



Rapid Review

## Phrenic Nerve Stimulation bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe

erstellt von Dr.<sup>in</sup> Angela Kaminski-Hartenthaler

[http://www.ebminfo.at/phrenic\\_nerve\\_stimulation](http://www.ebminfo.at/phrenic_nerve_stimulation)

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Kaminski-Hartenthaler A.: Phrenic Nerve Stimulation bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe:

Rapid Review. EbM Ärzteinformationszentrum; Dezember 2018. Available from:

[http://www.ebminfo.at/phrenic\\_nerve\\_stimulation](http://www.ebminfo.at/phrenic_nerve_stimulation)

## Anfrage / PIKO-Frage

Gibt es kontrollierte Studien mit ausreichender Studiengröße und Teilnehmeranzahl, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Phrenic Nerve Stimulation bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz und vorwiegend zentraler Schlafapnoe im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie ohne Neurostimulation untersuchen?

### Ergebnisse

#### Studien

Die beste verfügbare Evidenz ist eine post-hoc Subgruppenanalyse einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie (1), die die Wirksamkeit und Sicherheit eines Phrenicusstimulationsgerätes (remedé® System, Respicardia Inc, Minnetonka, MN, USA) zur Therapie von PatientInnen mit zentraler Schlafapnoe im Vergleich zu keiner Therapie mit einem Phrenicusstimulationsgerät untersucht. In der Subgruppenanalyse wurden ausschließlich HerzinsuffizienzpatientInnen (n = 91) inkludiert (2). Diese zeigte für die ersten 6 Behandlungsmonate mit Phrenic Nerve Stimulation einen Anteil von 4,7% an PatientInnen mit einer Herzinsuffizienz-assoziierten Hospitalisierung im Gegensatz zu 17,0% in der Kontrollgruppe (P=0,065). Die Wahrscheinlichkeit an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben war in den ersten 6 Therapiemonaten ähnlich, wobei die Fallzahlen sehr gering waren (1 Todesfall vs. 2 Todesfälle).

Bei unserer Literatursuche konnte auch eine laufende kontrollierte Studie mit 40 inkludierten PatientInnen mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe gefunden werden, die den Einsatz von bilateraler Phrenicusstimulation untersucht (Stimulate CSA; NCT03238937) (3) Die Ergebnisse werden für 2022 erwartet.

## Stärke der Evidenz

### Herzinsuffizienz-assoziierte Hospitalisierung innerhalb von 6 Monaten



1 von 3 = **Niedrig**

Die Stärke der Evidenz ist niedrig, dass PatientInnen mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe innerhalb von 6 Monaten nach Beginn einer unilateralen Phrenicusstimulationstherapie ein geringeres Risiko für eine Herzinsuffizienz-assoziierte Hospitalisierung haben, als PatientInnen ohne Phrenicusstimulationstherapie.



### Kardiovaskuläre Mortalität nach 6 Monaten



0 von 3 = **Insuffizient**

Auf Grund der geringen Fallzahl, ist die Stärke der Evidenz unzureichend, um eine verlässliche Aussage über den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität nach 6 Monaten treffen zu können.

**Tabelle 1: Herzinsuffizienz-assoziierte Hospitalisierung und kardiovaskuläre Mortalität nach 6 Monaten bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe unter Phrenicusstimulationstherapie**

Studien	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekte		Stärke der Evidenz	
		Phrenicusstimulation	Kontrollgruppe	Relatives Risiko (95% KI)			
<b>Herzinsuffizienz-assoziierte Hospitalisierung innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate</b>							
Costanzo 2018	1 RCT, Subgruppenanalyse (Post-hoc Analyse)	unklar <sup>a</sup>	2 / 43 (4,7%)	8 / 48 (17%)	0,28 (95% KI 0,06-1,24)	Kein statistisch signifikanter Unterschied	
<b>Kardiovaskuläre Mortalität nach 6 Monaten</b>							
Costanzo 2018	1 RCT, Subgruppenanalyse (Post-hoc Analyse)	unklar <sup>a</sup>	1 / 43 (2%)	2 / 46 (4%)	0,56 (95% KI 0,05-5,94)	Kein statistisch signifikanter Unterschied	

Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall; RCT=randomisierte kontrollierte Studie; RR=relatives Risiko

<sup>a</sup> Subgruppenanalyse



**Hoch**

Die Stärke der Evidenz ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



**Moderat**

Die Stärke der Evidenz ist moderat. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



**Niedrig**

Die Stärke der Evidenz ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes / der Intervention haben.



**Insuffizient**

Die Evidenz ist unzureichend oder fehlend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

# Methoden

Um relevante Studien zu finden, hat eine Informationsspezialistin in folgenden Datenbanken recherchiert: Ovid MEDLINE, Cochrane Library, Epistemonikos, ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform. Wir verwendeten Suchbegriffe, die sich vom MeSH-System (Medical Subject Headings) der National Library of Medicine ableiten. Zusätzlich wurde mittels Freitext gesucht und eine Pubmed-similar-articles-Suche durchgeführt. Als Ausgangsreferenzen dienten passende Publikationen, die in der Vorab-Suche identifiziert wurden. Die Suche erfasste alle Studien bis 23. Oktober 2018. Dies ist ein Rapid Review, der die beste Evidenz zusammenfasst, die in den genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Reviews sind auf unserer Website abrufbar: <http://www.ebminfo.at/wp-content/uploads/Methoden-Manual.pdf>

# Resultate

## Studien

Die beste verfügbare Evidenz ist eine post-hoc Subgruppenanalyse einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit eines Neurostimulationsgerätes (remedé® System, Respicardia Inc, Minnetonka, MN, USA) zur Therapie von PatientInnen mit zentraler Schlafapnoe untersucht (2). Bei dem Gerät handelt es sich um ein implantierbares System, das über eine unilaterale, transvenöse Neurostimulation des Zwerchfells zu einer Regulation der Atmung und des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (PaCO<sub>2</sub>) führt. Der Anteil der HerzinsuffizienzpatientInnen in dieser Studie war mit 96 von 151 PatientInnen (64%) relativ hoch, sodass im Anschluss an die randomisierte kontrollierte Studie eine post-hoc Subgruppenanalyse durchgeführt wurde, in der ausschließlich diese PatientInnengruppe berücksichtigt wurde. Neben der Herzinsuffizienz bestanden bei diesen PatientInnen zahlreiche Comorbiditäten wie beispielsweise Bluthochdruck (80% der PatientInnen) oder koronare Herzkrankheit (72%). 63% hatten bereits ein implantiertes Gerät (Herzschrittmacher/Defibrillator). 91% aller PatientInnen mit Herzinsuffizienz waren männlich.

## Effekte

### Hospitalisierung & Kardiovaskuläre Mortalität

Innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate hatten PatientInnen mit Phrenicusstimulationstherapie ein numerisch geringeres Risiko wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert zu werden als PatientInnen in der Kontrollgruppe (4,7% vs. 17,0%; P=0,065 [Kaplan-Meier Analyse]). Aufgrund der kleinen Studiengröße erreichte dieser Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz.

Das Risiko innerhalb der ersten 6 Monate an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben war in der Therapie- und in der Kontrollgruppe ähnlich (2,0% vs. 4,0%; P=0,617).

Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen (1 Todesfall vs. 2 Todesfälle) können jedoch keine verlässlichen Schlussfolgerungen gezogen werden.

Betrachtet man die Endpunkte Herzinsuffizienz-assoziierte Hospitalisierung und kardiovaskuläre Mortalität gemeinsam für die ersten 6 Monate, so lag die Wahrscheinlichkeit für den kombinierten Endpunkt bei 7% in der Behandlungsgruppe und 17% bei den PatientInnen in der Kontrollgruppe (P=0,148).

*Die Subgruppenanalyse des oben genannten RCTs berichtet keine Ergebnisse zu Verbesserungen der Schlafapnoe oder zu Nebenwirkungen. In der Folge fassen wir daher zu diesen Endpunkten die Ergebnisse des RCTs zusammen(1). Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass 36% der PatientInnen in dieser Population keine Herzinsuffizienz hatten.*

## **AHI (Apnoe-Hypopnoe Index)**

In die randomisierte kontrollierte Studie (n = 151) wurden ausschließlich PatientInnen inkludiert, die laut Polysomnographie einen AHI von über 20 Ereignissen/h aufwiesen, wobei zentrale Schlafapnoen mindestens 50% und mehr aller Apnoeereignisse ausmachen mussten (1). Insgesamt wurden ausschließlich PatientInnen eingeschlossen, die mindestens 30 zentrale Apnoeereignisse pro Nacht und einen Anteil des obstruktiven Apnoeindex am Gesamt-AHI von 20% und darunter aufwiesen. Der primäre Endpunkt der randomisierten kontrollierten Studie in Bezug auf Wirksamkeit war das Verhältnis der PatientInnen in Therapie- und Kontrollgruppe, bei denen es zu einer mehr als 50 %igen Reduktion des AHIs innerhalb von 6 Monaten kam. In der Therapiegruppe mit Phrenicusstimulation (intention-to-treat Population) hatten mit 51,5 % der PatientInnen (35 von 68) signifikant mehr PatientInnen eine mehr als 50 %ige Reduktion des AHIs nach 6 Monaten als in der Kontrollgruppe ohne Phrenicusstimulationstherapie (8 von 73 PatientInnen [11%]);  $p < 0,0001$ .

## **Nebenwirkungen**

Der primäre Endpunkt in Bezug auf Nebenwirkungen der randomisierten kontrollierten Studie war ein Nicht-Auftreten von schweren Nebenwirkungen innerhalb von 12 Monaten, die in Zusammenhang mit der Implantation, dem Neurostimulationssystem oder der Stimulationstherapie selber in Zusammenhang standen. Das Auftreten schwerer Nebenwirkungen war in der Therapie- und in der Kontrollgruppe annähernd gleich (6 Fälle [8%] vs. 7 Fälle [9%]), Details siehe Tabelle 2.

**Tabelle 2: Schwere Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Geräteimplantation, dem Phrenicusstimulationsgerät oder der Stimulationstherapie innerhalb von 12 Monaten**

Schwere Nebenwirkungen	Therapie (n=73)	Kontrolle (n=78)
Auftreten eines schweren Nebenwirkungsevents	6 (8%)	7 (9%)
Drohende Erosion der Implantationstasche	1 (1%)	1 (1%)
Hämatom an der Implantationsstelle	0	1 (1%)
Infektion der Implantationsstelle	2 (3%)	0
Extra-respiratorische Stimulation	1 (1%)	0
Interaktion mit einem bestehenden Gerät	1 (1%)	0
Gerätedrahtmaterialscha-den	0	1 (1%)
Ablösen des Gerätedrahtes	0	2 (3%)
Dislokation des Gerätedrahtes	1 (1%)	0
Nicht-kardialer Brustschmerz	0	1 (1%)
Erhöhter Transaminasenwert	0	1 (1%)

27 von 73 der PatientInnen (37%) berichteten über ein Auftreten eines Therapie-assoziierten Unwohlseins, das aber nicht gravierend war und bei 26 (36%) der PatientInnen durch Reprogrammierung des Phrenicusstimulationssystems behoben werden konnte. Bei einer Person konnte das Unwohlsein auch durch die Reprogrammierung nicht behoben werden.

## Laufende Studien

Bei der Suche nach laufenden Studien konnten wir eine kontrollierte Studie mit 40 inkludierten PatientInnen mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe finden, die den Einsatz einer bilateralen Phrenic Nerve Stimulation, mit einer alleinigen medikamentösen Therapie, in Hinblick auf Nebenwirkungen und Lebensqualität vergleicht (Stimulate CSA; NCT03238937). Die Ergebnisse werden für 2022 erwartet (3).



# Suchstrategien

## HF & CSAP

Ovid Medline 23.10.2018

Ovid MEDLINE(R) 1946 to October Week 2 2018, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print October 22, 2018, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations October 22, 2018, Ovid MEDLINE(R) Daily Update October 22, 2018

#	Searches	Results
1	exp Heart Failure/	109516
2	((heart or cardiac) adj failure).ti,ab.	155489
3	1 or 2	189084
4	exp Positive-Pressure Respiration/	24181
5	Phrenic Nerve/	6447
6	positive airway pressure.ti,ab.	9720
7	(CPAP or APAP or BPAP).ti,ab.	9392
8	(servoventilation or servo-ventilation).ti,ab.	315
9	(nerve adj3 stimulat*).ti,ab.	27321
10	neurostimulat*.ti,ab.	2426
11	diaphragm pace*.ti,ab.	48
12	or/4-11	65462
13	3 and 12	1489
14	exp Sleep Apnea Syndromes/	31720
15	(sleep adj3 (apn?ea? or breath* or respirtat*)).ti,ab.	36712
16	14 or 15	42616
17	13 and 16	708

18	exp animals/ not humans/	4506772	
	ss19	17 not 18	708
20	exp age groups/ not exp adult/	1766178	
21	19 not 20	702	
22	(english or german).lg.	25186932	
23	21 and 22	649	
24	case-control studies/	254844	
25	case reports/	1902727	
26	(case? not review).ti.	796031	
27	24 or 25 or 26	2564288	
28	23 not 27	600	

#### Cochrane Library 23.10.2018

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: ["Heart Failure"] explode all trees	7906
#2	((heart or cardiac) next failure):ti,ab,kw	20846
#3	#1 or #2	20862
#4	MeSH descriptor: ["Positive-Pressure Respiration"] explode all trees	2457
#5	MeSH descriptor: ["Phrenic Nerve"] explode all trees	51
#6	"positive airway pressure":ti,ab,kw	3300
#7	(CPAP or APAP or BPAP):ti,ab,kw	3513
#8	(servoventilation or servo-ventilation):ti,ab,kw	174
#9	(nerve near/3 stimulat*):ti,ab,kw	4544
#10	neurostimulat*:ti,ab,kw	574

#11(diaphragm next pace*):ti,ab,kw	2
#12(2-#11-#11)	10753
#13#3 and #12	377
#14MeSH descriptor: ["Sleep Apnea Syndromes"] explode all trees	2122
#15(sleep or breath* or respiration):ti,ab,kw	50820
#16#14 or #15	50829
#17#13 and #16	272

#### Epistemonikos 23.10.2018

Search	Results
heart failure AND ("positive airway pressure" OR servoventilation OR servo-ventilation OR neurostimulat* OR (nerve AND stimulation)) AND (sleep* OR breath* OR respirtation)	60
Filter: Systematic Review	19

#### ClinicalTrials.gov 23.10.2018

Search	Results
"heart failure"   "sleep apnea" OR "sleep apnoea" OR "sleep disordered breathing"   "positive airway pressure" OR servoventilation OR servo-ventilation OR neurostimulation OR phrenic* OR "nerve stimulation"   Adult, Older Adult	57

#### International Clinical Trials Registry Platform 23.10.2018

Search	Results
heart failure AND sleep apnea AND positive airway pressure OR heart failure AND sleep apnoea AND positive airway pressure OR heart failure AND sleep disordered breathing AND positive airway pressure	22
heart failure AND sleep apnea AND servo* OR heart failure AND sleep apnoea AND servo* OR heart failure AND sleep disordered breathing AND servo*	23

heart failure AND "sleep apnea" AND phrenic\* OR "heart failure" AND "sleep apnoea" AND phrenic\* OR "heart failure" AND "sleep disordered breathing" AND phrenic\* 2

**Total 47**

# Referenzen

1. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, Augostini R, Goldberg L, Holcomb R, et al. Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10048):974-82.
2. Costanzo MR, Ponikowski P, Coats A, Javaheri S, Augostini R, Goldberg LR, et al. Phrenic nerve stimulation to treat patients with central sleep apnoea and heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;10:10.
3. Steward St. Elizabeth's Medical Center of Boston I. Phrenic Nerve Stimulation for Treatment of Central Sleep Apnea. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03238937>; 2017.

## Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärztinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.



## Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.