

ORIGINALARBEIT

Tonsillektomie mit Uvulopalatopharyngoplastik bei obstruktiver Schlafapnoe

Eine bizenrische randomisierte kontrollierte klinische Studie

J. Ulrich Sommer, Clemens Heiser, Constanze Gahleitner, Raphael M. Herr, Karl Hörmann, Joachim T. Maurer, Boris A. Stuck

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine Erkrankung mit hoher Prävalenz (Frauen: 2–7 %, Männer: 7–14 %). Sie schränkt die Lebensqualität ein und erhöht die Mortalität. Die konservative Behandlung mittels Positivdrucktherapie (CPAP) ist hoch effektiv, jedoch ist die Adhärenz eingeschränkt. Chirurgische Verfahren sind teilweise umstritten, da nur wenige durch hochwertige Studien abgesichert sind.

Methoden: Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit OSA und CPAP-Intoleranz und oropharyngealer Obstruktion. Die Patienten wurden nach Polysomnographie (PSG) randomisiert und einer Therapie- und einer Kontrollgruppe zugeteilt. Die Therapiegruppe unterzog sich innerhalb eines Monats einer Tonsillektomie mit Uvulopalatopharyngoplastik (TE-UPPP). Bei beiden Gruppen wurde nach drei Monaten eine PSG veranlasst, deren Auswertung verblindet erfolgte. Zielparameter waren primär der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) die PSG, subjektive Symptome wie Tagesschläfrigkeit und Lebensqualität, aufgetretene Komplikationen sowie die Zufriedenheit mit dem Therapieergebnis.

Ergebnisse: 42 Patienten wurden eingeschlossen (23 OP-, 19 Kontrollgruppe). Der AHI lag in der Kontrollgruppe initial bei $35,7 \pm 19,4/h$, in der OP-Gruppe bei $33,7 \pm 14,6/h$. Nach 3 Monaten betrug der AHI in der Kontrollgruppe $28,6 \pm 19,4/h$ und in der Interventionsgruppe $15,4 \pm 14,1/h$ ($p = 0,036$). Durch den Eingriff verbesserten sich signifikant Tagesschläfrigkeit und Schnarchen in der Eigen- und Fremdeinschätzung. 97 % der operierten Patienten waren mit dem therapeutischen Ergebnis zufrieden. 65 % der Patienten benötigten nach der Intervention keine weitere Therapie der OSA.

Schlussfolgerungen: Die TE-UPPP erwies sich gegenüber der nicht behandelten Kontrollgruppe in Bezug auf respiratorische Ereignisse, Tagesschläfrigkeit und Schnarchen als überlegen und war eine sichere und effektive Therapie der OSA.

► Zitierweise

Sommer JU, Heiser C, Gahleitner C, Herr RM, Hörmann K, Maurer JT, Stuck BA: Tonsillectomy with uvulopalatopharyngoplasty in obstructive sleep apnea—a two-center randomized controlled trial. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 1–8. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0001

Universitäts-HNO-Klinik Mannheim, Schlafmedizinisches Zentrum, Universitätsmedizin Mannheim: PD Dr. med. Sommer, Prof. Dr. med. Hörmann, Dr. med. Maurer, Prof. Dr. med. Stuck

Hals-Nasen-Ohren-Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München: Dr. med. Heiser, Dr. med. Gahleitner

Mannheimer Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim: Dipl. rer. soc. Herr

Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Essen: Prof. Dr. med. Stuck

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine häufige Erkrankung. Ihre Prävalenz wird zwischen 7 und 14 % aller Männer beziehungsweise 2 und 7 % aller Frauen angegeben (1). Darüber hinaus ist die obstruktive Schlafapnoe als unabhängiger Risikofaktor für eine Vielzahl von kardiovaskulären Erkrankungen etabliert und erhöht das Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall (2); auch eine Zunahme der Mortalität bis zum Faktor 4 ist beschrieben (3–4). In einer Kohortenstudie wurde darüber hinaus bevölkerungsbezogen die Mortalität von 380 Teilnehmern in Abhängigkeit vom Vorliegen und der Schwere einer obstruktiven Schlafapnoe basierend auf einer ambulanten 4-Kanal-Untersuchung bestimmt (5). Hier kam es bei 285 Teilnehmern ohne obstruktive Schlafapnoe zu 22 Todesfällen, in der Gruppe der 18 Teilnehmer mit schwerer obstruktiver Schlafapnoe hingegen zu 6 Todesfällen, was einem adjustierten Risiko von 6,24 entspricht. Neben Modellen der Flüssigkeitsumverteilung (6) und der neuronalen Degeneration werden verschiedene weitere funktionelle Faktoren als ursächlich für die Schlafapnoe angenommen (7–9). Darüber hinaus sind jedoch anatomische Faktoren pathophysiologisch von besonderer Bedeutung (10–12).

Der Ort des Kollapses verteilt sich dabei auf sämtliche Ebenen des oberen Atemwegs, mit einer starken Bevorzugung des Oropharynx (13).

Bis zur Einführung der Therapie mit kontinuierlichem Atemwegsüberdruck („continuous positive airway pressure“ [CPAP]) Ende der 1980er-Jahre stellte die Tonsillektomie mit Uvulopalatopharyngoplastik (TE-UPPP) nach Ikematsu sowie ihre Modifikation nach Fujita zusammen mit der Tracheotomie eine der wenigen verfügbaren Behandlungsansätze dar (14, 15).

Die TE-UPPP hatte sich in den 1980er-Jahren rasch verbreitet (16–17). Mit der Einführung der CPAP-Therapie, die sich auch in kontrollierten Studien als hoch effektiv erwies (18), wurden die operativen Verfahren jedoch in ihrer Bedeutung zurückgedrängt. Trotz unterschiedlicher technischer Verbesserungen akzeptieren 5–50 % der Patienten die CPAP-Therapie nicht oder brechen diese in der ersten Woche ab (19). Bezüglich

TABELLE 1

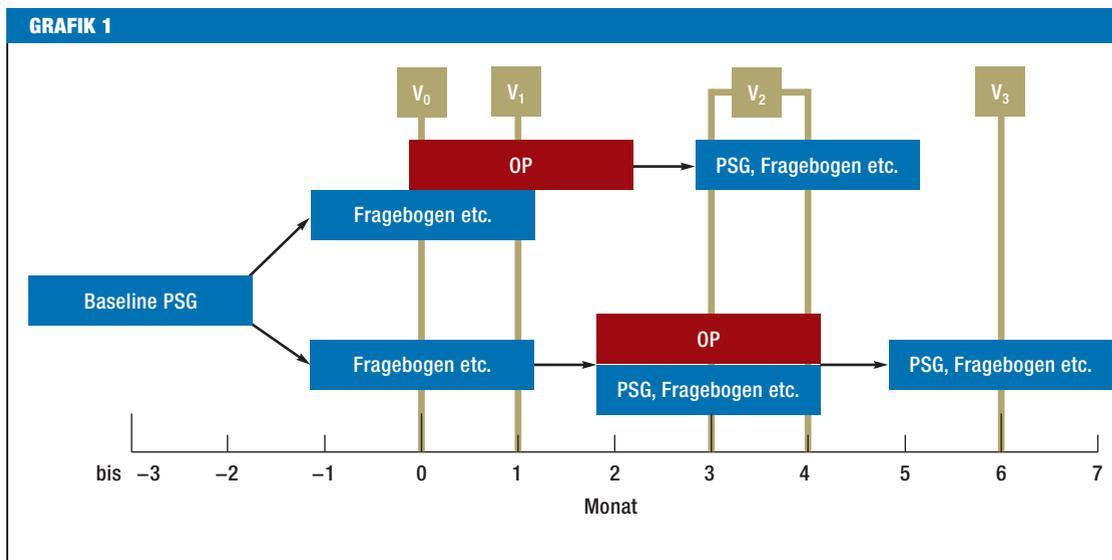
Aufstellung der primären und sekundären Endpunkte der Studie*

Parameter	Gruppe	n	Visite 0	Visite 2	Ø-Differenz	95%-KI		p-Wert
AHI	Kontrolle	16	35,7 ± 19,4	28,6 ± 19,3	-7,2	-25,7	-11,0	} 0,036
	OP	18	33,7 ± 14,5	15,4 ± 14,1	-18,4	-15,2	0,9	
	gesamt	34	34,7 ± 16,8	21,6 ± 17,8	-12,8	-18,0	-7,5	
ESS	Kontrolle	15	10,2 ± 4,9	9,6 ± 5,2	-0,6	-2,5	1,3	} 0,010
	OP	20	10,6 ± 4,4	6,2 ± 2,9	-4,4	-6,4	-2,3	
	gesamt	35	10,4 ± 4,5	7,7 ± 4,3	-2,5	-3,9	-1,1	
Schnarchscore Eigeneinschätzung	Kontrolle	14	5,4 ± 2,7	5,2 ± 2,5	-0,2	-2,0	1,6	} 0,001
	OP	15	6,1 ± 2,3	1,5 ± 1,8	-4,5	-6,1	-3	
	gesamt	29	5,8 ± 2,5	3,3 ± 2,8	-2,4	-3,5	-1,2	
Schnarchscore Fremdeinschätzung	Kontrolle	9	7,4 ± 1,1	6,7 ± 2,4	-0,8	-2,9	1,3	} 0,001
	OP	16	8,3 ± 1,2	3,0 ± 2,7	-5,4	-7,0	-3,7	
	gesamt	25	8,0 ± 1,2	4,3 ± 3,1	-3,1	-4,4	-1,8	
AI	Kontrolle	15	27,9 ± 22,7	23,0 ± 19,8	-5,0	-13,5	3,5	} 0,10
	OP	16	22,3 ± 16,0	13,6 ± 22,6	-8,7	-23,0	5,6	
	gesamt	31	25,0 ± 19,4	18,1 ± 21,5	-6,9	-15,0	1,2	
HI	Kontrolle	15	7,0 ± 7,3	5,2 ± 8,6	-1,8	-5,7	2,1	} 0,79
	OP	16	11,0 ± 9,5	6,7 ± 8,1	-4,3	-10,7	2,1	
	gesamt	31	9,0 ± 8,6	6,0 ± 8,2	-3,1	-6,7	0,6	
RDI	Kontrolle	16	36,7 ± 19,0	28,7 ± 19,4	-8,1	-16,5	0,3	} 0,27
	OP	17	34,3 ± 14,8	21,8 ± 21,8	-12,5	-25,6	0,5	
	gesamt	33	35,5 ± 16,7	25,1 ± 20,7	-10,3	-17,9	-2,8	
RERA	Kontrolle	16	24,5 ± 23,5	24,5 ± 22,5	0,0	-8,7	8,7	} 0,117
	OP	16	22,3 ± 25,2	14,3 ± 20,2	-8,0	-13,9	-2,1	
	gesamt	32	23,4 ± 24,0	19,4 ± 21,6	-4,0	-9,1	1,0	
Ø SpO ₂	Kontrolle	16	90,8 ± 5,1	91,7 ± 4,6	0,9	-0,6	2,5	} 0,136
	OP	17	89,1 ± 7,1	92,9 ± 5,5	3,8	0,2	7,4	
	gesamt	33	89,9 ± 6,2	92,3 ± 5,0	2,4	0,5	4,3	
min. SpO ₂	Kontrolle	16	79,3 ± 9,4	83,4 ± 8,7	4,0	-0,3	8,3	} 0,946
	OP	17	79,4 ± 9,8	83,7 ± 7,1	4,2	-1,5	10	
	gesamt	33	79,4 ± 9,4	83,5 ± 7,8	4,1	0,6	7,6	
SpO ₂ T ₉₀	Kontrolle	16	11,6 ± 19,3	10,2 ± 18,2	-0,8	-2,9	1,3	} 0,079
	OP	17	7,8 ± 9,2	1,6 ± 2,6	-5,4	-7,0	-3,7	
	gesamt	33	9,7 ± 14,9	5,8 ± 13,3	-3,1	-4,4	-1,8	

*Es werden die Fallzahl, die Mittelwerte, die Standardabweichung und die mittlere Differenz mit 95%-Konfidenzintervall berichtet. Die mittlere Differenz basiert auf den geschätzten Randmitteln. Die Spalte p-Wert gibt die Signifikanz der Varianzanalyse der Interaktion „Zeit × Gruppe“ an. Die Berechnung der p-Werte für AI, HI, RDI, SpO₂T₉₀ basiert auf log-transformierten Variablen. 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; AHI, Apnoe Hypopnoe Index; AI, Apnoe-Index; ESS, Epworth Sleepiness Scale; HI, Hypopnoe Index; OP, Operation; RDI, Respiratory Disturbance Index; RERA, Respiratory Effort Related Arousals; SpO₂, Sauerstoffsättigung; SpO₂T₉₀, Prozentsatz der Gesamtschlafzeit mit Sauerstoffsättigung unter 90 %;

der längerfristigen Compliance sind die Angaben in der Literatur sehr inhomogen. Dies betrifft bereits die Definition der „Compliance“. Wird als Kriterium eine Nutzung von > 4 Stunden pro Nacht angegeben, so werden je nach Studie 29–83 % der Patienten als nicht compliant eingestuft (20). Eine aktuelle Übersicht zu

den komplexen Aspekten der Compliance bietet die Arbeit von Weaver (21). Hierdurch resultieren nicht selten längere Phasen ohne Therapie, was die Effektivität der Behandlung im Mittel reduziert (20, 22, 23). All dies begründet den Bedarf an alternativen Therapiestrategien.



Grafische Darstellung des Studienablaufs. Der untere Ablauf stellt die Gruppe „Kontrolle“, der obere die Gruppe „OP“ dar. PSG, Polysomnographie

Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) kommt zu dem Ergebnis, dass die Mehrzahl der chirurgischen Therapieverfahren der obstruktiven Schlafapnoe derzeit nicht empfohlen werden kann (24). Die Gründe hierfür sind unter anderem, dass für chirurgische Verfahren oftmals nur Studien auf einem geringen Evidenzniveau vorliegen und nur selten über unkontrollierte Fallserien hinausgehen (25). Für die TE-UPPP existieren zahlreiche Studien, die die Effizienz und die Sicherheit der Therapie sowohl in der Kurzzeit- als auch in der Langzeitbeurteilung herausstellen (26–28). Trotz der hervorragenden Ergebnisse erfüllen auch diese Studien jedoch häufig nicht die Anforderungen der evidenzbasierten Medizin.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war daher die Durchführung einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie zur Effektivität und Sicherheit der TE-UPPP in der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe.

Methode

Die Studie wurde an der Universitäts-HNO-Klinik Mannheim sowie der HNO-Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar (München) durchgeführt.

Studienregistrierung und Ethikvotum

Die Medizinische Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg erteilte unter dem Aktenzeichen 2009-325N-MA ein positives Votum zur Durchführung der Studie, die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München schloss sich diesem an. Ferner erfolgte eine Registrierung der Studie in einem WHO-Primärregister unter dem Aktenzeichen DRKS00000549.

Ein- und Ausschlusskriterien

In die prospektive, randomisiert kontrollierte klinische Studie wurden zwischen 2010 und 2014 Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren beiderlei Geschlechts eingeschlossen. Einschlusskriterien waren eine mittels Polysomnographie (PSG) gesicherte obstruktive Schlafapnoe mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) > 15 in Anlehnung an die zu diesem Zeitpunkt gültige zweite Auflage der „International Classification of Sleep Disorders“ (8) sowie eine durch klinische Untersuchung gesicherte Tonsillenhypertrophie mit velopharyngealer Obstruktion. Ein weiteres zentrales Einschlusskriterium war die Ablehnung beziehungsweise mangelnde Compliance gegenüber einer Beatmungs-therapie und der explizite Wunsch des Patienten nach einem alternativen Verfahren (Zweitlinientherapie). Sämtliche eingeschlossenen Patienten hatten die CPAP-Therapie für wenigstens eine Nacht erfolgreich versucht. Ein CONSORT-Diagramm kann für die vorliegende Studie, aufgrund der Vielzahl von Patienten welche mit der CPAP-Therapie gut zurecht kamen, nicht erstellt werden.

Wichtigste Ausschlusskriterien waren ein Body-mass-Index (BMI) > 34 kg/m², ein erhöhtes Narkoserisiko anhand der Kriterien der „American Society for Anaesthesiology“ (ASA) von ASA > III (29) sowie anhand der klinischen Untersuchung gesicherte andere relevante Obstruktionsorte oder relevante Fehlbildungen des Gesichtsschädels.

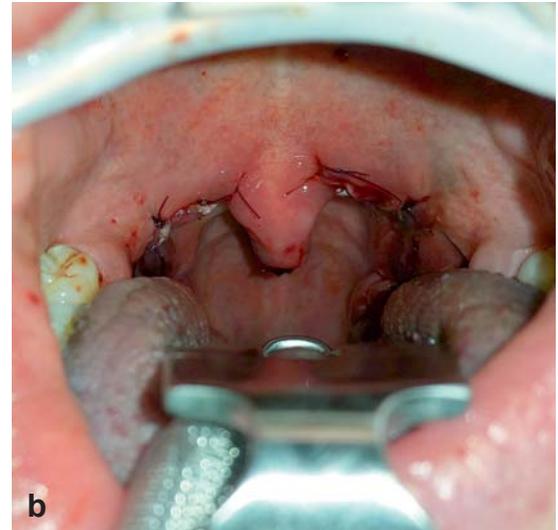
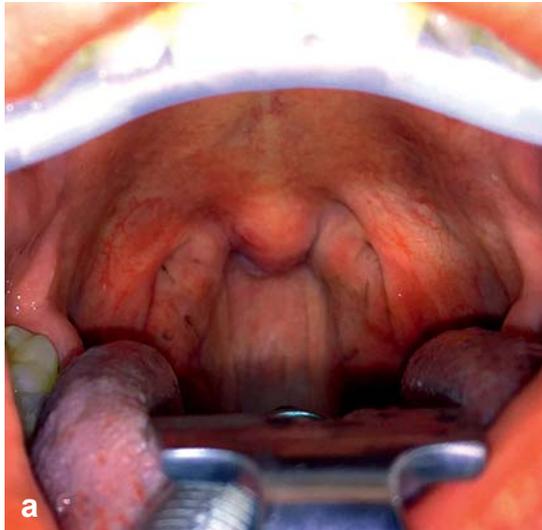
Ablauf der Studie

Die Patienten wurden randomisiert einem Therapie-beziehungsweise einem Kontrollarm zugewiesen. Patienten des Therapiearms unterzogen sich innerhalb von einem Monat nach Einschluss einer TE-UPPP, Patienten im Kontrollarm erhielten zunächst keine

Abbildung:

Typischer prä- und postoperativer Situs bei Tonsillenhyperplasie

- a) präoperativer Situs und
- b) korrespondierendes postoperatives Ergebnis. Gut zu erkennen sind die resorbierbaren Fäden zur Re-Konfiguration des Oropharynx.



Therapie und wurden nach 3 Monaten erneut polysomnographiert, um danach einer TE-UPPP zugeführt zu werden. Nach Operation in der Kontrollgruppe erfolgte nach drei Monaten erneut eine Erfassung der Zielparameter. Visite 2 konnte somit in der OP-Gruppe bis zu einem Monat später als in der Kontrollgruppe erfolgen.

Die primären und sekundären Zielparameter der Studie wurden zu drei Zeitpunkten (Visite 0–2) erfasst. Der AHI wurde als primärer Zielparameter ausgewählt, da der AHI (Summe der kompletten Atemstillstände [Apnoen] und Minderatmungen [Hypopnoen] pro Stunde Schlaf) einer der am besten untersuchten Parameter zur Definition des Schweregrads einer obstruktiven Schlafapnoe ist (8). Zusätzlich bezieht sich auch die Mehrzahl der Studien zur Steigerung der Mortalität und Morbidität auf diesen Parameter (2).

Sekundäre Zielparameter sind in *Tabelle 1* aufgelistet. Als chirurgischer Erfolg wurde gemäß den Kriterien von Sher et al. eine Senkung des AHI um mehr als 50 % auf einen Endwert unter 20/h definiert (30). *Grafik 1* illustriert den Ablauf der Studie.

Polysomnographie

Die Aufzeichnung und Auswertung des EEGs erfolgte entsprechend der zum Zeitpunkt des Studienbeginns gültigen Definitionen von Rechtschaffen und Kales (31). Das Scoring respiratorischer Ereignisse wurden gemäß den Algorithmen und Definitionen der American Academy of Sleep Medicine (AASM) von 2007 vorgenommen (32). Hypopnoen wurden bei 30%igem Atemflussabfall und 4 % Desaturation gewertet, die Auswertung der PSG erfolgte durch einen verblindeten Untersucher.

Die Erfassung der Tagesschläfrigkeit erfolgte mittels der „Epworth Sleepiness Scale“ (ESS) (33) – einem Fragebogen zur Selbsterfassung der Tagesschläfrigkeit. Die Lebensqualität sowie die funktionellen Auswirkungen des Schlafs wurden mittels Fragebögen (RAND-SF36, FOSQ) (34, 35), sowie einer visu-

ellen Analogskala Schnarchen (durch den Bettpartner und durch Eigeneinschätzung) erfasst. Nach Abschluss der Nachbeobachtungsphase wurden alle Patienten nach der Zufriedenheit mit dem Eingriff befragt.

Operationstechnik

Nach Durchführung der Tonsillektomie in Intubationsnarkose mittels „cold-steel“-Technik wurde die Uvulopalatopharyngoplastik nach Pirsig durchgeführt (36). Die *Abbildung 1* zeigt einen typischen prä- und postoperativen Situs. Die Tonsillengröße wurde unmittelbar postoperativ mittels Volumenverdrängungsmethode bestimmt. Während des stationären Aufenthaltes aufgetretene Komplikationen, insbesondere Blutungen, wurden nach Art und Schwere erfasst. Die TE-UPPP wurde von drei verschiedenen Operateuren im Studienzentrum Mannheim sowie von einem Operateur in München durchgeführt.

Statistik

Vor Beginn der Studie wurde eine Fallzahlenschätzung auf Basis bisheriger Studien und der erwarteten operativen Verbesserung der schlafmedizinischen Parameter durchgeführt. Gruppenunterschiede wurden mittels Varianzanalysen mit Mess-Wiederholung (Visite 0 vs. Visite 2) analysiert. Nicht normalverteilte Werte wurden über logarithmische Transformation angenähert (AI, HI, RDI und SpO₂T₉₀). Für die Überprüfung des Zusammenhanges der Tonsillengröße und dem BMI mit der Veränderung der Zielparameter wurden Rangkorrelationskoeffizienten (Kendall’s tau b) herangezogen. P-Werte ≤ 0,05 wurden als signifikant betrachtet. Die Standardabweichung wurde durch „±“ gekennzeichnet angegeben. Alle Analysen („Intention-to-treat analysis“) wurden mittels SPSS 22 (IBM Corporation, Armonk, USA) und R, einem Open-Source-Framework für statistisches Rechnen durchgeführt.

Ergebnisse

Die Daten der eingeschlossenen Patienten sind *Tabelle 2* zu entnehmen. 16 Patienten der Kontrollgruppe wurden nach Visite 2 der TE-UPPP zugeführt und drei Monate nach Intervention ebenfalls allen postoperativen Untersuchungen unterzogen. Ein Patient aus der Gruppe „Kontrolle“ schied nach Visite 0 aus der Studie aus, da er sich heimatnäher behandeln lassen wollte.

Die mittlere Zeit zwischen V0 und V2 unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen und betrug $4,4 \pm 1,0$ Monate in der Gruppe „OP“ sowie $3,6 \pm 1,4$ Monate in der Gruppe „Kontrolle“.

Primäre Endpunkte

Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) als wichtigster respiratorischer Parameter der Polysomnographie unterschied sich bei V0 nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen ($p > 0,05$) (*Tabelle 1*).

Bei der Wiedervorstellung zu Visite 2 zeigte sich der AHI in der Gruppe „Kontrolle“ weitgehend unverändert, in der Gruppe „OP“ jedoch signifikant reduziert (*Grafik 2*). Der AHI konnte bei über 90 % der 31 operierten Patienten gesenkt werden, davon bei 20 im Sinne eines chirurgischen Erfolgs. Von 31 Patienten, die nach operativer Intervention aufgrund einer obstruktiven Schlafapnoe ausgewertet werden konnten, zeigte sich bei 11 weiterhin ein AHI $> 15/h$ beziehungsweise ein AHI $> 5/h$ mit ESS > 10 und damit ein Fortbestehen der obstruktiven Schlafapnoe.

Sekundäre Endpunkte

Es zeigte sich eine Verbesserung der Tagesschläfrigkeit sowie des Schnarchens nach dem Eingriff mit einem statistisch signifikanten Gruppenunterschied für diese Parameter. Detaillierte Werte der sekundären Endpunkte sind *Tabelle 1* zu entnehmen. *Grafik 3* zeigt weiterhin eine grafische Aufbereitung der Fremdeinschätzung des Schnarchens. Die in der Kontrollgruppe operierten Patienten unterschieden sich hinsichtlich des Ergebnisses nicht statistisch signifikant von den in der OP-Gruppe operierten Patienten.

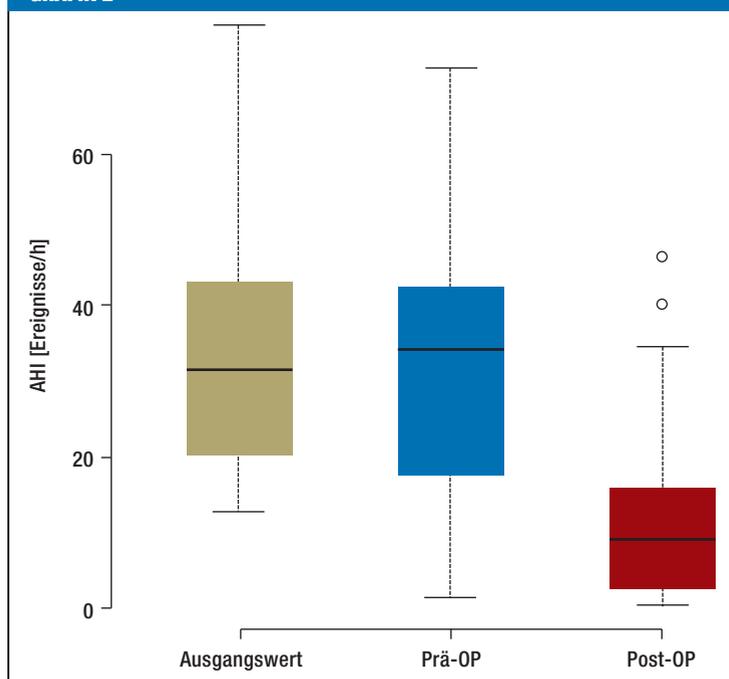
Korrelationsanalyse

Bis auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang der Reduktion der Schnarchgeräusche in der Fremdeinschätzung mit der Tonsillengröße ($r_b = -0,49$, $\rho = 0,50$, $p = 0,05$) zeigten sich keine weiteren signifikanten Korrelationen.

Komplikationen

Bei 2 der 39 operativ versorgten Patienten kam es im postoperativen Verlauf am 4. beziehungsweise 11. Tag zu einer Nachblutung, wobei in einem Fall eine operative Revision erforderlich war. 38 der 39 operativ behandelten Patienten waren nach Abschluss der Therapie mit dem Ergebnis zufrieden.

GRAFIK 2



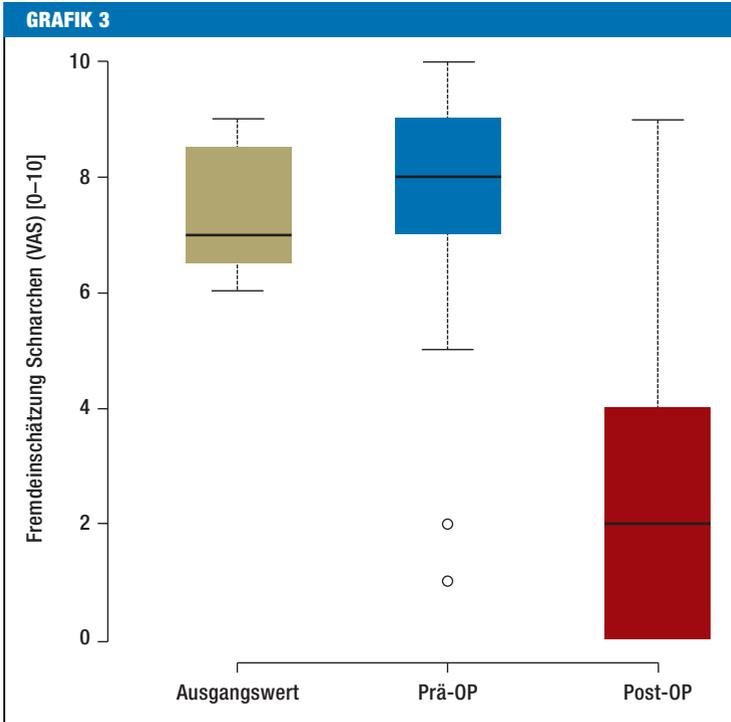
Box-Whisker-Plot der Veränderung des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) zum Zeitpunkt V0, V2 und V3. Die Länge der Whisker gibt den Interquartilsabstand, die der Box den doppelten Interquartilsabstand an, Ausreißer wurden gekennzeichnet. „Ausgangswert“ bezeichnet V0 der Kontrollgruppe. „Prä-OP“ bezeichnet V2 der Kontroll- und V0 der OP-Gruppe. „Post-OP“ bezeichnet V3 der Kontroll- und V2 der OP-Gruppe. Die intraindividuellen Veränderungen des Parameters finden sich in der *eGrafik 1*.

Diskussion

Ziel der Studie war die Überprüfung der Wirksamkeit der TE-UPPP im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und CPAP-Intoleranz. Die Ergebnisse zeigten eine Überlegenheit der Therapie in Bezug auf die Reduktion der respiratorischen Ereignisse, der Tagesschläfrigkeit und der Schnarchintensität und einzelner Aspekte der schlafbezogenen Lebensqualität. Postoperative Komplikationen waren selten und in allen Fällen beherrschbar. Nach Abschluss der Therapie waren fast alle Patienten zufrieden.

Primäre Endpunkte

Die statistisch signifikante sowie klinisch relevante Reduktion des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) der Gruppe mit durchgeführter TE-UPPP im Vergleich zur Kontrollgruppe war eine der wichtigsten Erkenntnisse der Studie. Die 54%ige Reduktion des AHI der Gruppe „OP“ nach 3 Monaten gegenüber 12 % in der Gruppe „Kontrolle“ decken sich weitgehend mit bereits publizierten Daten eines anderen Zentrums (37). Daten einer Metaanalyse, die 15 Kohortenstudien mit durchgeführter UPPP miteinander vergleicht, zeigten jedoch nur eine Reduktion des AHI um 33 % (38). Ein chirurgischer Erfolg nach den Kriterien von Sher aus dem Jahre 1996 konnte bei über 70 % der eingeschlossenen Patienten



Box-Whisker-Plot des Schnarchscores nach Einschätzung des Bettpartners zum Zeitpunkt V0, V2 und V3. Die Länge der Whisker gibt den Interquartilsabstand, die der Box den doppelten Interquartilsabstand an, Ausreißer wurden gekennzeichnet. „Ausgangswert“ bezeichnet V0 der Kontrollgruppe. „Prä-OP“ bezeichnet V2 der Kontroll- und V0 der OP-Gruppe. „Post-OP“ bezeichnet V3 der Kontroll- und V2 der OP-Gruppe. Die intraindividuellen Veränderungen des Parameters finden sich in der eGrafik 2.

TABELLE 2

Klinische Daten sämtlicher eingeschlossener Patienten

Parameter	Kontrollgruppe	OP-Gruppe	gesamt
n	19	23	42
Alter [Jahre]	38,4 ± 8,5	36,6 ± 12,5	37,4 ± 10,7
BMI [kg/m ²]	29,2 ± 3,1	28,5 ± 3,4	28,8 ± 3,2
Frauen [%]	11	0	5
Tonsillengröße [mL]	9,5 ± 1,7	12,7 ± 4,5	11,7 ± 4,1

BMI, Body-mass-Index

erreicht werden. Diese Erfolgsrate bewegt sich im oberen Mittelfeld bisher publizierter Studien (30).

Die Reduktion des AHI von 12 % in der Kontrollgruppe ist am ehesten auf die sogenannte „Regression zur Mitte“ zurückzuführen. Dies bezeichnet das Phänomen, dass nach einem extrem ausgefallenen Messwert, der zum Einschluss in die Studie geführt haben kann, die nachfolgende Messung wieder näher am Durchschnitt liegt.

Ein anderer Parameter, der sich in der behandelten Gruppe signifikant von der unbehandelten Kontroll-

gruppe unterschied, war das selbst- und fremdbeobachtete Schnarchen auf der visuellen Analogskala. Während beispielsweise der Bettpartner in der unbehandelten Gruppe einen Wert von 8 von 10 möglichen Punkten vergab, lag dieser nach erfolgter TE-UPPP nur bei 3,1 von 10 möglichen Punkten. Diese mit einer Ausnahme bei allen Patienten festgestellte Reduktion der Schnarchgeräusche übertrifft bisher publizierte Ergebnisse zur TE-UPPP (39).

Korrelationsanalyse

Der in einigen Arbeiten postulierte Zusammenhang zwischen Tonsillengröße und klinischem Ergebnis in Form des AHI konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden (40). Die eigenen und die im Rahmen weiterer Studien publizierten Ergebnissen widersprechen der gängigen Einschätzung, dass Patienten mit kleineren Tonsillen nicht von einer TE-UPPP profitieren könnten (27, 28). Ergebnisse dieser Korrelationsanalyse müssen jedoch vor dem Hintergrund, dass nur Patienten mit einer relevanten oropharyngealen Obstruktion in die Studie eingeschlossen wurden, kritisch betrachtet werden. Insbesondere eine Extrapolation der Ergebnisse auf sehr kleine Tonsillenvolumina erscheint nicht zulässig. Große Tonsillen scheinen jedoch ein guter Prädiktor für eine zuverlässige Reduktion des Schnarchens zu sein, auch wenn die Korrelationsanalyse im vorliegenden Fall nur in der Therapiegruppe durchgeführt wurde und daher lediglich einer Kohortenstudie entspricht.

Vergleich TE-UPPP mit CPAP

Zahlreiche Arbeiten weisen darauf hin, dass der Apnoe-Hypopnoe-Index durch eine CPAP-Therapie regelhaft auf Werte unter 5/h gesenkt werden kann. Diese Studien betrachten allerdings lediglich die Effekte unter polysomnographischen (Labor-)Bedingungen. Unter Alltagsbedingungen zeigen sich aufgrund der limitierten Compliance häufig längere Phasen ohne Therapie, die in die Betrachtung der Effektivität der Behandlung mit einbezogen werden sollten. Mehrere Arbeiten der jüngeren Zeit beschäftigten sich daher mit dem Zusammenhang zwischen Reduktion des Apnoe-Hypopnoe-Index und individuellen Nutzungsgewohnheiten des CPAP-Geräts (22). In einer Studie aus dem Jahr 2011 konnte ein Ausgangswert des Apnoe-Hypopnoe-Index von 35,6 ± 22,1/h, der dem Ausgangswert des Apnoe-Hypopnoe-Index der vorliegenden Studie annähernd entspricht, in einem Kollektiv regelmäßiger CPAP-Nutzer durch die Atemtherapie lediglich auf einen Wert von 11,9/h gesenkt werden, wenn die Compliance berücksichtigt wird (23). Es erscheint erforderlich, dass beim Vergleich der Effektivität unterschiedlicher Therapieverfahren die verfügbaren Daten zur Compliance in die Betrachtung mit einbezogen werden. Ein direkter randomisierter Vergleich zwischen einer TE-UPPP und der CPAP-Therapie, wie er beispielsweise für ein kieferchirurgisches Verfahren (maxillomandibuläres Advancement) publiziert wurde, steht derzeit noch aus, wäre aus wissenschaftlicher und klinisch-praktischer Sicht jedoch wünschenswert (e1).

Stärken und Schwächen der Studie

Die Stärke der hier präsentierten Studie ist in erster Linie das bizenrische, randomisierte Design, welches das Risiko von unerwünschten Einflüssen und Selektionsverzerrungen deutlich reduziert. Alle Polysomnographien wurden von verblindeten Untersuchern per Hand nach internationalen Standards ausgewertet.

Die Hauptlimitation der Studie stellt die Nachbeobachtungszeit von 3 Monaten dar, die eine Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit nicht zulässt. Eine längere Nachbeobachtungszeit erschien jedoch in der nichtbehandelten Kontrollgruppe aus ethischen Gründen nicht vertretbar. Sämtliche Patienten sollen jedoch in eine Follow-up-Studie eingeschlossen werden, um mögliche negative Langzeiteffekte aufzudecken.

Zusammenfassend zeigt sich die TE-UPPP bei nicht beziehungsweise nur gering übergewichtigen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und einer oropharyngealen Obstruktion als sicher und effektiv (64,5 % der Patienten benötigten nach operativer Intervention keine weitere Therapie mehr) und sollte daher in zukünftigen Leitlinien verstärkte Berücksichtigung finden.

KERNAUSSAGEN

- Der Apnoe-Hypopnoe-Index konnte bei 90 % der Patienten durch TE-UPPP gesenkt werden.
- Die TE-UPPP zeigte sich gegenüber einer nichtbehandelten Kontrollgruppe in Bezug auf die respiratorischen Ereignisse in Form des Apnoe-Hypopnoe-Index, der Tagesschläfrigkeit und des Schnarchens als überlegen.
- Die Komplikationsrate des Eingriffs war gering: 2 von 39 Operierten hatten postoperativ Nachblutungen.
- Bei 35,5 % der Patienten lag nach der Operation weiterhin eine therapiebedürftige obstruktive Schlafapnoe vor.
- Die TE-UPPP erwies sich im vorliegenden Kollektiv als sicher und effektiv.

Interessenkonflikt

PD Dr. Sommer erhielt Honorare für Beratertätigkeiten, Erstattung von Teilnahmegebühren für Kongresse, Reise- und Übernachtungskosten und Honorare für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Tagungen oder von Fortbildungsveranstaltungen, Gelder für ein von ihm initiiertes Forschungsvorhaben sowie Gelder für die Durchführung von klinischen Studien, bei denen ein Bezug zum Thema besteht von: Neuwirth Medical, Thorax Medical, Fisher & Paykel, Healthcare, Heinen & Löwenstein, Medtronic, Revert Medical, MODEC, Philips; Meda Pharma, Inspire Medical, Nyxoah.

Prof. Stück hat finanzielle Unterstützung für Forschungsarbeiten sowie Berater- und Referentenhonorare von folgenden Firmen erhalten: Aspire Medical, Fisher & Paykel, Healthcare, Celon AG Medical Instruments, Olympus, Sutter Medizintechnik, Fachlabor Dr. W. Klee, Neuwirth Medical Products, Philips Healthcare, Heinen & Löwenstein, Alaxo GmbH, Tomed Dr. Toussaint GmbH, MEDA Pharma GmbH, Inspire Medical, 3NT Medical, PCI Biotech. Er ist Sprecher der Arbeitsgruppe „Chirurgische Therapieverfahren in der Schlafmedizin“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin.

Dr. Heiser bezieht Honorare für Fortbildungen, Forschungsgelder, Aufwandserschädigungen von Inspire Medical Systems, Heinen & Löwenstein, Sutter Medizintechnik und Neuwirth Medical Products.

Dr. Maurer erhielt Honorare für Vortragstätigkeiten von GlaxoSmithKline, Heinen & Löwenstein, Inspire Medical, Medtronic, Novartis, Olympus, Revent Medical, Resmed, Sissel Novacare und Weinmann Medizintechnik. Er bekam Reisekostenerstattung von Heinen & Löwenstein, Inspire Medical, Medel, Philipps, Revent Medical. Für klinische Studien wurde er unterstützt von ImThera, Inspire Medical, Neuwirth Medical, Nyxoah, Revent Medical und Sissel Novacare. Er erhielt finanzielle Unterstützung auf Drittmittelkonten von ImThera, Inspire Medical, Medel, Neuwirth Medical, Nyxoah, Philipps, Revent Medical und Sissel Novacare. Für Forschungsvorhaben wurde er unterstützt von Medel. Für die Abfassung thematisch verwandeter Arbeiten wurde er unterstützt von Inspire Medical und ImThera Medical. Er erhielt Erstattung von Teilnahmegebühren für einen Kongress von Olympus.

Prof. Hörmann, Dr. Gahleitner, Dipl. rer. soc. Herr und erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 29. 6. 2015, revidierte Fassung angenommen: 6. 10. 2015

LITERATUR

1. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ: Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217–39.
2. Wang X, Ouyang Y, Wang Z, Zhao G, Liu L, Bi Y: Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *International Journal of Cardiology* 2013; 169: 207–14.
3. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046–53.
4. Young T, Finn L, Peppard PE, et al.: Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071–8.
5. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knudman MW, Grunstein RR: Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008; 31: 1079–85.
6. White LH, Motwani S, Kasai T, Yumino D, Amirthalangam V, Bradley TD: Effect of rostral fluid shift on pharyngeal resistance in men with and without obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2014; 192: 17–22.
7. Heiser C, Zimmermann I, Sommer JU, Hormann K, Herr RM, Stück BA: Pharyngeal chemosensitivity in patients with obstructive sleep apnea and healthy subjects. *Chemical Senses* 2013; 38: 595–603.
8. American Academy of Sleep Medicine: The international classification of sleep disorders : diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine 2005.
9. Friberg D, Ansved T, Borg K, Carlsson-Nordlander B, Larsson H, Svanborg E: Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 586–93.
10. Owens RL: An integrative model of physiological traits can be used to predict obstructive sleep apnea and response to non positive airway pressure therapy. *Sleep* 2015; 38: 961–70.
11. Hudgel DW, Mulholland M, Hendricks C: Neuromuscular and mechanical responses to inspiratory resistive loading during sleep. *Journal of Applied Physiology* 1987; 63: 603–8.
12. Ryan CM, Bradley TD: Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Journal of Applied Physiology* 2005; 99: 2440–50.
13. Boudewyns AN, Van de Heyning PH, De Backer WA: Site of upper airway obstruction in obstructive apnoea and influence of sleep stage. *Eur Respir J* 1997; 10: 2566–72.
14. Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T: Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89: 923–34.

15. Kuhlo W, Doll E, Franck MC: Erfolgreiche Behandlung eines Pickwick-Syndroms durch eine Dauertrachealkanüle. *DMW* 1969; 94: 1286–90.
16. Zorick F, Roehrs T, Conway W, Fujita S, Wittig R, Roth T: Effects of uvulopalatopharyngoplasty on the daytime sleepiness associated with sleep apnea syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: 600–3.
17. Fujita S, Conway WA, Zorick FJ, et al.: Evaluation of the effectiveness of uvulopalatopharyngoplasty. *Laryngoscope* 1985; 95: 70–4.
18. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ: Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25: 1.
19. Engleman HM, Wild MR: Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Medicine Reviews* 2003; 7: 81–99.
20. Weaver TE, Grunstein RR: Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2008; 5: 173–8.
21. Weaver TE: Don't start celebrating-CPAP adherence remains a problem. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2013; 9: 551–2.
22. Ravesloot MJ, de Vries N, Stuck BA: Treatment adherence should be taken into account when reporting treatment outcomes in obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2014; 124: 344–5.
23. Stuck BA, Leitzbach S, Maurer JT: Effects of continuous positive airway pressure on apnea-hypopnea index in obstructive sleep apnea based on long-term compliance. *Sleep Breath* 2012; 16: 467–71.
24. Mayer G: Leitlinie S3: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie – Schlafforschung und Schlafmedizin* 2009; 1: 4–16.
25. Sommer JU, Maurer JT, Hormann K, Stuck BA: Kontrollierte Studien in der operativen Therapie der OSA – Möglichkeiten und Grenzen. *HNO* 2012; 60: 294–9.
26. Franklin KA, Anttila H, Axelsson S, et al.: Effects and side-effects of surgery for snoring and obstructive sleep apnea—a systematic review. *Sleep* 2009; 32: 27–36.
27. Lundkvist K, Januszkiwicz A, Friberg D: Uvulopalatopharyngoplasty in 158 OSAS patients failing non-surgical treatment. *Acta Otolaryngol* 2009; 129: 1280–6.
28. Browaldh N, Friberg D, Svanborg E, Nerfeldt P: 15-year efficacy of uvulopalatopharyngoplasty based on objective and subjective data. *Acta Otolaryngol* 2011; 131: 1303–10.
29. American Society of Anesthesiologists: New Classification of Physical Status. *Anesthesiology* 1963; 24: 111.
30. Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF: The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1996; 19: 156–77.
31. Rechtschaffen A, Kales AA: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. NIH Publication 1968; 204.
32. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al.: Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the scoring of sleep and associated events. *Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. JCSM* 2012; 8: 597–619.
33. Johns MW: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540–5.
34. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM: The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Economics* 1993; 2: 217–27.
35. Weaver TE, Laizner AM, Evans LK, et al.: An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep* 1997; 20: 835–43.
36. Pirsig W, Schäfer J, Yildiz F, Nagel J: Uvulopalatopharyngoplastik ohne Komplikationen: eine Modifikation nach Fujita. *Laryngorhinootologie* 1989; 68: 585–90.
37. Browaldh N, Nerfeldt P, Lysdahl M, Bring J, Friberg D: SKUP3 randomised controlled trial: polysomnographic results after uvulopalatopharyngoplasty in selected patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2013; 68: 846–53.
38. Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, et al.: Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2010; 33: 1396–407.
39. Hofmann T, Schwantzer G, Reckenzaun E, Koch H, Wolf G: Radio-frequency tissue volume reduction of the soft palate and UPPP in the treatment of snoring. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263: 164–70.
40. Friedman M, Ibrahim H, Bass L: Clinical staging for sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127: 13–21.

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. med. J. Ulrich Sommer
 Universitäts-HNO-Klinik Mannheim
 Universitätsmedizin Mannheim
 Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
 68167 Mannheim
 ulrich.sommer@umm.de

Zitierweise

Sommer JU, Heiser C, Gahleitner C, Herr RM, Hörmann K, Maurer JT, Stuck BA: Tonsillectomy with uvulopalatopharyngoplasty in obstructive sleep apnea—a two-center randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 1–8. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0001



The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit0116 oder über QR-Code

eGrafiken:

www.aerzteblatt.de/16m0001 oder über QR-Code



Zusatzmaterial zu:

Tonsillektomie mit Uvulopalatopharyngoplastik bei obstruktiver Schlafapnoe

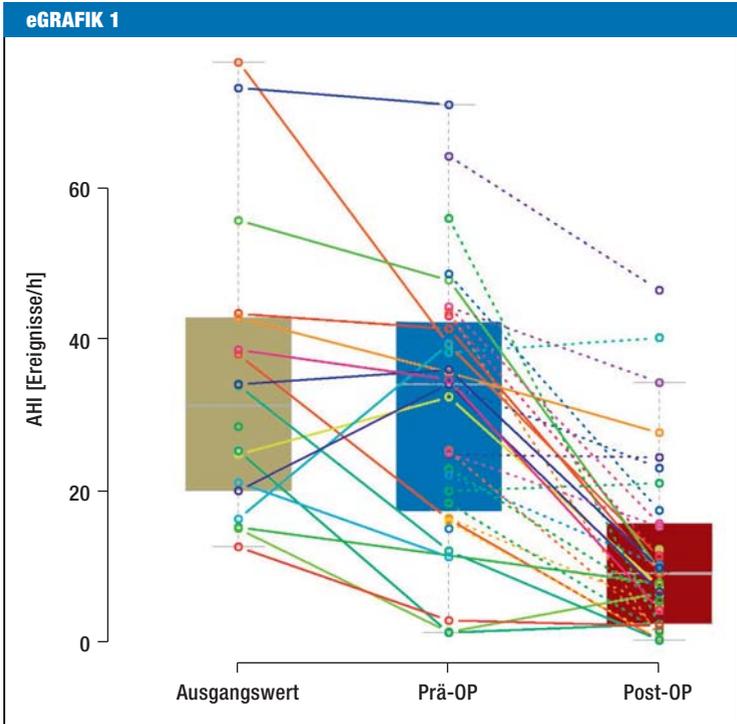
Eine bizenrische randomisiert kontrollierte klinische Studie

J. Ulrich Sommer, Clemens Heiser, Constanze Gahleitner, Raphael M. Herr, Karl Hörmann, Joachim T. Maurer, Boris A. Stuck

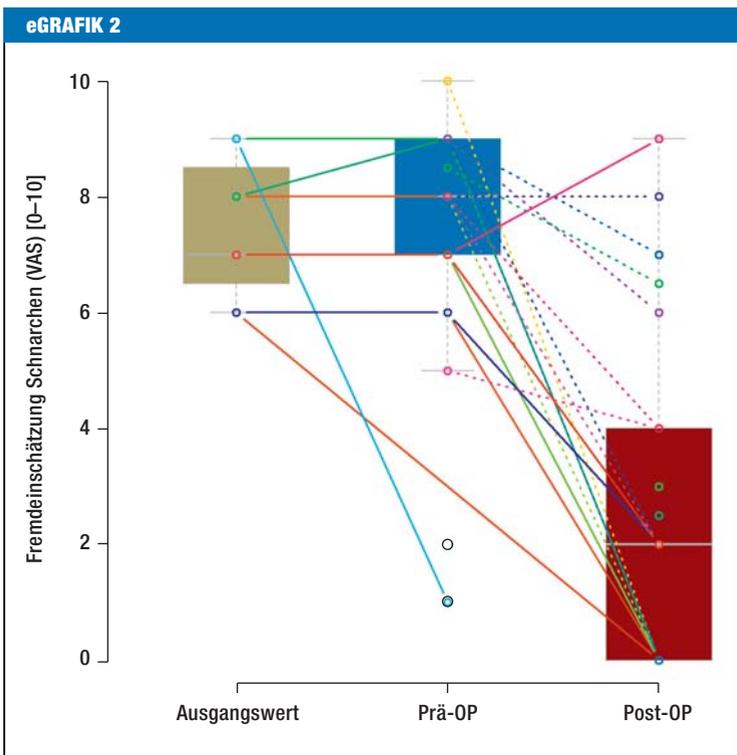
Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 1–8. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0001

eLITERATUR

- e1. Vicini C, Dallan I, Campanini A, et al.: Surgery vs ventilation in adult severe obstructive sleep apnea syndrome. Am J Otolaryngol 2010; 31: 14–20.



Box-Whisker Plot der Veränderung des AHI zum Zeitpunkt V0, V2 und V3. Die Länge der Whisker gibt den Interquartilsabstand, die der Box den doppelten Interquartilsabstand an, Ausreißer wurden gekennzeichnet. Aufgetragen sind weiterhin die intraindividuellen Veränderungen des AHI im Verlauf der Studie. „Ausgangswert“ bezeichnet V0 der Kontrollgruppe. „Prä-OP“ bezeichnet V2 der Kontroll- und V0 der OP-Gruppe. „Post-OP“ bezeichnet V3 der Kontroll- und V2 der OP-Gruppe. Die Individualverläufe der OP-Gruppe sind in gestrichelten Linien, die der Kontrollgruppe in durchgehenden Linien aufgetragen.



Box-Whisker Plot des Schnarchscores nach Einschätzung des Bettpartners zum Zeitpunkt V0, V2 und V3. Die Länge der Whisker gibt den Interquartilsabstand, die der Box den doppelten Interquartilsabstand an, Ausreißer wurden gekennzeichnet. Aufgetragen sind weiterhin die intraindividuellen Veränderungen des Schnarchscores im Verlauf der Studie. „Ausgangswert“ bezeichnet V0 der Kontrollgruppe. „Prä-OP“ bezeichnet V2 der Kontroll- und V0 der OP-Gruppe. „Post-OP“ bezeichnet V3 der Kontroll- und V2 der OP-Gruppe. Die Individualverläufe der OP-Gruppe sind in gestrichelten Linien, die der Kontrollgruppe in durchgehenden Linien aufgetragen.