



Rapid Review

## Baroreflex-Aktivierungstherapie (BAT) bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz

erstellt von Dr. Gernot Wagner, Mag<sup>a</sup> Ana Toromanova

[http://www.ebminfo.at/baroreflex\\_aktivierungstherapie\\_bei\\_herzinsuffizienz](http://www.ebminfo.at/baroreflex_aktivierungstherapie_bei_herzinsuffizienz)

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Wagner G., Toromanova A., Baroreflex-Aktivierungstherapie (BAT) bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz: Rapid Review. EbM Ärztinformationszentrum; April 2019.

Available from: [http://www.ebminfo.at/baroreflex\\_aktivierungstherapie\\_bei\\_herzinsuffizienz](http://www.ebminfo.at/baroreflex_aktivierungstherapie_bei_herzinsuffizienz)

## Anfrage / PIKO-Frage

Gibt es Studien, die zeigen, ob eine Baroreflex-Aktivierungstherapie in Kombination mit einer medikamentösen Therapie besser wirkt als eine alleinige medikamentöse Therapie, um bei Herzinsuffizienz-PatientInnen die Belastbarkeit zu verbessern?

## Ergebnisse

### Studien

Wir haben eine randomisiert kontrollierte Studie (RCT) gefunden, welche die Wirksamkeit und die Sicherheit der Baroreflex-Aktivierungstherapie (BAT) bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz untersuchte. Insgesamt wurden 146 Herzinsuffizienz-PatientInnen im Stadium III nach New York Heart Association (NYHA) und reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction (LVEF  $\leq 35\%$ ) aus 45 Zentren in den USA und Europa randomisiert. PatientInnen in der Behandlungsgruppe bekamen zusätzlich zur medikamentösen Herzinsuffizienz-Therapie ein Barostim-Neo-System™ (CVRx, Inc., Minneapolis, Minnesota) implantiert. In der Kontrollgruppe erhielten die PatientInnen eine ausschließlich medikamentöse Therapie. Die primären Endpunkte der Studie in Bezug auf Effektivität waren die Veränderung des NYHA-Stadiums, der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest und der Lebensqualität. Der primäre Sicherheitsendpunkt war die Ereignisfrei-Rate in Bezug auf schwere system- und prozedurassoziierte Komplikationen. Die Dauer des Follow-up der Studie betrug sechs Monate. Das Bias-Risiko der Studie haben wir aufgrund der fehlenden Verblindung und der hohen Drop-out-Rate als hoch eingestuft.

### Resultate

- Im Vergleich zur Gruppe mit ausschließlich medikamentöser Therapie zeigte sich nach sechs Monaten bei PatientInnen in der BAT-Gruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (59,6 Meter [n=56] vs. 1,5 Meter [n=43],  $p=0,004$ ) und der Lebensqualität, erhoben mittels Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ; -17,4 Punkte [n=64] vs. 2,1 Punkte [n=54];  $p<0,001$ ),
- Der Anteil der PatientInnen mit Besserung des NYHA-Stadiums um mindestens ein Stadium war in der BAT-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe (55 Prozent [35 von 64] vs. 24 Prozent [13 von 54],  $p=0,002$ ).
- Nach sechs Monaten lag die Ereignisfrei-Rate an schweren system- und prozedurassoziierten Komplikationen bei 97,2 Prozent.
- Die Mortalität war in beiden Gruppen ähnlich (6,6% vs. 7,1%; RR 0,92 [95% KI: 0,28 –3,05]).

## Stärke der Evidenz



**1 von 3 = niedrig**

Im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie zeigte eine randomisiert kontrollierte Studie bei Herzinsuffizienz-PatientInnen, die eine Baroreflex-Aktivierungstherapie (BAT) erhielten, eine statistisch signifikante Verbesserung der Gehstrecke, der Lebensqualität sowie des NYHA-Stadiums. Die Stärke der Evidenz ist aufgrund eingeschränkter Präzision und hohem Bias-Risiko niedrig.



**0 von 3 = insuffizient**

Die Mortalität nach sechs Monaten war in beiden Gruppen ähnlich. Da jedoch die Fallzahlplanung der Studie nicht für diesen Endpunkt ausgelegt war, ist die Aussagekraft in Bezug auf diesen Endpunkt eingeschränkt. Die Stärke der Evidenz ist aufgrund stark eingeschränkter Präzision und hohem Bias-Risiko insuffizient.

Mehr Aussagekraft in Bezug auf klinische Endpunkte ist von der großen, derzeit noch laufenden BeAT-HF-Studie (Barostim Neo® - Baroreflex Activation Therapy® for Heart Failure, NCT02627196) zu erwarten.

Tabelle 1: Baroreflex-Aktivierungstherapie (BAT) versus medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz – Zusammenfassung der Ergebnisse und Stärke der Evidenz

Studien		Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekte		Stärke der Evidenz
			BAT	Medikamentöse Therapie	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)	
<b>Mortalität während 6 Monaten</b>							
1	RCT	hoch	5/76 (6,6%)	5/70 (7,1%)	6 Monate: RR 0,92 (0,28–3,05) <sup>a</sup>	1 Person weniger pro 100 (von 5 weniger bis 15 mehr) <sup>a</sup>	
<b>Verbesserung des NYHA-Stadiums um mindestens ein Stadium</b>							
1	RCT	hoch	64	54	Veränderung nach 6 Monaten: verbessert (mind. 1 Stadium): BAT: 55% vs. MT: 24% gleich: BAT: 42% vs. MT: 67% schlechter: BAT: 3% vs. MT: 9% p=0,002	31 Personen mehr pro 100 (von 8 mehr bis 68 mehr) <sup>a</sup>	
<b>6-Minuten-Gehtest</b>							
1	RCT	hoch	56	43	Veränderung der Gehstrecke in Metern nach 6 Monaten: BAT: 59,6 ± 14,1 vs. MT: 1,5 ± 13,2 Differenz zwischen den Gruppen: 58,1 ± 19,8; p=0,004	MD 58,1 Meter mehr (19,3 mehr bis 96,9 mehr) <sup>a</sup>	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit MLHFQ</b>							
1	RCT	Hoch	64	54	Veränderung der Lebensqualität (MLHFQ, Skala 0-105) nach 6 Monaten: (höhere Werte repräsentieren stärkere Beeinträchtigungen): BAT: -17,4 ± 2,8 Punkte vs. MT: 2,1 ± 3,1 Punkte; Differenz zwischen den Gruppen: -19,5 ± 4,2, p<0,001	MD 19,5 Punkte weniger (27,7 weniger bis 11,3 weniger) <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> berechnet durch ÄZ, Mittelwert ± Standardfehler

**Abkürzungen:** RCT: Randomized control trial; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; MD: Mittelwertdifferenz; BAT: Baroreflex-Aktivierungstherapie; MT: medikamentöse Therapie, MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire



**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 und Cochrane Library. 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 13. März 2019. 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>. Tabelle 1 wurde mit GRADE pro GDT erstellt: <https://gradepro.org/>

# Resultate

## Studien

Wir haben eine randomisiert kontrollierte multizentrische Studie (Barostim HOPE4HF [Hope for Heart Failure] Study, NCT01471860) [1] gefunden, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der Baroreflex-Aktivierungstherapie (BAT) bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz untersuchte. An der Studie nahmen 146 Personen mit chronischer Herzinsuffizienz, Stadium III nach New York Heart Association (NYHA), linksventrikulärer Auswurf fraktion  $\leq 35\%$  und leitliniengerechter Therapie teil. Die StudienteilnehmerInnen wurden in 45 Zentren in den USA, Kanada, Frankreich, Italien, und Deutschland rekrutiert und randomisiert. Die PatientInnen in der Interventionsgruppe (n=76) erhielten ein Barostim-Neo-System™ (CVRx, Inc., Minneapolis, Minnesota) implantiert sowie eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie. In der Kontrollgruppe (n=70) erhielten die PatientInnen ausschließlich eine medikamentöse Therapie. Die Mehrheit der eingeschlossenen PatientInnen hatte vor Teilnahme einen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) oder ein CRT-System (Kardiale Resynchronisationstherapie) implantiert.

Das BAT-System wurde bei allen TeilnehmerInnen entweder vor der Entlassung oder aber bis zu zwei Wochen danach aktiviert. Die primären Effektivität-Endpunkte der Studie waren die Veränderung des NYHA-Stadiums, der Gehdistanz im 6-Minuten-Gehtest und der Lebensqualität. Der primäre Sicherheitsendpunkt war die Ereignisfrei-Rate in Bezug auf schwere system- und prozedurassoziierte Komplikationen. Das Follow-up betrug sechs Monate.

Das Bias-Risiko der Studie haben wir aufgrund der fehlenden Verblindung und der hohen Drop-out-Rate als hoch eingestuft.

## 6-Minuten-Gehtest

In der randomisiert kontrollierten Studie von Abraham et al. steigerten die PatientInnen in der BAT-Gruppe nach sechs Monaten ihre Gehstrecke durchschnittlich um 59,6 (Standardfehler [SE]  $\pm$  14) Meter und in der Kontrollgruppe um 1,5 ( $\pm$  13,2) Meter. Der Unterschied der Veränderung innerhalb von sechs Monaten zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ( $58,1 \pm 19,8$ ;  $p < 0,004$ ).

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) erhoben. Der Gesamtscore reicht von 0 Punkten (keine Einschränkung, gute subjektive Lebensqualität) bis 105 Punkte (maximale Einschränkung, schlechte subjektive Lebensqualität). Nach sechs Monaten war die gesundheitsbezogene Lebensqualität der PatientInnen in der BAT-Gruppe besser als in der Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (durchschnittliche Veränderung des MLHFQ-Gesamtscore bei BAT:  $-17,4 \pm 2,8$  vs. Kontrolle:  $2,1 \pm 3,1$  Punkte, Differenz zwischen den Gruppen  $-19,5 \pm 4,2$ ,  $p < 0,001$ ).

## NYHA-Stadium

Bei 54,7 Prozent der StudienteilnehmerInnen (35 von 64) in der BAT-Gruppe verbesserte sich der NYHA-Wert während der sechsmonatigen Beobachtungszeit um mindestens ein Stadium. In der Kontrollgruppe war dies jedoch nur bei 24,1 Prozent der PatientInnen (13 von 54) der Fall. Der Unterschied zwischen den Gruppen erreichte statistische Signifikanz ( $p = 0,002$ ).

## Komplikationen

Nach sechs Monaten lag die Ereignisfrei-Rate an schweren system- und prozedurassoziierten Komplikationen insgesamt 97,2 Prozent (zwei Hämatoeme) und unabhängig vom Schweregrad insgesamt bei 85,9 Prozent. Als Komplikationen traten Harnverhalt, Harnwegsinfektion, Hämatom, Vorhoffarrhythmie, Bradykardie niedriger Blutdruck, Verschlechterung der Herzfrequenz, Pneumothorax und Zervikal-Neuralgie auf. Die Anzahl an PatientInnen mit Komplikationen in jeder Gruppe wurde nicht berichtet.

## Mortalität

Die Mortalität nach sechs Monaten war in beiden Gruppen ähnlich (6,6 Prozent [5 von 76] vs. 7,1 Prozent [5 von 70]; RR 0,92 [95% KI: 0,28–3,05]). Die Fallzahlplanung der Studie war jedoch nicht für diesen Endpunkt ausgelegt.

# Suchstrategien

Ovid Medline 13.03.2019

#	Searches	Results
1	((baroreflex or baroreceptor) adj3 (activat* or stimulat*)).ti,ab,kf.	1501
2	Barostim.ti,ab,kf.	19
3	Baroreflex/	5742
4	1 or 2 or 3	6741
5	exp Heart Failure/	111884
6	((heart or cardiac) adj (failure or insufficiency)).ti,ab,kf.	169677
7	5 or 6	197888
8	4 and 7	519
9	exp animals/ not humans/	4555841
10	8 not 9	379
11	(english or german).lg.	25622308
12	10 and 11	354
13	Systematic Review.pt.	102776
14	review.pt.	2488628
15	(medline or medlars or embase or pubmed or cochrane or (scisearch or psychinfo or psycinfo) or (psychlit or psyclit) or cinahl or ((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$)) or (electronic database\$ or bibliographic database\$ or computeri?ed database\$ or online database\$) or (pooling or pooled or mantel haenszel) or (peto or dersimonian or der simonian or fixed effect)).tw,sh. or (retraction of publication or retracted publication).pt.	296084
16	14 and 15	145533
17	meta-analysis.pt. or meta-analysis.sh. or (meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$).tw,sh. or (systematic\$ adj5 review\$).tw,sh. or (systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh. or (quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh. or (quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh. or (quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh. or (methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh. or (methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh. or (integrative research review\$ or research integration).tw.	272164
18	13 or 16 or 17	323767
19	12 and 18	1

20	randomized controlled trial.pt. or (random\$ or placebo\$ or single blind\$ or double blind\$ or triple blind\$).ti,ab. or (retraction of publication or retracted publication).pt.	1235815
21	(animals not humans).sh. or ((comment or editorial or meta-analysis or practice-guideline or review or letter) not randomized controlled trial).pt. or ((random sampl\$ or random digit\$ or random effect\$ or random survey or random regression).ti,ab. not randomized controlled trial.pt.)	8585100
22	20 not 21	907000
23	12 and 22	44
24	19 or 23	44

### Cochrane Library 13.03.2019

ID	Search	Hits
#1	((baroreflex or baroreceptor) near/3 (activat* or stimulat*)):ti,ab,kw	139
#2	Barostim	7
#3	[mh Baroreflex]	408
#4	{or #1-#3}	515
#5	[mh "Heart Failure"]	8112
#6	((heart or cardiac) next (failure or insufficiency)):ti,ab,kw	21379
#7	#5 or #6	21395
#8	#4 and #7	61
#9	#8 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	0
#10	#8 in Trials	61

### Epistemonikos 13.03.2019

Search	Results
(baroreflex OR baroreceptor*) AND (activat* OR stimulat*)	25
Filter: Systematic Review	6

Pubmed Similar Articles (based on fist 100 linked references for each article) 13.03.2019

Search	Query	Items found
#1	Search 25982108[uid] Sort by: Best Match	1
#2	Similar articles for PubMed (Select 25982108)	124
#3	Search 29705650[uid]	1
#4	Similar articles for PubMed (Select 29705650)	105
#5	Search 26011593[uid]	1
#6	Similar articles for PubMed (Select 26011593)	234
#7	Search 25982108 29705650 26011593 27099884 25982108 25982108 26011593 26011593 27099884 29705650 28043438 28043438 28043438 27099884 29705650 26525523 27120329 25067799 25067799 26879389 12771115 27854009 28829876 17710992 28816745 26525523 23641006 27120329 28816745 26525523 28982501 17323015 25382103 23443441 28510680 26276068 26132760 26132760 24014828 26056125 29656687 26426276 30118942 25885866 22698490 22694986 17340970 27120329 25382103 22869458 22896584 26879389 24093858 26132760 12771115 25382103 14563591 10714728 23657728 25301831 29754812 25111982 22549295 27058909 29118300 18226768 30762177 18792482 27255174 30534210 23258574 28816745 28510680 25662055 19816874 24093858 16678040 22651239 27469482 25067799 26325259 28859790 27814739 17190867 22607859 24352403 15505095 25187002 20441480 23788305 19351941 29415801 25398405 19176440 21715583 23736807 25176942 21300307 26277764 20206900 21719456 26056125 25282031 28024961 19307283 23478662 26497848 21851882 26082085 27854009 22089058 19782789 19176440 19493864 17710992 28445886 23385052 15364317 28194841 21112898 18226768 28268080 26879389 26503077 20142024 24105909 27483064 26056125 25817576 22528555 25867369 15948100 27569231 27838133 24706089 30167646 30762177 24178311 21518942 15084369 23137504 25261268 22932717 21712261 27025435 25525058 16797091 20188504 25084307 23952584 15089990 21518942 21638287 24352403 27469482 24467552 26055211 28232046 21320922 10451233 25982111 26382243 19920054 28891228 25261268 23429605 28779870 16644335 28764220 16115798 25218410 21300307 24534213 17764218 19254674 26067854 25176942 25500165 28960777 21449994 26393373 27546695 21336616 28595464 18923244 15185900 21878207 26419999 16286175 25733317 18753724 23710749 20299607 26034004 21493043 25301151 28360225 15151661 17018340 18708421 24610807 23810881 27118225 23743492 22633302 25733317 24461769 25912560 23612920 19168870 18634981 29685696 24352403 25982110 19782787 25662055 21097604 28849609 24225238 11992131 23483221 17599447 17001223 30200170 16828599 23478743 17384449 22523249 26148074 28290905 19950091 16996844 27908347 25187002 26601770 19719707 24497573 26576716 29017565 26823498 24846173 22018299 26162538 28335841 22390472 28449799 24063842 18504223 27854009 17996563 24768876 21421772 17950147 26503077 22718376 21030409 28017355 23747043 14563591 28052977 24658981 20362709 17950147 18722318 17190867 28554908 26503077 23099357 25123603 23242167 26806668 28118147 28982501 27143319 23092827 26239084 12644005 26046842 29118300 29777373 28154958 27058909 30182192 27883979 22528555 30092774 29345112 26576716 30391390 28295985 19152106 28065708 24692284 21671958 30480083 29468530 18479331 28737621 26987266 30595293 30317416 20636229 23493410[uid]	248
#8	Search ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])	4556527
#9	Search (#7 NOT #8)	247
#10	Search (#9 AND ("english"[Language] OR "german"[Language]))	242
#11	Search (#10 AND systematic[sb])	3
#12	Search (#10 AND "therapy/narrow"[Filter])	116



# Referenzen

1. Abraham, W.T., et al., *Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction*. JACC Heart Fail, 2015. **3**(6): p. 487-496.

## 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.