

Redaktion

G. Hasenfuß, Göttingen



CrossMark

M. Wallbach¹ · M. J. Koziol¹ · R. Wachter^{2,3}

¹Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

²Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

³Standort Göttingen, Deutsches Zentrum für Herz-/Kreislaufforschung, Göttingen, Deutschland

Barorezeptoraktivierungstherapie

Indikation und Evidenz bei therapieresistenter Hypertonie und Herzinsuffizienz

Sowohl bei therapieresistenter Hypertonie (rsHTN) als auch bei Herzinsuffizienz („heart failure“, HF) gibt es eine Reihe von Patienten, die trotz Ausschöpfung der medikamentösen Therapie weiter unzureichend behandelt werden. Bei beiden Erkrankungen ist die Aktivität des sympathischen Nervensystems erhöht [15, 40]. Sie kann durch die Barorezeptoraktivierungstherapie (BAT), einem sympathikoinhibitorischen Verfahren, moduliert werden. Somit ist die BAT zur Behandlung der rsHTN und der schweren HF geeignet.

» Potenzielles Ziel bei kardiorenovaskulären Erkrankungen ist das sympathische Nervensystem

Das sympathische Nervensystem (SNS) ist ein Hauptverursacher in der komplexen Pathogenese der arteriellen Hypertonie (aHTN) sowie der chronischen Herz- und Niereninsuffizienz (CNI). Dadurch fördert es die Progression von kardiovaskulären Endorganschäden [13, 31]. Bei Patienten mit chronischer HF bzw. CNI besteht eine klare Assoziation zwischen der SNS-Aktivierung, der CNI-Progression und der kardiovaskulären Mortalität [15, 29, 40]. Eine dauerhafte SNS-Aktivierung führt zu einer Progression struktureller kardiovaskulärer Schädigungsmuster [26, 28] wie der linksventrikulären Hypertrophie und einer erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit [12, 20, 30]. Diese

sind wiederum eng mit der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR), dem Auftreten einer Albuminurie sowie einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert [14].

Barorezeptoren und Funktionsweise der BAT

Bei den Barorezeptoren handelt es sich um dehnungssensible Nervenfasern, die durch Pulswellen-vermittelte Gefäßdehnung aktiviert werden sowie im Bereich des Aortenbogens und der Karotisbifurkation lokalisiert sind [21]. Über einen negativen Feedback-Kreislauf wird im efferenten Teil des Baroreflexes die Sympathikusaktivität reduziert [21].

Mit der BAT steht seit einigen Jahren ein Verfahren zur Modulation des autonomen Nervensystems zur Anwendung beim Menschen zur Verfügung [24]. Zwei schrittmacherartige Geräte, das BAT-Rheos-System (System der 1. Generation) mit einer bilateralen Elektrode sowie das weniger invasive Barostim-Neo-System (System der 2. Generation) mit einer kleineren unilateralen Elektrode und einem kleineren Aggregat, bewirken eine elektrische Stimulation der Barorezeptoren. Diese externe Stimulation, die über Pulsbreite, Amplitude und Frequenz programmiert werden kann, ist reversibel, führt zu einer sofortigen Reaktion und kann „dosisabhängig“ erfolgen. In **Abb. 1** werden die technischen Gegebenheiten des Barostim-Neo-Systems veranschaulicht. Die elektrische Stimulation des Karotissinus durch die

BAT führt zu einer Überbrückung des Mechanismus der Mechanotransduktion in den Barorezeptoren und erlaubt eine kontrollierte elektrische Aktivierung der Barorezeptorafferenzen in das zentrale Nervensystem, was zu einer Modulation der Sympathikus- und Parasympathikusaktivität bei Patienten mit rsHTN und HF führt [25].

Die akuten hämodynamischen Effekte der BAT (Rheos-System) bei einem 78-jährigen Patienten mit rsHTN zeigt **Abb. 2**. Parallel wurde der Druck in der Aorta und in der Pulmonalarterie gemessen. Zunächst erfolgte eine Messung mit eingeschaltetem Barorezeptorstimulator, dann wurde das Gerät ausgestellt und nach 6 min erfolgte eine erneute Messung. Zu sehen ist einerseits eine Differenz im systolischen Blutdruck (BD) von ca. 80 mm Hg, aber auch ein akuter Effekt auf die Druckverhältnisse in der Lungenstrombahn. In gleicher Sitzung wurden bei dem Patienten linksventrikuläre Druck-Volumen-Schleifen aufgezeichnet (**Abb. 3**). Dabei ist sowohl eine Steigerung des Schlagvolumens als auch ein Abfall des linksventrikulären enddiastolischen Drucks von 19 auf 13 mm Hg als Zeichen einer Vorlastsenkung zu beobachten. Dies erklärt die Senkung des pulmonalarteriellen Drucks infolge einer Senkung des postkapillären Drucks.

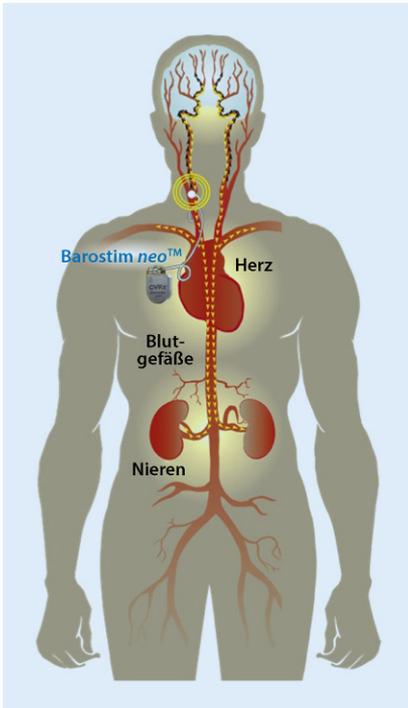


Abb. 1 ▲ Lokalisation und Funktionsweise der Barorezeptoraktivierungstherapie (BAT). Bei der BAT wird operativ eine Elektrode im Bereich der Karotisbifurkation angebracht, über deren Stimulation der Blutdruck abgesenkt werden kann. Die Elektrode ist mit einem Draht an einem schrittmacherähnlichen, programmierbaren Aggregat befestigt, das infraklavikulär implantiert wird. (Mit freundl. Genehmigung © CVRx, Inc. Alle Rechte vorbehalten)

BAT bei therapieresistenter Hypertonie

Evidenz

Obwohl die genaue Prävalenz der rsHTN nicht bekannt ist, zeigen klinische Studien, dass ca. 10–30 % aller Patienten mit aHTN eine Therapieresistenz aufweisen [7, 8]. Die Betroffenen haben eine um 50 % höhere kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Patienten mit kontrollierter aHTN [9, 10]. Für diese Patienten kann nach den Empfehlungen der European Society of Hypertension (ESH) die BAT als therapeutischer Ansatz zur Behandlung der rsHTN erwogen werden (Evidenzgrad IIB, Empfehlungsgrad C; [27]). Diese Empfehlung beruht im Wesentlichen auf den Studien mit dem BAT-Rheos-System. Für dieses Gerät konnte in der randomisierten, doppelblinden

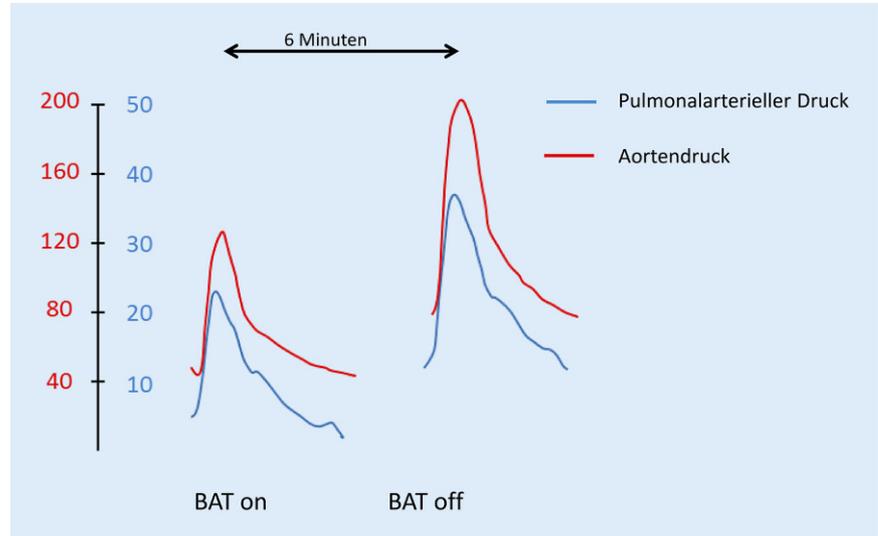


Abb. 2 ▲ Akute Effekte der Barorezeptorstimulation (Rheos-System) bei einem 78-jährigen Patienten mit therapieresistenter Hypertonie. Dargestellt sind die parallel gemessenen Druckkurven in Aorta und Pulmonalarterie. Zwischen der Messung mit ein- („BAT on“) und ausgeschaltetem Gerät („BAT off“) liegen 6 min.

Rheos Pivotal Trial, in die 265 Patienten mit rsHTN eingeschlossen wurden, eine signifikant höhere Absenkung des systolischen BD in der Interventionsgruppe (-26 ± 30 mm Hg) im Vergleich zur Kontrollgruppe (-17 ± 29 mm Hg, $p = 0,03$) 6 Monate nach BAT bezogen auf den BD vor Implantation gezeigt werden [6]. Dennoch muss unter strenger Betrachtung der Studie festgehalten werden, dass lediglich 3 der 5 koprimären Endpunkte erreicht werden konnten: langfristige Effektivität nach 12 Monaten im offenen Studiendesign, BAT- und Gerätesicherheit. Der primäre Effektivitätseffekt in der verblindeten Studienphase nach 6 Monaten (20 % mehr Responder mit einem Abfall des systolischen BD um mehr als 10 mm Hg in der „BAT-on-Gruppe“ vs. „BAT-off-Gruppe“) wurde ebenso wie die prozedurale Sicherheit verfehlt. Ob dies, wie von den Autoren diskutiert, durch den unerwartet hohen BD-Abfall in der Kontrollgruppe, die ebenfalls eine Implantation des Geräts mit operativer Fixierung der Elektrode am Karotissinus erhielt, bedingt ist oder doch eher Ausdruck von studienbedingten Verzerrungen ist, kann nur spekulativ beantwortet werden. Jedenfalls müssen die Ergebnisse nach den ernüchternden Erfahrungen der Simplicity-HTN-3-Studie zur renalen Denervation Anlass geben, trotz der

vielversprechenden BD-Absenkungsrate die Daten vorsichtig zu interpretieren [5]. Die gepoolten 6-Jahres-Follow-up-Daten aus der US Rheos Feasibility Trial, der Rheos Pivotal Trial sowie der DE-BuT-HT zeigten einen lang anhaltenden Effekt auf den BD mit einem Abfall des Praxis-BD von $179 \pm 24/103 \pm 16$ auf $144 \pm 28/85 \pm 18$ mm Hg ($p < 0,01$) bei gleichzeitiger Reduktion der antihypertensiven Therapie von im Median 6 auf 3 Antihypertensiva [11].

» Aktuell wird nur noch das unilaterale Barostim-Neo-System klinisch angewendet

In der klinischen Anwendung befindet sich aktuell nur noch das Barostim-Neo-System. Bei diesem System kommt eine kleinere, einseitige Elektrode mit einem deutlich kleineren Aggregat zum Einsatz. In der bisher größten prospektiven Beobachtungsstudie an 52 Patienten mit rsHTN, die die Effekte des Barostim-Neo-Systems auf den ambulanten 24-h-BD und den Praxis-BD untersuchte, zeigte sich bei gleichzeitiger Reduktion der antihypertensiven Therapie von $6,5 \pm 1,5$ auf $6,0 \pm 1,8$ Antihypertensiva ($p = 0,03$) nach 6 Monaten BAT eine signifikante Reduktion des ambulanten 24-h-BD

Hier steht eine Anzeige.



von $148 \pm 17/82 \pm 13$ auf $140 \pm 23/77 \pm 15$ (beide $p < 0,01$).

In der bisher einzigen doppelblinden Cross-over-Studie zum Barostim-Neo-System an einem limitierten Patientenkollektiv von 17 Patienten konnte bei Patienten mit rsHTN, die im Durchschnitt für $2,7 \pm 1,3$ Jahre mit einem Barostim-Neo-System behandelt wurden, erstmals ein signifikanter Unterschied des ambulanten 24-h-BD von $10 \pm 4/8 \pm 3$ mm Hg sowie in der automatisierten Praxis-BD-Messung von $10 \pm 2/4 \pm 1$ mm Hg (alle $p < 0,01$) nach 4 Wochen „BAT off“ vs. „BAT on“ gezeigt werden [3].

Ein systematisches Review sowie eine Metaanalyse von 9 Studien, die sowohl Beobachtungsstudien als auch randomisierte Studien mit insgesamt 444 Patienten einschließen konnten, ergab eine signifikante Reduktion des systolischen BD nach im Median 13,5 Monaten (Interquartilsabstand 9–26 Monate) BAT um 36 mm Hg. Die Auswertung der beiden randomisierten Studien zeigte eine Absenkung des systolischen BD um 18 mm Hg [35].

» Eine große randomisierte Studie zum Barostim-Neo-System bei rsHTN fehlt derzeit

Unter Betrachtung der Daten aus den randomisierten, verblindeten Studien sowie den zur Verfügung stehenden deutlich robusteren 24-h-BD-Daten kristallisiert sich ein senkender Effekt der BAT auf den systolischen BD von ca. 8–10 mm Hg heraus. Dieser Wert liegt zwar deutlich unter den Effekten, die in offenen Studienphasen erhoben wurden, ist jedoch durchaus von hoher klinischer Relevanz.

Eine große randomisierte Studie zum Barostim-Neo-System bei rsHTN steht derzeit noch aus. Aktuell werden 2 randomisierte Studien durchgeführt (NCT02572024, NCT02364310), wobei eine in einem doppelblinden Design die Effekte der BAT auf den ambulanten 24-h-BD zwischen „BAT on“ und „BAT off“ vergleicht.

Internist 2018 · 59:1011–1020 <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0488-0>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

M. Wallbach · M. J. Koziolok · R. Wachter

Barorezeptoraktivierungstherapie. Indikation und Evidenz bei therapieresistenter Hypertonie und Herzinsuffizienz

Zusammenfassung

Die Barorezeptoraktivierungstherapie (BAT) ist ein sympathikoinhibitorisches Verfahren zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie (rsHTN) sowie der schweren Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), das seit einigen Jahren zur Verfügung steht. Die doppelblinde, randomisierte Rheos Pivotal Trial konnte für das BAT-Gerät der 1. Generation einen blutdrucksenkenden Effekt bei Patienten mit rsHTN nachweisen. Eine kleinere randomisierte Studie zu Herzinsuffizienz zeigte, dass das Barostim-Neo-System sicher ist und zu einer symptomatischen Verbesserung sowie einer Reduktion der neurohumoralen Aktivierung

führen kann. Für dieses unilaterale System, das sich aktuell im klinischen Einsatz befindet, existieren jedoch keine Ergebnisse aus großen randomisierten Studien. Somit fehlen derzeit trotz bereits vorliegenden Daten für die BAT bei rsHTN und HFrEF noch große randomisierte Studien, die eine Reduktion des Blutdrucks bzw. kardiovaskulärer Ereignisse nachweisen. Daher kann die Wirksamkeit und Sicherheit der BAT noch nicht abschließend beurteilt werden.

Schlüsselwörter

Barorezeptor · Blutdruck · Sympathisches Nervensystem · Hypertonie · Herzinsuffizienz

Baroreflex activation therapy. Indication and evidence in resistant hypertension and heart failure

Abstract

Baroreflex activation therapy (BAT) is a sympathoinhibitory procedure for treatment of therapy-resistant hypertension (rsHTN) and severe heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) that been available for several years. The double-blind, randomized Rheos Pivotal Trial demonstrated a blood pressure lowering effect in patients with rsHTN for the first-generation BAT device. A smaller randomized study in heart failure showed that the Barostim Neo system is safe and can improve heart failure symptoms and decrease neuroendocrine activation.

However, for this unilateral system, which is currently in clinical use, no data from large randomized trials exist. Despite existing data for BAT in rsHTN and HFrEF, large randomized trials, showing reduction of blood pressure and cardiovascular events are still lacking. Therefore, BAT's efficacy and safety cannot be conclusively assessed.

Keywords

Baroreceptor · Blood pressure · Sympathetic nervous system · Hypertension · Heart failure

BAT nach renaler Denervation

Erste experimentelle wie auch klinische Daten weisen darauf hin, dass die BAT auch nach zuvor erfolgter renaler Denervation und persistierend hypertensiven BD-Werten zu einer Blutdrucksenkung beitragen kann [23]. In einer retrospektiven Auswertung zeigte sich bei 28 zuvor renal denervierten Patienten eine signifikante Reduktion des systolischen BD um 18 mm Hg nach 6 Monaten bzw. um 21 mm Hg nach 12 Monaten. In der ambulanten 24-h-BD-Messung zeichnete sich eine Reduktion des systolischen BD um 14 mm Hg ($n = 17$, $p = 0,02$) nach 12 Monaten BAT ab [34].

Organprotektive Effekte

Die Auswirkungen der BAT auf die Nierenfunktion wurden in 2 Studien untersucht. Bei 322 Patienten der Rheos Pivotal Trial wurden eine GFR-Reduktion von 92 ml/min auf 87 ml/min ($p < 0,05$) nach 6 Monaten BAT sowie eine Stabilisierung auf diesem Niveau nach 12 Monaten beobachtet [2]. In einer monozentrischen Studie an 23 Patienten mit vorbestehender CNI (GFR 64 ± 28 ml/min) und Proteinurie (Median 239 mg/g Kreatinin zum Studieneinschluss), die mit dem Barostim-Neo-System behandelt wurden, zeigte sich bei Reduktion des Praxis-BD von 161 ± 32 mm Hg auf 144 ± 32 mm Hg

Hier steht eine Anzeige.



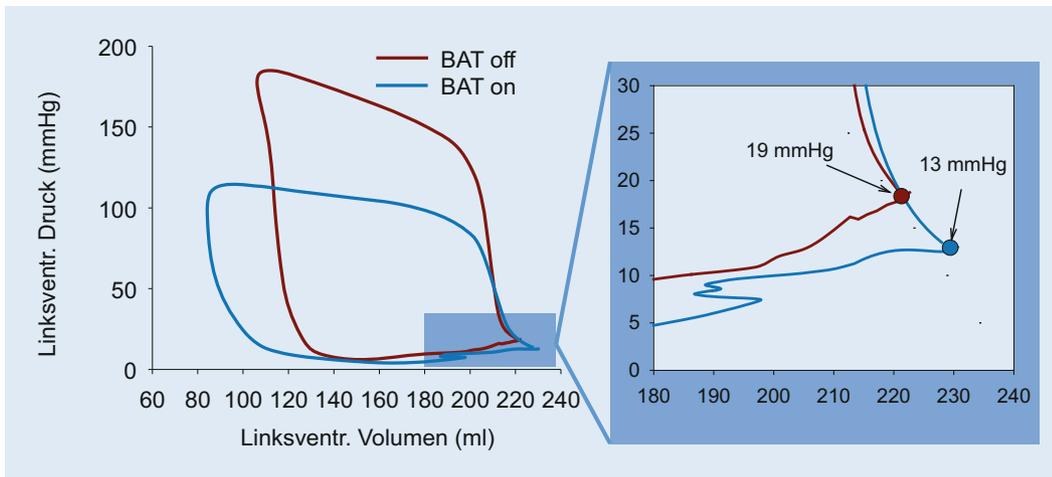


Abb. 3 ◀ Darstellung der linksventrikulären Druck-/Volumenbeziehung beim gleichen Patienten wie in **Abb. 2**. Neben der Senkung des systolischen Drucks im linken Ventrikel zeigt sich eine Zunahme des Schlagvolumens (Differenz zwischen enddiastolischem und -systolischem Volumen) sowie ein Abfall des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (vergrößert dargestellt) von 19 auf 13 mm Hg. BAT Barorezeptoraktivierungstherapie

eine stabile Nierenfunktion nach 6 Monaten BAT bei gleichzeitiger Reduktion der Proteinurie [36]. Analog zu experimentellen Daten scheint die BAT bei eingeschränkter Nierenfunktion den BD ohne Verlust der GFR zu senken und somit zu einer Nephroprotektion beizutragen [18].

Obwohl die BD-Messung im klinischen Alltag derzeit auf der Messung des peripheren BD basiert, sind der zentrale BD und der Marker der arteriellen Gefäßsteifigkeit enger mit Auftreten von Endorganschäden assoziiert. Nach 6 Monaten BAT konnte in einer monozentrischen Studie an 25 Patienten eine Reduktion des mittleren zentralen BD von 110 ± 21 auf 97 ± 19 mm Hg ($p < 0,01$) verzeichnet werden. Der Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75/min sowie die Pulswellengeschwindigkeit wurden dabei signifikant reduziert.

Sicherheit und Nebenwirkungsprofil

Aufgrund deutlicher Unterschiede zwischen beiden Geräten und Elektroden-Designs, die zu einer deutlichen Verbesserung des Sicherheitsprofil des Barostim-Neo-Systems geführt haben, müssen das BAT-Rheos- und das Barostim-Neo-System in der Betrachtung des Nebenwirkungsprofils getrennt werden [32]. Während eine kleine Observationsstudie ein gutes Sicherheitsprofil sowie eine dem BAT-Rheos-System vergleichbare Effektivität für das Barostim-Neo-

System aufzeigen konnte [19], kamen in einer weiteren Untersuchung Bedenken hinsichtlich des lokalen Nebenwirkungsprofils auf, die zu einer Limitierung der Intensität und somit zu einer reduzierten Effektivität des Barostim-Neo-Systems beitragen könnten [17]. In einer retrospektiven Analyse beider Systeme wurde eine system- und prozedurbezogene Komplikationsrate von 70% für das BAT-Rheos-System und 87% für das Barostim-Neo-System bei vergleichbarer Effektivität dokumentiert [32]. Eine Arbeit, die systematisch die lokalen Missempfindungen unter dem Barostim-Neo-System analysierte, zeigte, dass fast alle Patienten (97%) in den ersten 6 Monaten leichte Missempfindungen hatten, die jedoch durch individuelles Anpassen der Programmierungseinstellungen behoben werden konnten, sodass zum längsten Nachverfolgungstermin nach im Median 51,5 Monaten lediglich 7 Patienten (16%) über leichte Missempfindungen berichteten [33]. In **Tab. 1** sind die häufigsten Nebenwirkungen aufgeführt. Eine Korrelation zwischen den Programmierungseinstellungen und dem Auftreten unerwünschter Ereignisse konnte nicht nachgewiesen werden. Eine engmaschige Nachsorge ist jedoch notwendig, um die Therapie optimal zu titrieren, eine gute BD-Kontrolle zu erreichen und dabei Nebenwirkungen, die v.a. in der frühen Phase der BAT auftreten, rechtzeitig zu registrieren.

Praktische Empfehlungen zur Indikation und Patientenselektion bei rsHTN

Empfehlungen zur Indikation und Patientenselektion zur BAT wurden 2017 von einer Konsensusgruppe veröffentlicht. Sie beinhalten eine wissenschaftliche Begleitung des Verfahrens sowie den Einsatz ausschließlich in erfahrenen Hypertoniezentren [22]. Nach Ansicht der BAT-Konsensusgruppe sollte der Einsatz der BAT bei Patienten mit rsHTN (BD $>140/90$ mm Hg trotz Einsatz von 3 Antihypertensiva in maximal tolerierter Dosierung inkl. eines Diuretikum) erwogen werden, die bereits, soweit verträglich, auf einen Mineralokortikoidrezeptorantagonisten eingestellt sind und bei denen eine sekundäre arterielle Hypertonie, eine Weißkittelhypertonie, eine mangelnde Adhärenz sowie eine höhergradige Karotisstenose ausgeschlossen werden konnten [22]. Die meisten Anwender vertraten die Auffassung, dass der systolische BD sogar >160 mm Hg betragen sollte.

» Vor Indikationsstellung zur BAT sollte eine strukturierte Patientenselektion erfolgen

Vor Indikationsstellung zur BAT bei rsHTN sollte daher eine strukturierte Patientenselektion erfolgen, die dabei folgende Punkte, insbesondere zum Ausschluss einer scheinbaren rsHTN bzw. einer sekundären Hypertonie berücksichtigen sollte:

Tab. 1 Nebenwirkungen und Komplikationen der Barorezeptoraktivierungstherapie (BAT) bei 42 Patienten in einem Untersuchungszeitraum bis 12 Monate nach BAT, klassifiziert nach Schweregrad sowie nach dem Zeitpunkt des Auftretens. (Modifiziert nach [33])

Nebenwirkung	Innerhalb von 6 Monaten (%)	Nach 6 Monaten (%)
Nebenwirkungen I°		
<i>Prozedurale Komplikationen</i>		
Hypästhesie im Operationsgebiet	19	0
Lokale Hämatome	14	0
Wundkomplikationen	5	0
<i>Gerätebezogen</i>		
Parästhesien	86	11
Heiserkeit	48	7
Muskelfaszikulationen	43	5
Dysphagie	31	2
Nebenwirkungen II°		
Hypertensive Krise	12	0
Synkopen	10	0
Neues Vorhofflimmern	2	0
Bradykardien	5	0
Atrioventrikulärer Block	2	0
Schrittmacherimplantation	2	0
Nebenwirkungen III°		
Karotisstenose	2	0
Apoplex, ischämisch	2	0
Tod	2	0

- Ausschluss einer Weißkittel-HTN durch ambulante 24-h-BD-Messung
- Überprüfen der Komedikation anhand des Medikationsplans
- Optimierung der nichtmedikamentösen und medikamentösen Therapie
- Ausschluss einer sekundären HTN
- Adhärenztestung

In **Tab. 2** werden die wesentlichen Aspekte für den Einsatz der BAT bei rsHTN und HF zusammengefasst.

BAT bei Herzinsuffizienz

Evidenz

Trotz Ausschöpfung der medikamentösen und Gerätetherapien bleiben ca. 30 % der Patienten mit HF in einem symptomatischen Stadium (NYHA-Klasse III; [39]). Die Sicherheit und Effektivität des Barostim-Neo-Systems bei Patienten mit HF_rEF wurden in einer randomisierten Studie an 146 Patienten untersucht [1]. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA

Klasse III und einer Ejektionsfraktion ≤35 %, die auf eine stabile leitliniengerechte Therapie eingestellt waren. Zusätzliche Einschlusskriterien waren ein systolischer BD ≥100 mm Hg, eine GFR ≥30 ml/min und eine Herzfrequenz von 60–100 Schlägen/min. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Karotisstenose >50 % und einer Herzinsuffizienz NYHA-Klasse IV innerhalb der letzten 45 Tage vor Randomisierung. Die Lebensqualität, die NYHA-Klasse, die 6-min-Gehstrecke und das N-terminale „pro brain natriuretic peptide“ (NT-proBNP) konnten in der BAT-Gruppe im Vergleich zur Standardtherapiegruppe signifikant verbessert werden. Die Effekte der Therapie zeigten sich unabhängig davon, ob die Patienten an einer durch eine koronare Herzerkrankung bedingten HF litten oder an einer nichtischämischen Kardiomyopathie [16]. Eine große randomisierte Studie (BeAT-HF) mit geplant 800 Patienten zur Evaluation der kardiovaskulären Mortalität sowie funktioneller Parameter unter BAT bei Patienten mit fortgeschrittener HF_rEF

wird derzeit durchgeführt. Nach Einschluss von 268 Patienten ist eine erste Zwischenanalyse vorgesehen, bei der die Patienten für 6 Monate v. a. in Bezug auf eine symptomatische Verbesserung evaluiert werden. Da im April 2018 diese Anzahl Patienten randomisiert werden konnte, wird es in der 1. Jahreshälfte 2019 vermutlich die ersten Studienergebnisse geben. Die Rekrutierung läuft aber weiter, alle Patienten sollen auch hinsichtlich Morbidität bzw. Mortalität nachuntersucht werden. Eine Limitation der Studie ist der offene Studiencharakter, bei dem die BAT-Gruppe gegen die Standardtherapiegruppe randomisiert wird und somit Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen möglicherweise überschätzt werden.

Etwa die Hälfte aller Patienten mit Herzinsuffizienz leidet an einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HF_pEF). Die BAT könnte über vasodilatatorische Effekte zu einer Verbesserung der diastolischen Funktion beitragen. Echokardiographische Daten aus einer Substudie der DEBuT-HT mit dem BAT-Rheos-System ergaben eine Reduktion des Durchmessers des linken Vorhofs sowie der Septumdicke und linksventrikulären Masse, während Parameter der diastolischen Funktion unverändert blieben [6]. Zur weiteren Beurteilung eines möglichen Nutzens der BAT bei diastolischer Herzinsuffizienz wurde eine Registerstudie initiiert, in die Patienten mit rsHTN und begleitender HF_pEF eingeschlossen werden (NCT02876042). Die Randomisierung in den durchgeführten und geplanten Studien gegen eine Standardtherapiegruppe hat zwar den Vorteil, dass in der Kontrollgruppe keine Manipulation am Karotissinus und dadurch bedingte mechanische Beeinträchtigung der Barorezeptoren durch die Implantation einer Elektrode erfolgt. Allerdings muss beachtet werden, dass es sich bei diesem Design um nichtverblindete Studien mit allen bekannten Fallstricken handelt. In **Tab. 2** sind die derzeitige Evidenzlage sowie die Indikationen zur Therapie zusammengefasst.

Tab. 2 Barorezeptoraktivierungstherapie (BAT) bei therapieresistenter Hypertonie und Herzinsuffizienz

	Resistente Hypertonie	Herzinsuffizienz
Indikation	Praxis-BD >140/90 mm Hg trotz Einsatz von 4 Antihypertensiva inkl. eines lang wirksamen Diuretikums und MRA	NYHA-Klasse III EF ≤35 %
Derzeitige Evidenzlage	<p>Rheos Pivotal Trial (Rheos-System [6])</p> <p>Randomisiert</p> <p>Doppelblind</p> <p>BAT-Rheos-System</p> <p>265 Patienten</p> <p>3 von 5 koprimären Endpunkten erreicht</p> <p>Device- und BAT-Sicherheit</p> <p>Anhaltende Effektivität (nichtverblindete Phase)</p> <p>2 koprimäre Endpunkte nicht erreicht:</p> <p>Akute Effektivität (20 % mehr Responder in der BAT-on-Gruppe)</p> <p>Prozedurale Sicherheit</p> <p>Zusätzliche relevante Ergebnisse der verblindeten Studienphase:</p> <p>Höhere Absenkung des systolischen BD in der BAT-on- (26 ± 13 mm Hg) vs. BAT-off-Gruppe (17 ± 29 mm Hg) nach 6 Monaten im Vergleich zum Zeitpunkt vor Implantation</p> <p>Höhere Anzahl an Patienten mit kontrollierter Hypertonie nach 6 Monaten (systolischer BD <140 mm Hg)</p> <p>Prospektive Observationsstudie zur Evaluation der Effekte auf den ambulanten 24-h-BD [38]</p> <p>52 Patienten</p> <p>Offenes Design</p> <p>Signifikante Reduktion von Praxis-BD sowie ambulantem 24-h-BD 6 Monate nach BAT</p> <p>BAT Cross-over (Barostim-Neo-System [3])</p> <p>Kleine Kohorte</p> <p>Doppelblinde Cross-over-Studie</p> <p>Barostim-Neo-System</p> <p>Zeigt signifikante Effekte der BAT auf den Praxis- sowie den ambulanten 24-h-BD nach 4 Wochen „BAT off“ vs. 4 Wochen „BAT on“</p> <p>Kleinere Observationsstudien zeigen positive organprotektive Effekte</p> <p>Reduktion der Proteinurie [4]</p> <p>Reduktion von Markern der arteriellen Gefäßsteifigkeit [37]</p>	<p>Barostim-HOPE4HF-Studie [1]</p> <p>Randomisierte Studie</p> <p>Offenes Design</p> <p>146 Patienten randomisiert</p> <p>Nachweis einer Verbesserung im 6-min-Gehtest, der NYHA Klassifikation, der Lebensqualität sowie der NT-proBNP-Spiegel nach 6 Monaten</p>
Mögliche Zielparameter	<p>Praxis-BD</p> <p>Ambulanter 24-h-BD</p> <p>Marker der arteriellen Gefäßsteifigkeit</p>	<p>Anzahl der Hospitalisationen</p> <p>Lebensqualität</p> <p>6-min-Gehtest</p> <p>NT-proBNP/BNP</p> <p>Echokardiographische Parameter (linksventrikuläre Masse, Durchmesser linker Vorhof, Septumdicke)</p>

BD Blutdruck, EF Ejektionsfraktion, MRA Mineralokortikoidrezeptorantagonist, NT-proBNP N-terminales „pro brain natriuretic peptide“

Schlussfolgerungen

Die klinische Anwendung lässt die BAT als ein sehr erfolgversprechendes Therapiekonzept erscheinen. Die Evidenz aus randomisierten Studien stützt diese Befunde, ist aber insgesamt noch nicht als ausreichend anzusehen. Daher sind weitere randomisierte Studien, auch mit

verblindetem Studiendesign, notwendig. Wichtige Fragestellungen, die zukünftige Forschungsprojekte adressieren sollten, sind in **Infobox 1** zusammengestellt.

Fazit für die Praxis

- Für die BAT bei rsHTN und HFref liegen bereits vielversprechende Daten vor.
- Der Einsatz der BAT bei rsHTN setzt eine strukturierte Evaluation der Patienten vor BAT-Implantation in einem

Infobox 1 Mögliche Ziele zukünftiger Forschungsprojekte

- Daten aus einer großen randomisierten Studie zu den Effekten des Barostim-Neo-Systems auf den Blutdruck sowie auf die kardiovaskuläre Mortalität
- Effekte der BAT auf Endorganschäden, z. B. die Progression der chronischen Nierenerkrankung
- Effekte der BAT auf die kardiovaskuläre Mortalität bei therapieresistenter Hypertonie und Herzinsuffizienz
- Prädiktoren für unzureichendes Ansprechen
- Bedeutung der medikamentösen Adhärenz für den Therapieerfolg

spezialisierten Hypertoniezentrum voraus.

- Die Evidenz aus randomisierten Studien, insbesondere für das Barostim-Neo-System in der Behandlung der rsHTN, ist aktuell sehr limitiert, so dass weitere randomisierte Daten benötigt werden.
- Eine randomisierte Studie weist darauf hin, dass die BAT für Patienten mit HF rEF und einer EF $\leq 35\%$ ein geeignetes Verfahren zur Verbesserung von Lebensqualität, Belastbarkeit sowie Surrogatparametern darstellt. Vor dem breiten Einsatz stehen jedoch noch weitere Studien zur Symptomverbesserung und der Effektivitätsnachweis hinsichtlich einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität aus.
- Der Einsatz der BAT bei rsHTN und HF sollte daher zum derzeitigen Zeitpunkt unter wissenschaftlicher Begleitung in spezialisierten Zentren erfolgen.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. R. Wachter
Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstraße 20, 04103 Leipzig, Deutschland
Rolf.Wachter@medizin.uni-leipzig.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Die Autoren weisen auf folgende Beziehungen hin: M. Wallbach erhält Vortragshonorare und Forschungsunterstützung von CVRx und Forschungsunterstützung von Novartis GmbH. M.J. Koziolok erhält Vortragshonorare und Forschungsunterstützung von CVRx und Forschungsunterstützung von Novartis GmbH. R. Wachter erhielt von folgenden Firmen Honorare für Vorträge oder Mitarbeit in Advisory Boards: Bayer, Bristol-Myers-Squibb, Boehringer Ingelheim, CVRx, Medtronic, Novartis, Pfizer, Sanofi und Servier. Seine Institution erhielt Forschungsunterstützung von Boehringer Ingelheim, der Europäischen Union und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA et al (2015) Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 3:487–496
2. Alnima T, de Leeuw PW, Tan FE, Kroon AA, Rheos Pivotal Trial Investigators (2013) Renal responses to long-term carotid baroreflex activation therapy in patients with drug-resistant hypertension. *Hypertension* 61:1334–1339
3. Beige J, Jentzsch T, Wendt R et al (2017) Blood pressure after blinded, randomized withdrawal, and resumption of baroreceptor-activating therapy. *J Hypertens* 35:1496–1501
4. Beige J, Koziolok MJ, Hennig G et al (2015) Baroreflex activation therapy in patients with end-stage renal failure: proof of concept. *J Hypertens* 33:2344–2349
5. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al (2014) A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 370:1393–1401
6. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw PW, Sica DA (2011) Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 58:765–773
7. Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S et al (2014) Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension* 63:451–458
8. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al (2008) Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 117:e510–526
9. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ et al (2012) Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 125:1635–1642
10. de Beus E, Bots ML, van Zuilen AD et al (2015) Prevalence of apparent therapy-resistant hypertension and its effect on outcome in patients with chronic kidney disease. *Hypertension* 66:998–1005
11. de Leeuw PW, Bisognano JD, Bakris GL et al (2017) Sustained reduction of blood pressure with

Baroreceptor activation therapy: results of the 6-year open follow-up. *Hypertension* 69:836–843

12. Dinunno FA, Jones PP, Seals DR et al (2000) Age-associated arterial wall thickening is related to elevations in sympathetic activity in healthy humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278:H1205–1210
13. Esler M, Jennings G, Biviano B et al (1986) Mechanism of elevated plasma noradrenaline in the course of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 8(Suppl 5):S39–S43
14. Fesler P, Safar ME, du Cailar G et al (2007) Pulse pressure is an independent determinant of renal function decline during treatment of essential hypertension. *J Hypertens* 25:1915–1920
15. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G et al (2011) Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension* 57:846–851
16. Halbach M, Abraham WT, Butter C et al (2018) Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in patients with and without coronary artery disease. *Int J Cardiol* 266:187–192. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.075>
17. Heusser K, Tank J, Brinkmann J et al (2016) Acute response to unilateral unipolar electrical carotid sinus stimulation in patients with resistant arterial hypertension. *Hypertension* 67:585–591
18. Hildebrandt DA, Irwin ED, Lohmeier TE (2016) Prolonged Baroreflex activation abolishes salt-induced hypertension after reductions in kidney mass. *Hypertension* 68(6):1400–1406. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08293>
19. Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, Cates AW, Lovett EG, Haller H (2012) Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *J Am Soc Hypertens* 6:270–276
20. Kosch M, Barenbrock M, Kisters K et al (2002) Relationship between muscle sympathetic nerve activity and large artery mechanical vessel wall properties in renal transplant patients. *J Hypertens* 20:501–508
21. Kougas P, Weakley SM, Yao Q et al (2010) Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit* 16(1):RA1–RA8
22. Koziolok M, Beige J, Wallbach M et al (2017) Baroreceptor activation therapy for therapy-resistant hypertension: indications and patient selection: Recommendations of the BAT consensus group 2017. *Internist (Berl)* 58:1114–1123
23. Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Dwyer TM et al (2007) Renal denervation does not abolish sustained baroreflex-mediated reductions in arterial pressure. *Hypertension* 49:373–379
24. Lohmeier TE, Iliescu R (2011) Chronic lowering of blood pressure by carotid baroreflex activation: mechanisms and potential for hypertension therapy. *Hypertension* 57:880–886
25. Lohmeier TE, Iliescu R (2015) The baroreflex as a long-term controller of arterial pressure. *Physiology (Bethesda)* 30:148–158
26. Mancia G (1997) Bjorn Folkow Award Lecture. The sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens* 15:1553–1565
27. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al (2013) 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 34:2159–2219

28. Morgan HE, Baker KM (1991) Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation* 83:13–25
29. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD et al (1997) Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation* 96:3450–3458
30. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E et al (2003) Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation* 108:560–565
31. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H et al (2009) Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 361:932–934
32. Wachter R, Halbach M, Bakris GL et al (2017) An exploratory propensity score matched comparison of second-generation and first-generation baroreflex activation therapy systems. *J Am Soc Hypertens* 11:81–91
33. Wallbach M, Bohning E, Lehnig LY et al (2018) Safety profile of baroreflex activation therapy (NEO) in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 36:1762–1769
34. Wallbach M, Halbach M, Reuter H et al (2016) Baroreflex activation therapy in patients with prior renal denervation. *J Hypertens* 34:1630–1638
35. Wallbach M, Koziol MJ (2017) Baroreceptors in the carotid and hypertension—systematic review and meta-analysis of the effects of baroreflex activation therapy on blood pressure. *Nephrol Dial Transplant*. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx279>
36. Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C et al (2014) Impact of baroreflex activation therapy on renal function—a pilot study. *Am J Nephrol* 40:371–380
37. Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C et al (2015) Effects of baroreflex activation therapy on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 33:181–186
38. Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C et al (2016) Effects of Baroreflex activation therapy on ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 67:701–709
39. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 128:e240–327
40. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S et al (2002) Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 105:1354–1359

S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten



Zielgenaue Behandlung mit DMARDs

Eine frühzeitige und gezielte Therapie kann die Zerstörung der Gelenke häufig verhindern.

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie hatte zuletzt im Jahr 2012 eine Leitlinie zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis veröffentlicht. Schon damals forderte die DGRh, die Therapie innerhalb der ersten drei Monate nach dem Einsetzen der Beschwerden zu beginnen. Die Patienten sollten dabei nicht nur entzündungshemmende Mittel wie Kortison erhalten, sondern auch sogenannte „Disease-modifying anti-rheumatic drugs“ (DMARDs), krankheitsmodifizierende Medikamente: Diese können den Krankheitsverlauf verlangsamen und eine Zerstörung der Gelenke verhindern. „Dies gelingt aber nur, wenn die Patienten regelmäßig untersucht werden und bei einer fehlenden Verbesserung ein frühzeitiger Wechsel des DMARDs erfolgt“, erläutert Professor Dr. Christoph Fiehn vom Medical Center Baden-Baden. Das Ziel der Behandlung bleibt dabei das Erreichen einer Remission oder, wenn das nicht möglich ist, zumindest die niedrigstmögliche Krankheitsaktivität.

Zielgenaue Behandlung mit DMARDs

Das Prinzip „Treat-to-Target“ hat sich seit den letzten Empfehlungen nicht flächendeckend durchgesetzt. Nach aktuellen Zahlen weist ein Drittel der Patienten mit rheumatoider Arthritis nach zwei Jahren noch eine mäßige bis hohe Krankheitsaktivität auf, und jeder zweite dieser Patienten wird hochdosiert mit Kortison behandelt. „Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko auf Infektionen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Osteoporose“, warnt der Experte. An Alternativen zu Kortison fehlt es nicht. Zu den konventionellen synthetischen DMARD-Medikamenten wie Methotrexat (MTX) und den biologischen DMARD sind in den letzten Jahren zwei gezielte synthetische DMARDs mit den Wirkstoffen Baricitinib und Tofacitinib, hinzugekommen. „Ein Grund für den seltenen Einsatz sind vermutlich die hohen Preise für diese Medikamente“, vermutet Professor Fiehn. Die neue S2e-Leitlinie berücksichtige diese Bedenken. Die Therapie solle mit Methotrexat beginnen.

„Bei vielen Patienten gelingt es, die Krankheit allein mit MTX zu kontrollieren“, sagt Professor Fiehn. Bei Patienten, die MTX nicht vertragen, könnten Ärzte zunächst günstige, synthetische DMARDs wie Leflunomid oder Sulfasalazin anwenden.

Kontrolle nach 6 statt 12 Wochen

Die neue Leitlinie fordert einen ersten Kontrolltermin nach sechs Wochen, statt wie bisher nach 12 Wochen. „Nach sechs Wochen sollten die Verträglichkeit, die Adhärenz des Patienten und auch die Richtigkeit der Dosierung kontrolliert werden“, erläutert Professor Dr. Hanns-Martin Lorenz, Präsident der DGRh und Leiter der Sektion Rheumatologie am Universitätsklinikum Heidelberg. Bei weiteren Kontrollen nach drei Monaten sollte dann eine Verbesserung eingetreten und nach sechs Monaten das Therapieziel erreicht worden sein. Je nach Ansprechen und Prognosefaktoren könne der Arzt dann ein anderes DMARD verordnen, zwei konventionelle Präparate kombinieren oder aber eine Behandlung mit den biologischen oder gezielt synthetischen DMARD beginnen. Ein wichtiges Ziel der Empfehlungen zur RA bleibt die frühzeitige Senkung der Kortison-Dosis, idealerweise bis zum kompletten Absetzen. Einige Rheumapatienten werden unter einer optimierten Therapie auf Dauer beschwerdefrei. Die S2e-Leitlinie gibt daher erstmals Empfehlungen zur „Deeskalation“, einem Senken der Medikamente. Die neue Leitlinie geht zudem auch auf den Einfluss von Lebensstilmodifikationen und das Thema der gemeinsamen Entscheidungsfindung von Patient und behandelndem Arzt ein.

S. Priester, Pressestelle DGRh

Fiehn, C., Holle, J., Iking-Konert, C. et al. *Z Rheumatol* (2018) 77(Suppl 2): 34. <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0481-y>

Online für Sie frei verfügbar, unter: www.springermedizin.de/zeitschrift-fuer-rheumatologie