, Behn N, Werner L, Bruchhage KL, et al. Improved levels of checkpoint molecule PD-L1 on peripheral blood monocyte subsets in obstructive sleep apnea syndrome patients upon hypoglossal nerve stimulation. *J Sleep Res* 2024;33(5):e14178. DOI: 10.1111/jsr.14178
46. Renslo B, Hobelmann K, Sagalow ES, Ananth A, Boon M, Huntley C. Palatal Coupling Maneuvers Do Not Predict Hypoglossal Nerve Stimulator Treatment Efficacy. *Laryngoscope* 2023;133(2):431-6. DOI: 10.1002/lary.30397
47. Renslo B, Virgen CG, Sawaf T, Arambula A, Sykes KJ, Larsen C, et al. Long-term trends in body mass index throughout upper airway stimulation treatment: does body mass index matter? *J Clin Sleep Med* 2023;19(6):1061-71. DOI: 10.5664/jcsm.10496
48. Sagalow ES, Rodin J, Estephan L, Jackson J, Crippen M, Boon M, et al. Two-Incision Approach for Hypoglossal Nerve Stimulator Placement: A Single Institution Assessment. *Laryngoscope* 2022;132(8):1687-91. DOI: 10.1002/lary.30050
49. Saltagi MZ, Powell K, Saltagi AK, Stahl S, Manchanda S, Parker NP. Novel Outcome Analysis Tool for Hypoglossal Nerve Stimulator Sensor Lead Function and Comparison by Incision Type (2 Versus 3). *Laryngoscope* 2023;133(2):423-30. DOI: 10.1002/lary.30365
50. Sarber KM, Chang KW, Epperson MV, Tabangin ME, Altaye M, Ishman SL, et al. Hypoglossal Nerve Stimulation in Veterans with Obstructive Sleep Apnea. *Laryngoscope* 2020;130(9):2275-80. DOI: 10.1002/lary.28422
51. Sarber KM, Chang KW, Ishman SL, Epperson MV, Dhanda Patil R. Hypoglossal Nerve Stimulator Outcomes for Patients Outside the U.S. FDA Recommendations. *Laryngoscope* 2020;130(4):866-72. DOI: 10.1002/lary.28175

52. Schwartz AR, Jacobowitz O, Eisele DW, Mickelson SA, Miller MB, Oliven A, et al. Targeted Hypoglossal Nerve Stimulation for Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2023;149(6):512-20. DOI: 10.1001/jamaoto.2023.0161
53. Seay EG, Keenan BT, Schwartz AR, Dedhia RC. Evaluation of Therapeutic Positive Airway Pressure as a Hypoglossal Nerve Stimulation Predictor in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;146(8):691-8. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.1018
54. Steffen A, Moritz FJ, König IR, Suurna MV, Bruggemann N. Electric field aspects in hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea: A bilateral electrophysiological evaluation of unilateral electrode configuration changes. *J Sleep Res* 2023;32(1):e13592. DOI: 10.1111/jsr.13592
55. 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(3):979-84. DOI: 10.1007/s11325-019-01933-0
56. Steffen A, Wozny AS, König IR, Goltz JP, Wollenberg B, Hasselbacher K. Upper airway stimulation for obstructive sleep apnea-Can radiological position monitoring predict tongue motion one year after implantation? *HNO* 2020;68(Suppl 1):11-6. DOI: 10.1007/s00106-019-0717-4
57. Stewart M, Estephan L, Sagheer H, Curry JM, Boon M, Huntley C. Upper airway stimulation: Fewer complications, ED presentations, readmissions, and increased surgical success. *Am J Otolaryngol* 2021;42(5):103035. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.103035
58. Sturm JJ, Modik O, Koutsourelakis I, Suurna MV. Contralateral Tongue Muscle Activation during Hypoglossal Nerve Stimulation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;162(6):985-92. DOI: 10.1177/0194599820917147
59. Suurna MV, Steffen A, Boon M, Chio E, Copper M, Patil RD, et al. Impact of Body Mass Index and Discomfort on Upper Airway Stimulation: ADHERE Registry 2020 Update. *Laryngoscope* 2021;131(11):2616-24. DOI: 10.1002/lary.29755
60. Taylor li J, Yu JL. Hypoglossal Nerve Stimulator Explantation Technique and Outcomes: A Retrospective Case Series. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2023;85(5):248-52. DOI: 10.1159/000529011
61. Thakur N, Kruger V, Czabanka M, Quick-Weller J. Less is more - Retrospective analysis of the two-incision implantation technique for hypoglossal nerve stimulation and comparison of respiratory sensing lead curves against the three-incision technique. *Brain Spine* 2025;5:104155. DOI: 10.1016/j.bas.2024.104155
62. 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* 2020;130(5):1333-8. DOI: 10.1002/lary.28286
63. Urban MJ, Calder A, Jhaveri M, LoSavio P. Computed tomography scanning of implanted hypoglossal nerve stimulators and approach to device malfunction: case series. *J Laryngol Otol* 2023;137(2):231-6. DOI: 10.1017/S0022215121003996
64. Veugen C, Dieleman E, Hardeman JA, Stokroos RJ, Copper MP. Upper Airway Stimulation in Patients with Obstructive Sleep Apnea: Long-Term Surgical Success, Respiratory Outcomes, and Patient Experience. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2023;27(1):e43-e9. DOI: 10.1055/s-0042-1743286

65. Vonk PE, Ravesloot MJL, van Maanen JP, de Vries N. Short-term results of upper airway stimulation in obstructive sleep apnoea patients: the Amsterdam experience. *J Laryngol Otol* 2020;134(5):447-52. DOI: 10.1017/S0022215120000961
66. Walia HK, Thompson NR, Strohl KP, Faulx MD, Waters T, Kominsky A, et al. Upper Airway Stimulation vs Positive Airway Pressure Impact on BP and Sleepiness Symptoms in OSA. *Chest* 2020;157(1):173-83. DOI: 10.1016/j.chest.2019.06.020
67. Wang D, Modik O, Sturm JJ, Metkus J, Oaks-Leaf R, Kaplan A, et al. Neurophysiological profiles of responders and nonresponders to hypoglossal nerve stimulation: a single-institution study. *J Clin Sleep Med* 2022;18(5):1327-33. DOI: 10.5664/jcsm.9852
68. Wirth M, Bautz M, von Meyer F, Hofauer B, Strassen U, Heiser C. Obstruction level associated with outcome in hypoglossal nerve stimulation. *Sleep Breath* 2022;26(1):419-27. DOI: 10.1007/s11325-021-02396-y
69. Woodson BT, Kent DT, Huntley C, Hancock MK, Van Daele DJ, Boon MS, et al. Bilateral hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea: a nonrandomized clinical trial. *J Clin Sleep Med* 2025;21(11):1883-91. DOI: 10.5664/jcsm.11822
70. Yu JL, Younes M. Relation between arousability and outcome of upper airway stimulation in the Stimulation for Apnea Reduction (STAR) Trial. *J Clin Sleep Med* 2021;17(4):797-801. DOI: 10.5664/jcsm.9050
71. Zhu Z, Hofauer B, Wirth M, Heiser C. Long-term changes of stimulation intensities in hypoglossal nerve stimulation. *J Clin Sleep Med* 2020;16(10):1775-80. DOI: 10.5664/jcsm.8320