

Aus dem Herzzentrum der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. S. Baldus

Baroreflex-Aktivierungstherapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Pia Isabelle Nottebohm
aus Mülheim a.d Ruhr

promoviert am 10. März 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. M. D. Halbach
2. Gutachter: Privatdozent Dr. rer. nat. J. Zange

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen:

Frau Stefanie Hamacher
Herr Prof. Dr. med. Marcel Halbach
Herr Dr. med. Daniel Dumitrescu
Herr Dr. Christopher Hohmann

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III ermittelt und im ORBIS- und SEMA-System der Uniklinik Köln eingetragen. Die retrospektive Sammlung, statistische Auswertung mittels SPSS und die Analyse der Daten wurde von mir selbst vorgenommen. Sowohl die Publikation als auch die Dissertation wurden von mir selbstständig verfasst und nach Korrekturen von Prof. Dr. med. Marcel Halbach und Dr. med. Daniel Dumitrescu von mir überarbeitet. Die graphischen Darstellungen der vorliegenden Dissertation und der Publikation wurden ebenfalls von mir erstellt. Die Publikation „Cardiopulmonary function during exercise in heart failure with reduced ejection fraction following baroreflex activation therapy“ wurde in „Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease“ veröffentlicht.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 22.04.2024

Unterschrift:

Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Marcel Halbach für seine unermüdliche Unterstützung und Beratung sowie seine fortwährenden motivierenden Worte. Ohne seine Expertise wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Die Zusammenarbeit über die Jahre hat mir viel Freude bereitet.

Darüber hinaus danke ich Dr. Daniel Dumitrescu und Dr. Christopher Hohmann für Ihre fachliche Beratung.

Frau Stefanie Hamacher aus dem Institut für medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln war mir eine große Hilfe bei der Konzeption und Durchführung der statistischen Analyse.

Des Weiteren gilt ein großer Dank meiner Familie, insbesondere meiner Mutter Helga, die mein größtes Vorbild ist. Ohne sie hätte ich nicht den Ehrgeiz und die Disziplin für ein Medizinstudium, eine Facharztausbildung und eine Dissertation gehabt.

Abschließend möchte ich meinem Mann David für seine Gelassenheit, seine Zuversicht und seinen Rückhalt in allen Lebenslagen danken.

Für Dietrich Max August Abs

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	10
2.1. Definition der Herzinsuffizienz	10
2.2. Epidemiologie der Herzinsuffizienz	11
2.3. Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	12
2.4. Leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz	14
2.4.1. Nicht-medikamentöse Therapie	14
2.4.2. Medikamentöse Therapie	16
2.4.3. Interventionelle Therapie	21
2.5. Barorezeptorreflex	23
2.6. Konzept der Baroreflexaktivierungstherapie	25
2.7. Aktuelle Studienlage zur BAT	28
2.8. Spiroergometrie	33
2.9. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	35
3. PUBLIKATION	37
4. DISKUSSION	48
4.1. Spiroergometrie	48
4.2. Auswirkungen der BAT auf die Symptomatik, 6MHW, LVEF und Lebensqualität	52
4.3. Laborparameter	54
4.4. Veränderung der Barorezeptorsensitivität	56
4.5. Sicherheit	56
4.6. Limitationen	57

4.7. Perspektiven	58
5. LITERATURVERZEICHNIS	60
6. ANHANG	71
6.1. Abbildungsverzeichnis	71
6.2. Tabellenverzeichnis	71
6.3. Wirksamkeitsendpunkte nach 6 und 12 Monaten Follow-up nach Aktivierung der BAT unter Verwendung aller vorhandenen Daten	71
6.4. Unterschiede in den CPET-Parametern vor und nach Aktivierung der BAT bei 15 Watt (submaximale Belastung)	72

Abkürzungsverzeichnis

ACE:	Angiotensin-Converting-Enzym
ARNI:	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
AT ₁ :	Angiotensin- II -Rezeptor-Subtyp-1
BAT:	Baroreflex-Aktivierungstherapie
CPET:	Spiroergometrie (cardiopulmonary exercise testing)
CRT:	kardiale Resynchronisationstherapie
ESC:	European Society of Cardiology
HFmrEF:	Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (heart failure with mid-range ejection fraction)
HFpEF:	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction)
HFrEF:	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction)
ICD:	implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
ICER:	incremental cost-effectiveness ratio
LVEF:	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MANCE:	unerwünschte neurologische und kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse neurological and cardiovascular events)
MLHFQ:	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
MSNA:	muskuläre sympathische Nervenaktivität
NT-proBNP:	N-terminales Propeptid B-type natriuretisches Peptid
NVL:	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA:	New York Heart Association
PETCO ₂ :	endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck
QALYs:	quality adjusted life years
RAAS:	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
VE/VCO ₂ :	Ventilatorisches Äquivalent für Kohlendioxid
V_D/V_T :	alveoläres Totraumvolumen
VLM:	ventrolaterale Medulla oblongata
VO ₂ :	Sauerstoffaufnahme
6MHW:	6-Minuten-Gehstrecke (6-minute hall walk distance)

1. Zusammenfassung

Die Baroreflex-Aktivierungstherapie (BAT) stellt, wie vorherige Studien gezeigt haben, eine vielversprechende Therapiemodalität für Patient:innen mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) dar, die unter leitliniengerechter medikamentöser Therapie eine New York Heart Association Klasse (NYHA-Klasse) $\geq$ III aufweisen. In dieser unizentrischen unverblindeten Studie an der Uniklinik Köln wurden zum ersten Mal die Auswirkungen der BAT auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie untersucht. Folgende Erkenntnisse wurden gewonnen:

1. Die maximale Sauerstoffaufnahme konnte unter BAT signifikant erhöht werden, was eine verbesserte Leistungsfähigkeit widerspiegelt und nach bisherigen Erfahrungen eng mit der Prognose von Patient:innen mit HFrEF korreliert. Die ventilatorische Effizienz und die maximale Herzfrequenz unter Belastung zeigten sich in der vorliegenden Studie konstant, wohingegen der Sauerstoffpuls, bei Patient:innen mit niedrigem Sauerstoffpuls vor Etablierung der BAT, ebenfalls signifikant anstieg.
2. Der absolute Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme war numerisch vergleichbar mit dem durch etablierte Therapien, wie beispielsweise die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNIs) oder Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer).
3. Die signifikante Steigerung der Sauerstoffaufnahme und des Sauerstoffpulses weist nach dem Fickschen Gesetz auf eine Verbesserung der zirkulatorischen Effizienz unter BAT hin, die entweder in einer Erhöhung des Schlagvolumens und/oder der peripheren Sauerstoffverwertung begründet sein kann.
4. Die in dieser Studie nachgewiesenen positiven Auswirkungen auf den klinischen Status der HFrEF Patient:innen unter BAT, inklusive NYHA-Klasse, 6-Minuten-Gehstrecke (6MHW) und linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF), sind weitgehend konsistent mit den in vorherigen Studien zur BAT erzielten Ergebnissen. Darüber hinaus konnte eine numerische, jedoch nicht signifikante, Senkung des N-terminalen Propeptid B-type natriuretischen Peptid (NT-proBNP) beobachtet werden. Eine Steigerung der Lebensqualität konnte nicht nachgewiesen werden. Der Blutdruck blieb, im Gegensatz zur Anwendung der BAT bei therapieresistenter Hypertonie, stabil. Dies könnte durch ein erhöhtes Schlagvolumen bei geringerer Nachlast bedingt sein.
5. Der positive Einfluss der BAT auf den klinischen Status der Patient:innen erscheint vergleichbar mit dem etablierter HFrEF-Therapien, v.a. der CRT. Da die Patient:innen in der vorliegenden Studie schon leitliniengerecht behandelt wurden (inklusive CRT, falls eine Indikation zur CRT bestand), ist ein zusätzlicher Therapieeffekt durch die BAT anzunehmen.

Aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Patient:innen, der fehlenden Verblindung und des nicht-kontrollierten Studiendesigns können die dargestellten Ergebnisse lediglich erste Hinweise auf die Auswirkungen der BAT auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit geben und müssen als hypothesengenerierend angesehen werden. Größere randomisierte kontrollierte Studien sind notwendig, um die hier beobachteten Effekte der BAT auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit zu belegen.

2. Einleitung

2.1. Definition der Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz bezeichnet ein klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie, das durch eine unzureichende Fähigkeit des Herzens definiert ist, genügend Herzzeitvolumen zu generieren, um den Blutkreislauf und die Versorgung der Peripherie mit Sauerstoff aufrecht zu erhalten. Daraus resultieren typische Symptome und Untersuchungsbefunde, die mit einer Herzinsuffizienz einhergehen, allerdings auch fehlen können ¹. Leitsymptome sind Dyspnoe, Orthopnoe und eine progrediente Leistungsminderung sowie symmetrische Ödeme an den abhängenden Körperpartien, Nykturie, Tachykardie und Palpitationen. Darüber hinaus können Appetitverlust, Oligurie, Synkopen und Verwirrtheit auftreten ². Zu den spezifischen Untersuchungsbefunden zählen ein hepatojugulärer Reflux mit prolongierter Halsvenenstauung, ein dritter Herzton, sogenannter Galopprrhythmus, sowie ein verlagerter/verbreiteter Herzspitzenstoß. Als weniger spezifisch gelten eine Hepatomegalie, auskultatorische pulmonale Rasselgeräusche und ein geringer Pulsdruck ³.

Für die Diagnose einer Herzinsuffizienz muss eine zugrundeliegende kardiale Ursache nachgewiesen werden, da auch nicht kardiale Erkrankungen, wie beispielsweise eine Anämie, pulmonale oder renale Erkrankungen, den Symptomkomplex der Herzinsuffizienz imitieren können ¹. Bei Betrachtung der weltweiten Verteilung von ätiologischen Faktoren für eine Herzinsuffizienz stehen die ischämische und hypertensive Herzkrankheit sowie die rheumatische Endokarditis im Vordergrund. Darüber hinaus können valvuläre Pathologien, Kardiomyopathien, Myokarditiden, Arrhythmien und viele weitere Erkrankungen zugrunde liegen ⁴.

Es erfolgt eine Klassifikation basierend auf der linksventrikulären Funktion in drei Subgruppen ¹:

1. Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) < 40 % sowie typischen Symptomen und Untersuchungsbefunden ¹
2. Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) zwischen 40 – 49 % sowie typischen Symptomen und Untersuchungsbefunden und einer Erhöhung von NT-pro BNP > 125 pg/ml und entweder eine nachgewiesene strukturelle Herzerkrankung und/oder diastolische Dysfunktion ¹
3. Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) ≥ 50 % sowie typischen Symptomen und Untersuchungsbefunden und einer Erhöhung von NT-proBNP > 125 pg/ml und entweder eine nachgewiesene strukturelle Herzerkrankung und/oder diastolische Dysfunktion ¹

Diese Unterscheidung ist wichtig, da die Subgruppen hinsichtlich der wahrscheinlich zugrundeliegenden Ätiologie, der Demographie und den Komorbiditäten differieren. Vor allem

aber sind die meisten etablierten Therapien bei Patient:innenkohorten mit HFrEF untersucht worden. Es wurde ein deutlich schlechteres Therapieansprechen auf die meisten etablierten Herzinsuffizienztherapien bei Patient:innen mit HFpEF nachgewiesen ⁵⁻⁷.

2.2. Epidemiologie der Herzinsuffizienz

In den westlichen Nationen liegt die Prävalenz der Herzinsuffizienz (alle Formen) bei etwa 1-2 % in der erwachsenen Bevölkerung und zeigt einen rapiden Anstieg bei Patient:innen über 85 Jahren. Hier liegt die Prävalenz bei > 10 % ⁸. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz nimmt aufgrund des demographischen Wandels stetig zu ^{4,9}.

Die dekompenzierte Herzinsuffizienz ist die häufigste primäre Diagnose für Hospitalisierungen mit ungefähr 2 % ¹⁰, sowie einer Rehospitalisierungsrate von 25 % innerhalb eines Monats ¹¹. Allein zwischen 2000 und 2022 ist die Zahl der stationären Behandlungen aufgrund von einer Herzinsuffizienz (ICD I50) laut Statistischem Bundesamt um 86,4 % gestiegen (207.120 Fälle) ¹². Die Inanspruchnahme von Krankenhausleistungen aufgrund einer Herzinsuffizienz steigt schon zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr, also noch während der Berufstätigkeit, an ⁹. Im Jahr 2020 beliefen sich die Gesundheitskosten für Herzinsuffizienz in Deutschland auf 7,4 Milliarden Euro und machten damit 1,7 % der gesamten Gesundheitskosten aus ¹³. Aufgrund dieser Faktoren stellt die Herzinsuffizienz eine hohe volkswirtschaftliche Belastung dar.

Die ESC-HF Pilotstudie zeigte eine 1-Jahres-Mortalitätsrate von 17,4 % bei Patient:innen mit akuter Herzinsuffizienz und 7,2 % bei Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz unabhängig von der Todesursache ¹⁴. Trotz stetig steigender Erkrankungshäufigkeit ist ein Rückgang der Sterbefälle aufgrund einer Herzinsuffizienz in den letzten Jahren zu verzeichnen. Im Jahr 2015 sind 47.414 Menschen an einer Herzinsuffizienz in Deutschland gestorben, 2022 waren es 37.570. Damit war, nach Angaben des Statistischen Bundesamtes und des Robert-Koch-Institutes, die Herzinsuffizienz (ICD 10 I50) jedoch noch immer die vierthäufigste Todesursache bei Frauen, die neunthäufigste Todesursache bei Männern und die sechsthäufigste Todesursache insgesamt ¹⁵.

Es ist davon auszugehen, dass der demographische Wandel in den nächsten Jahren weiter zunimmt. Zwischen 2011 und 2021 ist der Bevölkerungsanteil der > 65-Jährigen bereits von 20,67 auf 22,15 % gestiegen, sodass mit einem weiteren Anstieg der Erkrankungshäufigkeit der Herzinsuffizienz zu rechnen ist ⁹.

Trotz der evidenzbasierten medikamentösen und invasiven Therapiestrategien stellt die Herzinsuffizienz einen der führenden Morbiditäts- und Mortalitätsfaktoren der westlichen Welt dar. Es besteht daher die Notwendigkeit für die Entwicklung und Etablierung neuer Therapiekonzepte, die die klinische Leistungsfähigkeit dieses Patient:innenkollektivs verbessern, wodurch Hospitalisierungsraten und somit auch die darauf basierenden Kosten sinken, und zudem die Mortalität weiter gesenkt wird.

2.3. Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Der Körper verfügt über verschiedene Mechanismen, die bei Abnahme des Herzzeitvolumens zur Zunahme der Kontraktionskraft, peripheren Vasokonstriktion und Wasserretention führen und somit den mittleren arteriellen Druck stabilisieren, um einen ausreichenden Blutkreislauf aufrecht zu erhalten. Im Verlauf der Erkrankung führen diese Mechanismen allerdings zur weiteren Verschlechterung der hämodynamischen Situation, sodass Patient:innen mit Herzinsuffizienz in einem Teufelskreis gefangen sind ^{16,17}.

Die neuroendokrine Aktivierung ist ein Mechanismus des Körpers, um auf ein sinkendes Herzzeitvolumen zu reagieren. Das Ungleichgewicht des vegetativen Nervensystems, d.h. eine übermäßige Aktivierung des Sympathikus bei gleichzeitiger Minderung des parasympathischen Tonus, fördert die Entstehung und Progression der HFrEF ^{18,19}. Ein überzeugender Hinweis für diese Hypothese ist der Nutzen von Medikamenten mit blockierender Wirkung auf β -adrenerge Rezeptoren und Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Patient:innen mit systolischer Herzinsuffizienz ^{1,20}. Die Höhe der Noradrenalin Spiegel korreliert eng mit der Prognose von herzinsuffizienten Patient:innen ²¹.

Die Aktivierung des Sympathikus wirkt u.a. positiv chronotrop ¹⁹. Dies führt beim Gesunden über den Bowditch-Effekt zu einer Erhöhung der Kontraktionskraft, da aufgrund einer verkürzten Diastole ein vermindert aktiver Natrium-Calcium-Austausch resultiert und der intrazelluläre Calciumspiegel steigt ²². Der Bowditch Effekt ist am insuffizienten Herzen nicht vorhanden, d.h. eine Herzfrequenzsteigerung führt nicht zu einer Zunahme der Kontraktilität. Bei Untersuchungen des Myokards von herzinsuffizienten Herzen wurden Veränderungen der Calcium-Homöostase nachgewiesen. Die Calcium-ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums zeigte eine verminderte Expression und Aktivität, wohingegen der sarkomemmale Natrium-Calcium-Austauscher vermehrt exprimiert wurde und vermehrt aktiv war. Es resultiert eine verminderte Calcium-Aufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum und somit eine verminderte Kontraktilität. Darüber hinaus führt eine höhere Herzfrequenz zu einer kürzeren Diastole, was eine Minderung der Koronardurchblutung, folglich eine relative Koronarinsuffizienz zur Folge hat ²³.

Da es durch langfristig hohe Katecholamin-Spiegel zu einer Herabregulation der β -Rezeptoren am Herzen kommt, folgt eine Abnahme der Inotropie bei persistierender Steigerung des Arteriolentonus, was einer Nachlast-Erhöhung entspricht. Daraus resultiert eine Abnahme des Schlagvolumens ^{22,24}.

Ein weiterer Effekt der erhöhten sympathischen Aktivität ist die Zunahme des venösen Tonus. Dies führt zu einer Erhöhung der Vorlast und am gesunden Herzen über den Frank-Starling-Mechanismus zu einer gesteigerten Sensitivität der kontraktilen Elemente gegenüber Calcium und damit zu einer Steigerung der Inotropie. Bei herzinsuffizienten Patient:innen funktioniert dieser physiologische Mechanismus ebenfalls nicht mehr regelrecht ^{16,25}. Bei Experimenten

mit Hunden, die an einer durch koronare Mikroembolisation induzierten Herzinsuffizienz litten, konnte nachgewiesen werden, dass bei fortgeschrittener Erkrankung das Herz nicht mehr in der Lage ist, auf eine erhöhte Vorlast mit dem Auswurf eines erhöhten Schlagvolumens zu reagieren. Das Schlagvolumen kann sogar bei erhöhter Vorlast abnehmen. Es wurde nachgewiesen, dass bei akutem Volumenüberschuss der linksventrikuläre enddiastolische Druck signifikant stärker ansteigt als in der Kontrollkohorte, wobei der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser signifikant weniger zunimmt als im gesunden Herz. Der erhöhte linksventrikuläre enddiastolische Druck führt zu einer signifikant geringeren Steigerung der Herzarbeit im Vergleich zur gesunden Kontrollkohorte ²⁵.

Des Weiteren wird durch die sympathische Aktivität und bei Messung eines verminderten Blutdrucks durch die Barorezeptoren des renalen Vas afferens die Ausschüttung von Renin induziert, die zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führt. Renin fungiert als Protease und spaltet das von der Leber produzierte Angiotensinogen in Angiotensin I, welches wiederum vom Angiotensin-Converting-Enzym in der Lunge in das aktive Angiotensin II gespalten wird. Angiotensin II wirkt vasokonstriktorisch und führt somit zu einer Nachlasterhöhung. Darüber hinaus induziert es die Produktion von Aldosteron in der Nebennierenrinde. Aldosteron führt zu einer gesteigerten Natrium- und Wasser-Rückresorption in den renalen Tubuli ^{19,24,26}. Erhöhte Angiotensin II Spiegel induzieren auch die Produktion von Vasopressin. Vasopressin wird aus dem Hypophysenhinterlappen freigesetzt, führt zu einer Vasokonstriktion und einer Wasser-Rückresorption, sodass die Überwässerung weiter zunimmt und somit auch die Steigerung der Vorlast ^{16,24,26}.

Aufgrund einer erhöhten Vorlast wird bei Dehnung des Vorhofs atriales natriuretisches Peptid und bei Dehnung des Ventrikels B-Typ natriuretisches Peptid aus den Myozyten freigesetzt. Sie wirken über eine Aktivierung von cGMP natriuretisch-diuretisch, sympathikolytisch, vasodilatierend, hemmen die Ausschüttung von Renin und Aldosteron und wirken positiv lusitrop ^{16,24,27}. Bei fortschreitender Erkrankung werden die positiven Effekte der natriuretischen Peptide allerdings durch die negativen Auswirkungen des erhöhten Sympathikotonus und des aktivierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) überlagert ²⁶. Das probenstabilere NT-proBNP, ein Spaltprodukt des inaktiven proBNP, wird zu diagnostischen Zwecken und zur Verlaufskontrolle eingesetzt. Wichtig ist aber die Abhängigkeit der Messwerte vor allem von Alter und Geschlecht zu beachten, wobei bei höherem Alter und weiblichem Geschlecht höhere Messwerte zu erwarten sind ²⁸.

Neben der neuroendokrinen Aktivierung ist ein weiterer Anpassungsmechanismus des Körpers, der im Krankheitsverlauf zu einer fortschreitenden Dekompensation führt, das kardiale Remodeling. Dazu zählen die kardiale Hypertrophie, um eine Zunahme der Inotropie zu gewährleisten, und eine Dilatation. Ab einem kritischen Herzgewicht von > 500g kommt es zur relativen Koronarinsuffizienz aufgrund einer zunehmenden Dicke des zu versorgenden

Herzmuskels und einer Kompression der Koronarien sowie zu einer dehnungsinduzierten Apoptose von Kardiomyozyten. Zusätzlich mindert eine zunehmende Fibrosierung des Myokards die Kontraktilität, die u.a. durch die Aktivierung von RAAS induziert wird ^{16,24}.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die sympathische Aktivität und die neuroendokrine Aktivierung einen herausragenden Einfluss auf Entstehung und Prognose der Herzinsuffizienz haben.

2.4. Leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz

2.4.1. Nicht-medikamentöse Therapie

Körperliches Training

Der Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit ist ein entscheidender Indikator für das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz. Bis vor etwa 30 Jahren wurde davon ausgegangen, dass der Verzicht auf körperliche Betätigung die Progression der Herzinsuffizienz aufhalten und die Schwere der Symptomatik reduzieren könnte ²⁹. Einige kleinere Studien wiesen jedoch auf die Verbesserung der Leistungsfähigkeit, die Reduzierung der Symptome sowie die Erhöhung der Lebensqualität bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz, die regelmäßiges körperliches Training durchführten, hin ^{29,30}. Ein Review von bestehenden randomisiert kontrollierten Studien zu diesem Aspekt der Herzinsuffizienztherapie ergab, dass die Dauer der Belastungsfähigkeit und die maximale Sauerstoffaufnahme durch körperliches Training signifikant zunahm. Zusätzlich wurde eine Reduzierung der Atemnot beobachtet. Der Sympathikotonus nahm, bei gleichzeitigem Anstieg der vagalen Aktivität, ab. Die Korrelation zwischen Umfang und Häufigkeit der Trainingseinheiten und der Verbesserung der Belastungsfähigkeit war positiv ³¹.

In der HF-ACTION Studie, der ersten großen randomisierten kontrollierten Studie, die sich mit dieser Thematik befasste, wurden 2331 Patient:innen eingeschlossen. Davon waren 1159 in der Trainingsgruppe. Hier zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe, die lediglich die evidenzbasierte Basistherapie erhielt, eine signifikante Verbesserung des von den Patient:innen mittels eines Fragebogens selbst erfassten Gesundheitsstatus. Darüber hinaus konnte eine numerische, jedoch nicht signifikante, Verminderung der kardiovaskulären Mortalität und der Hospitalisation aufgrund der Herzinsuffizienz beobachtet werden. Da darüber hinaus auch gezeigt werden konnte, dass für Patient:innen mit HFrEF moderates körperliches Training sicher ist, wurde eine Empfehlung zusätzlich zur evidenzbasierten medikamentösen und interventionellen Therapie ausgesprochen ^{32,33}. Dies findet auch in den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Beachtung ^{1,34}.

Nach Prüfung von Kontraindikationen soll die erste Trainingseinheit unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt werden. Abhängig von den Ergebnissen der Spiroergometrie, vor allem der maximalen Sauerstoffaufnahme, und der 6-Minuten Gehstrecke (6-minute hall walk distance, 6MHW), soll ein individuelles Trainingsprogramm geplant werden. Hierbei ist wichtig, dass mit niedriger Intensität begonnen wird und eine langsame Steigerung erfolgt ^{29,34}.

Rauchen und Alkoholkonsum

Sowohl von der ESC als auch in der NVL wird die Aufgabe des Rauchens für Patient:innen mit HFrEF empfohlen ^{1,34}, da der Verzicht des Konsums von Tabak mit einer Reduzierung von Mortalität und Morbidität einhergeht, die vergleichbar mit dem Effekt der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz ist ³⁵.

Im Falle einer äthyltoxischen Kardiomyopathie sollte strikt auf den Konsum von Alkohol verzichtet werden. Allen anderen Patient:innen wird geraten, Alkohol nur in geringen Maßen zu konsumieren. Hier gelten die Vorgaben, die auch für die Allgemeinbevölkerung gelten: Männer sollten nicht mehr als 20ml reinen Alkohol am Tag und Frauen nicht mehr als 10ml konsumieren ¹.

Gewicht

Auch wenn Übergewicht einen starken Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz darstellt, wurde in einigen Studien beobachtet, dass Adipositas, wenn die Diagnose Herzinsuffizienz gestellt wurde, mit einer geringeren Mortalität assoziiert ist (sogenanntes Adipositas-Paradoxon) ^{1,36,37}. Eine regelhafte diätetische Gewichtsabnahme wird daher von den Leitlinien bis zu einem BMI < 35 kg/m² kritisch gesehen. Bei Patient:innen mit einem BMI > 35 kg/m² soll laut NVL eine moderate Gewichtsreduktion angeraten werden, da das Risiko und die Belastung, die mit einer Adipositas einhergehen, den potenziellen Nutzen übersteigen ¹. Die MECKI Score Research Group untersuchte bei 4623 HFrEF Patient:innen, ob tatsächlich ein Kausalzusammenhang zwischen Adipositas und verminderter Mortalität besteht. Durch multivariante Analyse und mit Hilfe eines Matching-Verfahrens von Alter, Geschlecht, LVEF und maximaler Sauerstoffaufnahme zeigte sich, dass nicht der BMI, sondern die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit der entscheidende Einflussfaktor ist. Das Adipositas-Paradoxon ist hiernach durch ein Selektions-Bias entstanden ³⁸. Unstrittig ist jedoch, dass ein unbeabsichtigter Gewichtsverlust und Untergewicht, im Sinne einer kardialen Kachexie, die Prognose von Patient:innen mit Herzinsuffizienz verschlechtern und das Risiko für eine Hospitalisation erhöhen ³⁹.

Flüssigkeits- und Salzrestriktion

Patient:innen mit HFrEF können durch den Volumenrückstau vor dem rechten bzw. linken Atrium sowie durch die verminderte Durchblutung und damit verminderte Funktionsfähigkeit der Niere bei abnehmender Herzfunktion periphere bzw. Lungenödeme entwickeln. Unter der Annahme, dass bei übermäßiger Flüssigkeitsaufnahme und zusätzlichem Verzehr von osmotisch wirksamem Kochsalz ein erhöhtes Risiko für die Entstehung dieser Ödeme besteht, wurde lange Zeit eine generelle Flüssigkeit- und Salzrestriktion bei fortgeschrittener HFrEF empfohlen. Die ESC empfiehlt weiterhin eine Salzaufnahme > 6 g pro Tag zu vermeiden. In der NVL wird jedoch aufgrund von fehlender Evidenz des Nutzens einer solchen Restriktion und einer zusätzlichen Belastung der Patient:innen, z.B. Einbuße von Lebensqualität durch Geschmacksreduktion von Speisen, von einer solchen Empfehlung abgesehen ^{1,34}.

Die Empfehlung bezüglich der Flüssigkeitsaufnahme richtet sich nach dem klinischen Status der Patient:innen (Ödeme, Dehydratation, Gewichtsverlauf, Dyspnoe). Es werden tägliche Gewichtsmessungen empfohlen. Bei sichtbarer Überwässerung oder ab einer Gewichtszunahme > 1 kg/ Nacht, > 2 kg/ 3 Tagen oder > 2,5 kg/ 1 Woche soll ein Arzt konsultiert werden ³⁴. Darüber hinaus ist der Patient darüber aufzuklären, dass die empfohlene Flüssigkeitsaufnahme an individuelle Gegebenheiten angepasst werden muss, wie beispielsweise Hitze, Erbrechen oder Diarrhoe ¹.

2.4.2. Medikamentöse Therapie

Angiotensin-Converting-Enzym Hemmer

Die Therapie der Herzinsuffizienz mit einem ACE-Hemmer wird sowohl allen symptomatischen Patient:innen empfohlen als auch allen asymptomatischen Patient:innen mit linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF < 40 %), wenn keine Kontraindikationen oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen bestehen. Es soll eine Titration bis zur maximal tolerierten Dosis erfolgen, um eine effektive Inhibition des RAAS zu erzielen ⁴⁰. Bei Salz- und/oder Volumenmangel bzw. einer Vormedikation mit Diuretika sollte zu Beginn eine niedrige Dosis gewählt werden ^{34,40}.

In mehreren randomisierten kontrollierten doppel-verblindeten Studien konnte eine Mortalitäts- und Morbiditätsreduktion bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz oder asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion unter ACE-Hemmern nachgewiesen werden ^{41–43}. Darüber hinaus konnte auch eine Risikoreduktion für Hospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz beobachtet werden ³⁴. Swedberg et al. wiesen nach, dass die Mortalitätsreduktion bei dem Patient:innenkollektiv mit einer hohen neuroendokrinen Aktivierung zu Beginn der Therapie, d.h. hohen Noradrenalin- und Adrenalinspiegeln, am größten war ⁴⁴.

ACE-Hemmer haben langfristig einen nephroprotektiven Effekt, auch wenn ein kurzzeitiger Anstieg des Serum Kreatinins zu Beginn der Therapie auftreten kann ⁴⁵.

Eine Meta-Analyse von Shekelle et al. untersuchte die geschlechtsabhängige Wirkung von ACE-Hemmern. Frauen mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz profitieren danach weniger von der Therapie. Es zeigt sich eine geringere Mortalitätsreduktion als bei Männern. Frauen mit einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion könnten nach diesen Daten möglicherweise nicht von einer Therapie mit ACE-Hemmern profitieren ⁴⁶. Die Leitlinienempfehlung der NVL und der ESC gelten aber äquivalent für beide Geschlechter ^{34,40}.

Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor

Die neue Substanzklasse der ARNIs ist eine Kombination aus Valsartan und Sacubitril. Sacubitril fungiert als Nepriylisin-Inhibitor, der den Abbau von natriuretischen Peptiden, wie ANP und BNP, Bradykinin und weiteren Peptiden hemmt und somit deren Konzentration erhöht. Es resultiert eine gesteigerte Diurese, Natriurese sowie myokardiale Relaxation und das kardiale Remodeling wird gehemmt. Zusätzlich hemmen ANP und BNP Renin und Aldosteron ¹.

In der Zulassungsstudie PARADIGM-HF (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01035255) konnte eine Überlegenheit von ARNIs gegenüber ACE-Hemmern hinsichtlich der Reduzierung der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität und der Hospitalisierung aufgrund von progressiver Herzinsuffizienzsymptomatik bei Patient:innen mit HFrEF gezeigt werden. Zwar traten weniger renale Funktionsstörungen, Hyperkaliämien und Husten unter ARNIs als unter ACE-Hemmern auf, dafür wurde vermehrt das Auftreten von Hypotension und Angioödem beobachtet ⁴⁷. Zu den Langzeitauswirkungen von ARNIs liegen noch keine ausreichenden Informationen vor. Es gibt Hinweise auf das Vorkommen von cerebralen Amyloidablagerungen, v.a. A β ₁₋₄₂, welches in der Entstehung der Alzheimer-Demenz eine Rolle spielt, unter ARNIs ^{1,34,47}. Langenickel et al. zeigten in einer Placebo-kontrollierten Studie mit 43 gesunden Probanden (Intervention n= 21, Placebo n= 22), dass unter 14-tägiger Einnahme von ARNIs keine relevante Akkumulation des potentiell Alzheimer induzierenden A β ₁₋₄₂ im Liquor zu beobachten war ⁴⁸. Da Patient:innen mit HFrEF jedoch häufig Komorbiditäten, wie beispielsweise Diabetes mellitus, aufweisen, könnte eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke bestehen. Somit kann eine erhöhte Neigung zu demenziellen Erkrankungen durch ARNIs nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Aufgrund der reduzierten Lebenserwartung von Patient:innen mit fortgeschrittener HFrEF und dem klaren prognostischen Vorteil der Therapie mit ARNIs ist dieser Aspekt jedoch klinisch weniger relevant ⁴⁹.

Sowohl die ESC als auch die NVL empfehlen einen Wechsel von ACE-Hemmern auf ARNIs bei ambulanten Patient:innen mit persistierender Symptomatik unter ausreichend dosierter Therapie mit ACE-Hemmern, Beta-Blockern und Aldosteronantagonisten bei HFrEF. Eine Pause von mindestens 36 Stunden zwischen dem Absetzen des ACE-Hemmers und dem

Beginn der ARNI Therapie muss zur Reduktion des Risikos eines Angioödems eingehalten werden ^{34,40}. Sowohl die Kombination von ACE-Hemmern und ARNIs, als auch die Gabe von ARNIs, wenn unter ACE-Hemmern/AT1-Blockern ein Angioödem aufgetreten ist, sind kontraindiziert ^{34,47}.

Bei stationären Patient:innen mit HFrEF, welche bisher keine Medikation mit ACE-Hemmern erhalten haben, sollte der Beginn einer Therapie mit ARNIs statt mit ACE-Hemmern in Erwägung gezogen werden ⁴⁰.

Angiotensin- II -Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten

Eine Therapie mit Angiotensin- II -Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (AT₁-Antagonisten; Sartane) soll bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz oder asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion nur erfolgen, wenn ACE-Hemmer oder ARNIs nicht toleriert werden. Von einer additiven Gabe von ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten ist abzusehen ^{34,40}. Zwar konnten für AT₁-Antagonisten als Monotherapie eine Mortalitäts- und Morbiditätsreduktion sowie eine Verbesserung der Symptomatik und Verminderung der Hospitalisierung nachgewiesen werden ^{50–52}, aber in Kombination mit ACE-Hemmern wurden nachteilige Auswirkungen beobachtet ⁵².

Beta-Blocker

Eine Kombination von Beta-Blockern und ACE-Hemmern wird bei Diagnosestellung einer systolischen Herzinsuffizienz empfohlen, wenn keine Kontraindikationen bestehen. Die Gabe dieser beiden Medikamentenklassen kann simultan begonnen werden, da unterschiedliche pathophysiologische Ansatzpunkte bestehen ^{34,40}. Beta-Blocker erzielen eine Linderung der Symptomatik und eine gesteigerte Lebenserwartung durch Reduktion der Herzfrequenz und Inhibition des Sympathikus ²³. Es soll eine langsame frequenz- und symptomorientierte Titration erfolgen ³⁴. Nicht alle Beta-Blocker sind äquivalent einsetzbar. Für Bisoprolol, Carvedilol und Metoprolol konnte in randomisierten kontrollierten Studien eine Mortalitäts- und Morbiditätsreduktion nachgewiesen werden ^{53–56}. Diese Effekte sind assoziiert mit einer Steigerung der LVEF und einer teilweisen Wiederherstellung der physiologischen myokardialen Struktur ⁵⁶. Andere β -Blocker, wie Bucindolol, konnten keine Mortalitätsreduktion zeigen und sind daher nicht im klinischen Einsatz ⁵⁷.

SGLT-2-Inhibitoren

Die SGLT-2-Inhibitoren (Sodium-glucose-linked-transporter-2-Inhibitoren) Dapagliflozin und Empagliflozin werden in den aktuellen Leitlinien zusätzlich zur Standardmedikation mit einem ACE-Hemmer oder ARNI, einem β -Blocker und einem Aldosteronantagonisten als Erstlinientherapie empfohlen ⁴⁰. Gliflozine wurden primär in der Therapie des Diabetes mellitus

Typ II eingesetzt und wirken über eine Hemmung des Natrium-Glukose-Cotransporters-2 im proximalen Nierentubulus. Hieraus resultiert eine vermehrte Glukoseausscheidung ⁵⁸.

Die DAPA-HF-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03036124) zeigte bei Patient:innen mit einer NYHA-Klasse II bis IV und LVEF ≤ 40 % unter leitliniengerechter medikamentöser Therapie eine signifikante Verminderung des Risikos für Hospitalisation und kardiovaskuläre Todesfälle unter Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren im Vergleich mit Placebo. Die Risikoreduktion zeigte sich unabhängig von einer vorhandenen Diabeteserkrankung ⁵⁹.

Aufgrund ihrer diuretischen Eigenschaften kann eine Therapie mit Diuretika eventuell durch den Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren reduziert werden ⁶⁰.

Aldosteronantagonisten

Eine Therapie mit den Aldosteronantagonisten Spironolacton oder Eplerenon wird allen Patient:innen mit HFrEF zusätzlich zu ACE-Hemmern und Beta-Blockern empfohlen ^{34,40}. Mehrere randomisierte kontrollierte Studien wiesen unter Aldosteronantagonisten eine signifikante Verminderung der Mortalität, Morbidität und der Hospitalisierung aufgrund von progressiver Herzinsuffizienz nach. Die Resultate in verschiedenen Subgruppen waren gleichwertig ^{61,62}.

Da Aldosteronantagonisten kaliumsparende Medikamente sind, ist eine Kontrolle der renalen Funktion und der Serum Kaliumspiegel essenziell, um Nebenwirkungen zu vermeiden bzw. früh zu erkennen. Zu Beginn sollten die Kontrollen engermaschiger, bei etablierter Therapie mindestens alle vier Monate erfolgen. Eine besondere Vorsicht ist bei Dehydratation und/oder Diarrhö geboten ^{34,40}. Tritt unter Spironolacton eine Gynäkomastie auf, kann eine Umstellung auf Eplerenon erfolgen ³⁴.

Diuretika

Es herrscht Einigkeit, dass Diuretika zusätzlich zur Standardmedikation im Rahmen der Symptomkontrolle der HFrEF sinnvoll sind. Dabei ist die Dosierung abhängig von der klinischen Symptomatik, dem täglich zu erhebenden Gewicht der Patient:innen und der renalen Funktion. Ziel sollte immer sein, mit der niedrigsten möglichen Dosierung eine Euvolämie herzustellen ^{34,40}. Zu beachten ist, dass Diuretika immer in Verbindung mit der Standardmedikation, insbesondere ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten, gegeben werden sollten, da Diuretika das RAAS aktivieren ⁶³. Bei resistenten Ödemen ist eine kurzzeitige sequenzielle Nephronblockade, eine Kombination aus Schleifen- und Thiaziddiuretika, möglich, da diese Wirkstoffklassen synergistisch wirken. Die Gefahr von schwerwiegenden Elektrolytverschiebungen ist allerdings erhöht ^{34,40}.

Randomisierte kontrollierte Studien zum Einfluss von Diuretika auf Mortalität und Morbidität bei HFrEF liegen nicht vor. Eine Meta-Analyse gab jedoch Hinweise auf eine Reduktion der

Mortalität im Vergleich zu Placebo und eine erhöhte Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Standardtherapie ⁶⁴.

If-Kanal-Hemmer

Die Therapie mit Ivabradin führt über eine Inhibition des If-Kanals im Sinusknoten zu einer Verminderung der Herzfrequenz ⁴⁰. Die SHIFT-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02441218), eine randomisierte kontrollierte Studie, wies eine Reduktion der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisation und Mortalität unter Ivabradin im Vergleich zur Placebogruppe nach. Jedoch wurden auch vermehrt Bradykardien und visuelle Einschränkungen unter Ivabradin beobachtet. Einschlusskriterien waren eine etablierte Therapie mit ACE-Hemmern/AT₁-Blockern, Aldosteronantagonisten und Beta-Blockern, eine LVEF < 35 %, eine Herzfrequenz > 70/min und ein Sinusrhythmus ⁶⁵. Das Ausmaß der Herzfrequenzreduktion bestimmt maßgeblich die Effektivität der Therapie ⁶⁶. Eine retrospektive Subgruppenanalyse zeigte, dass vor allem Patient:innen mit einer Ruheherzfrequenz >75/min von der Therapie mit Ivabradin profitieren ⁶⁷. Ivabradin soll zusätzlich zur Standardtherapie mit ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten bei symptomatischer HFrEF gegeben werden, wenn die LVEF < 35 % ist, ein Sinusrhythmus besteht und die Ruheherzfrequenz unter maximaler oder maximal tolerierter Beta-Blocker Therapie bzw. bei Beta-Blocker Unverträglichkeit > 75/min, bzw. nach den Empfehlungen der ESC > 70/min, beträgt. Messungen der Herzfrequenz und der klinische Ausschluss von Vorhofflimmern sollen regelmäßig erfolgen ^{34,40}.

Herzglykoside

Bei persistierend symptomatischen Patient:innen mit HFrEF unter leitliniengerechter Therapie und Sinusrhythmus, kann die Gabe von Digitalisglykosiden erwogen werden, um das Risiko einer Hospitalisierung zu mindern und den klinischen Status zu verbessern ^{34,40}.

In einer Placebo-kontrollierten Studie konnte unter Digoxin eine Verminderung des Risikos der Hospitalisierung infolge der Progression der Herzinsuffizienz und der Gesamthospitalisierung festgestellt werden. Jedoch konnte kein Überlebensvorteil beobachtet werden ⁶⁸. Eine post-hoc Analyse dieser Studie zeigte, dass Frauen mit HFrEF weniger von einer Behandlung mit Digitalis profitieren und das Mortalitätsrisiko sogar steigt. Daher sollte bei Frauen die Indikationsstellung zurückhaltend erfolgen ^{40,69}.

In den letzten Jahren kamen aufgrund einer neuen Studie, die Hinweise auf potenziell negative Auswirkungen von Digitalis auf die Mortalität und das Risiko der Hospitalisation, vor allem bei Patient:innen mit HFrEF und Vorhofflimmern, lieferte, Zweifel am Einsatz von Digitalisglykosiden auf ⁷⁰. Eine weitere darauf folgende Meta-Analyse konnte jedoch die Bedenken bezüglich der Erhöhung der Mortalität widerlegen und die Effektivität hinsichtlich

einer Reduktion der Hospitalisierung bestätigen ⁷¹. Daher werden Digitalisglykoside weiterhin auch bei Patient:innen mit HFrEF und tachykardem Vorhofflimmern zur Frequenzkontrolle empfohlen, wenn keine andere medikamentöse Möglichkeit zur Frequenzoptimierung besteht ^{34,40}.

Aufgrund der kontroversen Datenlage sollten Digitalisglykoside nur als Reservemittel eingesetzt werden und aufgrund der geringen therapeutischen Breite die Wirkstoffkonzentration im Plasma bestimmt werden. Im Falle einer Niereninsuffizienz sollte statt Digoxin auf Digitoxin zurückgegriffen werden, da es nicht renal eliminiert wird ^{34,40}.

2.4.3. Interventionelle Therapie

Implantierbarer Cardioverter Defibrillator

Der plötzliche Herztod stellt eine der häufigsten Todesursachen bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz dar ³⁴. In einer Studie zur Primärprävention von plötzlichem Herztod mit Hilfe eines implantierbaren Cardioverter Defibrillators (ICD), die nur Hochrisiko-Patient:innen mit einer ischämischen Herzkrankheit einschloss, konnte eine absolute Risikoreduktion der Gesamtmortalität von 19 % nach drei Jahren beobachtet werden. In der MADIT2 Studie, deren Einschlusskriterium eine LVEF < 30 % war, konnte hingegen nur eine absolute Risikoreduktion der Gesamtmortalität von 9 % nach drei Jahren beobachtet werden ⁷². Die für die Empfehlungen der Leitlinien für HFrEF entscheidendste Studie stellt die SCD-HeFT Studie dar, die Patient:innen mit chronischer HFrEF mit einer NYHA (New York Heart Association)-Klasse II bis III und LVEF < 35 % und sowohl ischämischer als auch dilatativer Herzkrankheit eingeschlossen hat. Hier konnte eine relative Risikoreduktion der Gesamtmortalität von 23 % im Vergleich zu Placebo und eine absolute Risikoreduktion von 7,2 % nach fünf Jahren beobachtet werden ⁷³. Daher soll Patient:innen mit HFrEF mit einer LVEF < 35 %, NYHA-Klasse II bis III trotz etablierter leitliniengerechter medikamentöser Therapie und einer erwarteten Lebenserwartung von mehr als einem Jahr und einem insgesamt guten klinischen Status eine ICD Therapie zur primären Prävention des plötzlichen Herztodes empfohlen werden ^{34,40}. Die Lebenserwartung von mindestens einem Jahr spielt eine entscheidende Rolle, da erst nach einem Jahr die Überlebenskurven im Vergleich zu Placebo divergieren ^{34,73}. Die Indikationsstellung sollte erst erfolgen, wenn nach mindestens drei Monaten leitliniengerechter medikamentöser Therapie noch eine LVEF < 35 % besteht ⁴⁰. Ergänzend wurde festgestellt, dass Patient:innen mit einer ischämischen Herzkrankheit deutlicher von einer ICD Therapie profitieren, als Patient:innen mit einer dilatativen Kardiomyopathie ^{40,74}. Patient:innen mit HFrEF und überlebtem plötzlichem Herztod oder hämodynamisch wirksamen ventrikulären Tachykardien wird ebenfalls eine ICD Therapie zur sekundären Prophylaxe empfohlen, falls die erwartete Lebenserwartung über einem Jahr liegt ^{34,40}. Mehrere

randomisierte kontrollierte Studien untersuchten die Auswirkungen der ICD Therapie als Sekundärprävention auf die Mortalität von Patient:innen mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu einer antiarrhythmischen Therapie. Die CIDS-Studie konnte eine relative Risikoreduktion der Gesamtmortalität von 13,7 % nach drei Jahren, die CASH-Studie eine relative Risikoreduktion von 19,7 % nach drei Jahren feststellen. Eine Subgruppen Meta-Analyse der vorhandenen randomisiert kontrollierten Studien wies nach, dass Patient:innen mit LVEF < 35 % stärker von einer ICD Implantation profitieren (absolute Risikoreduktion 11,4 %), wohingegen Patient:innen mit einer LVEF > 35 % weniger profitieren (absolute Risikoreduktion 2,2 %) ⁷². Dies findet auch in den Leitlinien Beachtung ^{34,40}.

Patient:innen mit Herzinsuffizienz und einer hohen Symptomlast (NYHA IV) trotz optimaler medikamentöser Therapie soll nur eine ICD Implantation empfohlen werden, wenn eine CRT, ein mechanisches Kreislaufunterstützungssystem oder eine Herztransplantation geplant sind ^{34,40}.

Wichtig ist den Patient:innen durch eine ausreichende Aufklärung eine informierte Entscheidung zu ermöglichen. Die Lebensqualität der Patient:innen soll in die Entscheidung mit einfließen. Darüber hinaus soll eine regelmäßige Reevaluation der Indikation erfolgen, um unnötige Schockabgaben in der finalen Phase zu vermeiden ^{34,40}.

Bei der Entscheidungsfindung sollte auch immer Bedacht werden, dass die ICD-Implantation einen invasiven Eingriff darstellt und mit dem Risiko von Komplikationen verbunden ist. Laut dem deutschem Herzbericht lag die Komplikationsrate 2015 bei 1,7 % ⁷⁵.

Kardiale Resynchronisationstherapie

Bei einem Drittel aller Patient:innen mit HFrEF kann eine ventrikuläre Dyssynchronie nachgewiesen werden, die einen negativen Einfluss auf die Pumpleistung des Herzens hat ³⁴. Im EKG bildet sich die Dyssynchronie als verlängerter QRS-Komplex, vor allem beim Linksschenkelblock, ab. Die Länge des QRS-Komplexes bei Patient:innen mit HFrEF ist assoziiert mit einer schlechteren Prognose, vor allem bei Patient:innen mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie ⁷⁶. Im Rahmen einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) kommt es durch biventrikuläre Stimulation zur Resynchronisation der Herzaktion ⁷⁷. In der MUSTIC-Studie konnte eine signifikante Verbesserung der Leistungsfähigkeit, der Lebensqualität und der Symptomatik unter CRT festgestellt werden ⁷⁸. Die COMPANION Studie konnte diese Ergebnisse bestätigen und wies darüber hinaus eine Reduktion des kombinierten Endpunktes Tod und Hospitalisierung durch Herzinsuffizienz von 34 % durch eine CRT im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie nach. Bei der Kombination von CRT und ICD (CRT-D) konnte sogar eine Reduktion um 40 % erreicht werden ⁷⁷. Der höchste Nutzen einer CRT bei Patient:innen mit HFrEF besteht bei einem breiten QRS Komplex, einem Linksschenkelblock, bei Frauen und bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie ^{1,34}. Eine Meta-Analyse mit dem Ziel

Variablen herauszufiltern, die das Ansprechen auf eine CRT beeinflussen, zeigte, dass die QRS Länge der stärkste Marker für die Effektivität einer CRT bzgl. Morbidität und Mortalität bei Patient:innen mit HFrEF ist ⁷⁹.

Die Leitlinie empfiehlt eine CRT bei Patient:innen mit HFrEF, Sinusrhythmus, LVEF < 35 % und persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter medikamentöser Therapie, die einen Linksschenkelblock mit einem QRS-Komplex > 150 ms aufweisen sowie bei allen Patient:innen mit HFrEF und einem schrittmacherpflichtigen AV-Block ⁴⁰. In Erwägung gezogen werden kann eine CRT bei Patient:innen mit HFrEF, Sinusrhythmus, LVEF < 35 %, einem QRS-Komplex > 150 ms ohne Linksschenkelblock oder einem QRS -Komplex zwischen 130 – 149 ms mit Linksschenkelblock unter leitliniengerechter medikamentöser Therapie zur Symptomverbesserung und zur Senkung der Mortalität ⁴⁰. Bei einer QRS Länge < 130 ms soll keine CRT erfolgen, da keine Reduktion der Mortalität oder Hospitalisation durch CRT nachgewiesen werden konnte und sich sogar Hinweise auf eine Mortalitätssteigerung ergaben ⁸⁰.

Bei der Indikationsstellung zur CRT sollte immer die erhöhte Rate an perioperativen Komplikationen bedacht werden. Die Analyse von Daten aus dem deutschen DEVICE-Register ergab eine perioperative Komplikationsrate von 7 % bei Patient:innen ≥ 75 Jahren und von 5,9 % bei Patient:innen < 75 Jahren ⁸¹. Darüber hinaus sind als Nachteil die kürzere Laufzeit der Aggregate und die höheren Kosten gegenüber einem konventionellen Schrittmacher zu nennen ³⁴.

2.5. Barorezeptorreflex

Der Barorezeptorreflex oder Baroreflex ist ein Rückkopplungsmechanismus zur Aufrechterhaltung des kardiovaskulären Gleichgewichts ⁸². Barorezeptoren sind dehnungssensible Mechanorezeptoren, die Änderungen der Wandspannung wahrnehmen. Abhängig vom arteriellen Blutdruck erfolgt eine Steigerung oder eine Reduktion dieser Aktivität ⁸³. Diese Barorezeptoren befinden sich sowohl im Bereich des Aortenbogens als auch im Karotissinus nahe der Karotisbifurkation ^{82–84} (siehe Abbildung 1). In einer Studie wurde durch Induktion einer abrupten Hypotonie nachgewiesen, dass der Anteil von Aorten- und Karotis-Barorezeptoren zur Kontrolle der kardiovaskulären Homöostase praktisch gleichwertig ist ⁸⁵. Zusätzlich befinden sich dehnungssensible kardiopulmonale Rezeptoren im Herz und in pulmonalen Gefäßen ⁸³. Die afferenten Signale vom Karotissinus werden über den Nervus glossopharyngeus, die der außerhalb des Karotissinus befindlichen Rezeptoren über den Nervus vagus zum Ncl. tractus solitarii in der Medula oblongata geleitet ^{82–84}.

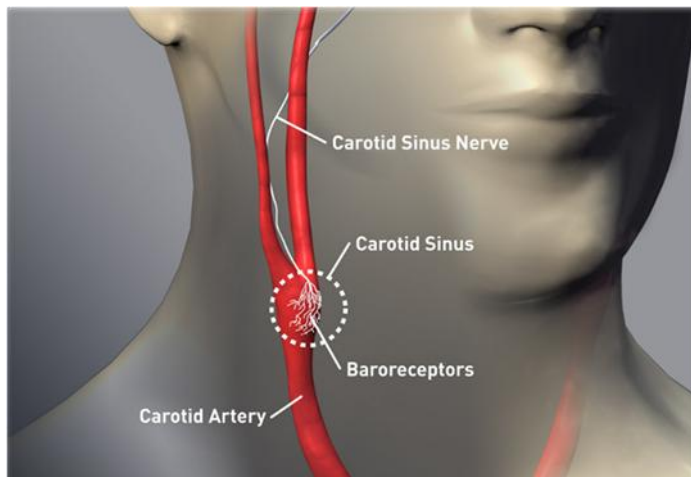


Abbildung 1: Anatomie der Barorezeptoren (Abbildung übernommen aus ⁸⁶⁾)

Von den im Bereich des Karotissinus nahe der Karotisbifurkation befindlichen Barorezeptoren, auch Pressorezeptoren genannt, ziehen viszeroafferente Fasern des Nervus glossopharyngeus als Ramus sinus carotici zur Pars inferior des Nucleus tractus solitarii in der Medulla oblongata ⁸⁷.

Der Baroreflex ist ein sympathoinhibitorischer Reflex, der bei gesteigerter Aktivität zu einer Erhöhung der arteriellen und venösen Compliance, einer reduzierten peripheren Resistance sowie einer Minderung der sympathischen Wirkung am Herzen führt ⁸⁸. Dies wird vom Ncl. tractus solitarii aus über Interneurone der kaudalen ventrolateralen Medulla oblongata (VLM) vermittelt, die wiederum efferente sympathische Prämotoneurone in der rostralen VLM inhibieren und über das Thorakolumbalmark auf das Herz und die glatte Muskulatur der Widerstandsgefäße sowie darüber hinaus auch auf die Nieren wirken ⁸². Zusammenfassend entspricht also eine gesteigerte Aktivität der Barorezeptoren einer Abnahme des sympathischen kardiovaskulären Tonus.

Darüber hinaus wird die parasympathische Aktivität verstärkt. Vom Ncl. tractus solitarii ziehen parasympathische Neurone zum Ncl. ambiguus und innervieren von dort über den Nervus vagus das Herz. Dies hat eine Reduzierung der Herzfrequenz zur Folge ^{82,84}.

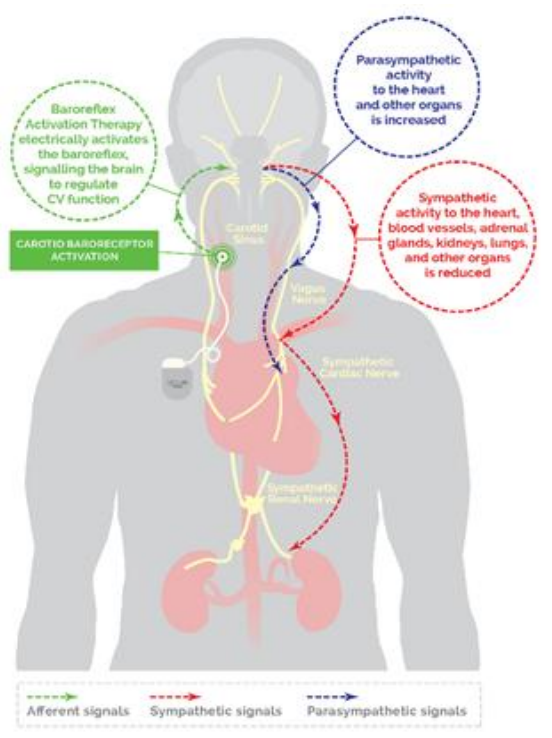


Abbildung 2: Mechanismus der BAT (Abbildung übernommen aus ⁸⁶⁾)

Durch elektrische Aktivierung der Barorezeptoren im Karotissinus, welche vom Impulsgenerator über die Stimulationselektrode der BAT induziert wird, werden afferente Signale an das Kreislaufzentrum in der VLM geleitet. Daraus folgen die Inhibition von sympathischen Efferenzen zu beispielweise Herz, Blutgefäßen, Nebennieren, Nieren und Lungen, sowie die Verstärkung parasympathischer efferenter Signale ^{82,86}.

Es wurde gezeigt, dass bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz eine reduzierte Baroreflexsensitivität besteht, wodurch eine autonome Dysfunktion durch einen Verlust der sympathoinhibitorischen Funktion resultiert ^{82,89,90}. Eine verminderte Baroreflexsensitivität geht mit einer schlechteren Prognose und einer erhöhten Mortalität einher ^{82,90}.

2.6. Konzept der Baroreflexaktivierungstherapie

Die Baroreflex-Aktivierungstherapie (BAT), eine neue Therapieoption für Patient:innen mit HFrEF, soll sich positiv auf die Symptomatik und das Outcome dieses Patient:innenkollektivs auswirken, indem sie die Dysbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus durch elektrische Stimulation der Barorezeptoren ausgleicht und so eine ideale physiologische autonome Adaptation schafft. Durch die zentrale Inhibition des Sympathikus wird der Teufelskreis, in dem Herzinsuffizienz-Patient:innen gefangen sind, einen Schritt früher, als es mit der bisherigen medikamentösen Therapie möglich ist, durchbrochen ^{17,88}.

In klinischen Studien wurde das Barostim-*neo*TM-System (CVRx, Minneapolis, MN, USA) zur Baroreflex-Aktivierungstherapie bei HFrEF eingesetzt. Es besteht aus einer

Karotissinuselektrode, welche mittels einer 40cm langen Sonde mit einem Impulsgenerator, der etwa die Größe eines Herzschrittmachers hat, verbunden wird ⁸⁸ (siehe Abbildung 3). Die Karotissinuselektrode hat einen Durchmesser von 2mm und besteht aus einer mit Iridiumoxid überzogenen Iridium-Platin-Legierung. Die Elektrode ist wiederum von einer im Durchmesser 6mm messenden Kunststoffscheibe umgeben, welche für die Fixation am Karotissinus verwendet wird ⁹¹.



Abbildung 3: Barostim-neo™-System (Abbildung übernommen aus ⁸⁶)

Barostim-*neo*™-System (CVRx, Minneapolis, MN, USA): Impulsgenerator (links) und Stimulationselektrode inkl. Sonde (rechts).

Die Implantation wird durch Gefäß- oder Herz-Thorax-Chirurgen in Vollnarkose durchgeführt. Die Operationszeit beträgt in der Regel ungefähr eine Stunde und wird unter antibiotischer Prophylaxe, z.B. mit Cephalosporinen, durchgeführt ^{91,92}.

Die Operation besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil erfolgt ein Mapping der Barorezeptorsensitivität an verschiedene Stellen im Bereich des Karotissinus, um den optimalen Ort der Implantation der Karotissinuselektrode zu bestimmen. Für das Mapping ist eine Narkose, die keine Inhalationsanästhetika beinhaltet, notwendig, um die Reaktionen der Barorezeptoraktivierung nicht abzuschwächen. Bis auf β -Blocker soll jede kardiovaskuläre Medikation vier bis sechs Stunden vor der Operation pausiert werden. β -Blocker sollen einige Tage präoperativ soweit wie möglich reduziert werden, sodass das intraoperative Mapping der Barorezeptorsensitivität nicht durch eine medikamentös induzierte Bradykardie gestört wird ⁹². Die Elektrode wird bevorzugt am rechten Karotissinus implantiert, da hier eine höhere Sensitivität der Barorezeptoren gegenüber der linken Seite gezeigt werden konnte ⁹³. Vor der Hautinzision wird mittels Ultraschall die Karotisbifurkation aufgesucht und anschließend eine 2 bis 3 cm lange Inzision über der Bifurkation durchgeführt. Um die Bifurkation darzustellen, müssen der Musculus sternocleidomastoideus und die Vena jugularis interna mobilisiert werden ⁹². Toorop et al. wiesen nach, dass sich die durchschnittlich höchste Barorezeptorsensitivität am medialen Teil der proximalen Arteria carotis interna befindet ⁹⁴. Trotzdem erfolgt ein individuelles Mapping, indem die Elektrode systematisch an verschiedenen Positionen des Karotissinus positioniert und die elektrische Stimulation aktiviert wird. Hierzu ist die enge Zusammenarbeit zwischen Chirurgen und Anästhesisten entscheidend, um Abweichungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz zu detektieren und

aus diesen Informationen auf die optimale Implantationsposition zu schließen. Eine Reduktion von Blutdruck und Herzfrequenz weist auf eine Steigerung des parasympathischen Tonus, bzw. auf eine Minderung des sympathischen Tonus, hin. Die stärkste Veränderung der Vitalparameter ist 30 bis 120 Sekunden nach Stimulation zu erwarten ⁹².

Ist mittels Mapping die optimale Implantationsposition lokalisiert, folgt der zweite Teil der Operation, die eigentliche Implantation. Die Kunststoffscheibe der Karotissinuselektrode wird mittels sechs Nähten mit der Adventitia der Gefäßwand verbunden (siehe Abbildung 4). Wichtig ist vor Beendigung der Operation die Impedanz und die Auswirkung der elektrischen Stimulation auf Blutdruck und Herzfrequenz erneut zu überprüfen ⁹².

Der Impulsgenerator wird, ähnlich wie ein Herzschrittmacher, in eine subkutane infraclaviculäre Tasche eingebracht und mittels zwei Nähten an der Faszie des Musculus pectoralis major gesichert. Anschließend wird der von der Elektrode ausgehende Draht subkutan getunnelt und mit dem Impulsgenerator verbunden ^{88,92}.

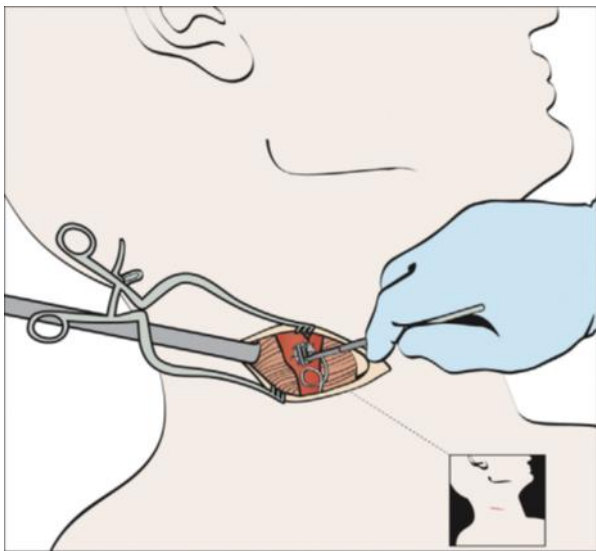


Abbildung 4: Implantation der Karotissinuselektrode (Abbildung übernommen aus ⁹²)

Es erfolgt eine Inzision auf Höhe der Karotisbifurkation. Der Musculus sternocleidomastoideus und die Vena jugularis interna werden mobilisiert. Nach erfolgtem Mapping der höchsten Barorezeptorsensitivität mittels Observation der hämodynamischen Auswirkungen auf elektrische Stimulation, wird die umgebende Kunststoffscheibe der Elektrode mittels sechs Nähten an der Adventitia befestigt ^{88,92}.

Die Aktivierung der BAT erfolgt zwei Wochen nach der Operation, um das Risiko für Wundheilungsstörungen zu mindern ⁹¹. Die Aktivierung sowie die anschließende Titration erfolgen telemetrisch ⁹⁵, wobei die Patient:innen nur wenige Meter vom Programmierungsgerät entfernt sein dürfen. Initial erfolgt die Programmierung meist mit 125 μ s Pulsweite, 6 mA Pulsamplitude und einer Frequenz von 80/s ⁹². Zusätzlich können Stimulationsintervalle statt einer kontinuierlichen Stimulation programmiert werden. Die Intensität der elektrischen

Stimulation wird über eine Reihe von Nachuntersuchungen über sechs Monate bis zur maximal tolerierbaren Dosis titriert ⁹¹. Der Hersteller CVRx empfiehlt eine Pulsweite von 170 µs sowie eine Pulsamplitude unter der Nebenwirkungsschwelle.

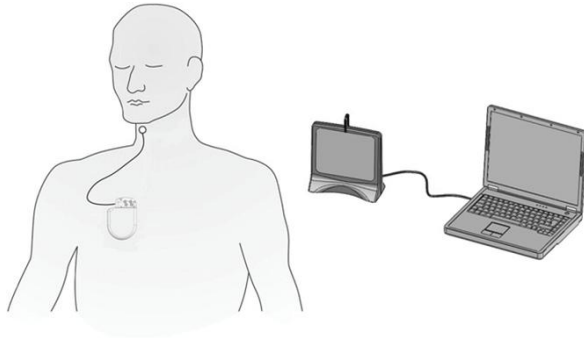


Abbildung 5: Telemetrische Programmierung der BAT (Abbildung übernommen aus ⁹⁵)

Über einen Computer sowie eine Programmierschnittstelle kann der Impulsgenerator nicht-invasiv eingestellt werden. Programmiert werden können Pulsweite, Pulsamplitude, Frequenz, sowie ggf. Stimulationsintervalle ^{91,95}.

2.7. Aktuelle Studienlage zur BAT

Die BAT stellt basierend auf der bisherigen Studienlage ein vielversprechendes innovatives Therapiekonzept dar, das die Leistungsfähigkeit von Patient:innen mit HFrEF erhöhen, die Symptomlast vermindern und somit die Hospitalisierungsraten und dadurch auch die volkswirtschaftliche Belastung reduzieren könnte.

Zucker et al. lieferten 2007 erste experimentelle Ergebnisse hinsichtlich der Effektivität von BAT bei Herzinsuffizienz in Tierversuchen. 15 männliche Hunde mit Tachykardie-induzierter Herzinsuffizienz wurden eingeschlossen, wobei acht mit BAT behandelt wurden. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Hunde mit BAT überlebten durchschnittlich $68,1 \pm 7,4$ Tage, während die sieben Hunde der Kontrollgruppe nur $37,3 \pm 3,2$ Tage überlebten ($p < 0,01$). Darüber hinaus konnte eine niedrigere NoradrenalinKonzentration in der Interventionsgruppe von $401,9 \pm 151,5$ pg/ml im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $1121,9 \pm 389,1$ pg/ml nachgewiesen werden ($p < 0,05$). Da die durchschnittliche Konzentration in den beiden Gruppen zu Beginn der Studie etwa gleich war, kann auf eine effektive Suppression der sympathischen Aktivität geschlossen werden ⁹⁶.

Darüber hinaus untersuchte eine weitere experimentelle Studie die Auswirkungen der BAT auf die linksventrikuläre Funktion und das linksventrikuläre Remodeling bei 14 Hunden mit Herzinsuffizienz induziert durch koronare Mikroembolisation. Die acht Hunde, bei denen eine

beidseitige BAT mit Hilfe des Rheos Systems (CVRx, Inc, Minneapolis, Minnesota, USA) durchgeführt wurde, zeigten einen Anstieg der LVEF um $4,0 \pm 2,4$ %, während sich die LVEF bei den sechs Hunden der Kontrollgruppe um $2,8 \pm 1,0$ % verringerte ($p= 0,002$). Das linksventrikuläre endsystolische Volumen sank in der Interventionskohorte um $2,5 \pm 2,7$ ml, wohingegen bei den Hunden der Kontrollkohorte eine Zunahme um $6,7 \pm 2,9$ ml festgestellt wurde ($p= 0,016$). Auch die signifikante Senkung der NoradrenalinKonzentration konnte in dieser Studie bestätigt werden. Darüber hinaus wurde eine mRNA-Genexpressionsanalyse durchgeführt. Hier konnte eine signifikant höhere Expression des kardialen β -adrenergen Rezeptors im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden, sowie eine signifikant niedrigere Expression des Rezeptors in der Kontrollgruppe im Vergleich zu Hunden ohne Herzinsuffizienz. Aufgrund der Ergebnisse wurde eine Assoziation zwischen normalisierter β -adrenerger Signaltransduktion und gebesserter linksventrikulärer Funktion aufgrund der BAT angenommen ⁸⁹.

In der ersten unizentrischen klinischen Studie von Gronda et al. wurde elf Patient:innen mit HFrEF ein Barostim-*neo*TM-System implantiert. Es konnten signifikante Verbesserungen der NYHA-Klasse, der LVEF, der 6MHW und der Lebensqualität beobachtet werden. Darüber hinaus konnte durch Messungen der Aktivität der sympathischen Nerven in Muskeln eine Suppression des Sympathikus nachgewiesen werden ⁹⁷.

Die Ergebnisse der ersten internationalen, prospektiven, randomisierten kontrollierten klinischen Studie, der HOPE4HF-Studie (ClinicalTrials.Gov Identifier: NCT01720160), die die Sicherheit und Effektivität des Barostim-*neo*TM-Systems (CVRx, Minneapolis, MN) bei Patient:innen mit HFrEF untersuchte, wurden 2015 veröffentlicht ⁸⁸. 146 Patient:innen mit einer LVEF ≤ 35 % und NYHA-Klasse III, die unter leitliniengerechter Therapie stabil eingestellt waren, wurden zwischen Mai 2012 und April 2014 an 45 Zentren eingeschlossen. 76 Patient:innen dieses Kollektivs wurden der Interventionsgruppe zugeteilt. Die MANCE-freie (major adverse neurological and cardiovascular events) Quote lag bei 97,2 %. Frei von Komplikationen bezüglich des Systems und der Intervention waren 85,9 %. 93 % der Patient:innen der Interventionsgruppe wurden schon vor Einschluss in die Studie mit einer CRT oder einem ICD behandelt. Es konnten keine technischen Interaktionen zwischen den vorliegenden Systemen und der BAT festgestellt werden. Bezüglich der Sicherheit der BAT konnte ein Anstieg des systolischen Blutdrucks in der Interventionskohorte und eine Verringerung in der Kontrollgruppe, mit einer signifikanten Differenz zwischen den beiden Gruppen ($8,5 \pm 3,8$ mmHg $p= 0,03$), festgestellt werden. Da HFrEF Patient:innen häufig eher zu hypotonen Blutdrücken tendieren, kann ein Anstieg des Blutdrucks in diesem Fall als positive Auswirkung der BAT gewertet werden ⁸⁸. Die Lebensqualität der Patient:innen mit

HFrEF wurde mit Hilfe des Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) objektiviert. Nach 6 Monaten konnte auf Basis dieser Daten ein signifikanter Unterschied der Lebensqualität zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden (Differenz zwischen den Gruppen $-19,5 \pm 4,2$, $p < 0,001$). Eine entscheidende Beobachtung in der oben genannten Studie war die im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikante Steigerung der ermittelten 6-Minuten-Gehstrecke, als wichtiger Effektivitätsparameter, bei der Verlaufsuntersuchung nach 6 Monaten. Hier wurde zwischen Patient:innen, die eine BAT erhielten, und dem Kontrollkollektiv eine signifikante Abweichung der 6MHW von $58,1 \pm 19,8$ m festgestellt ($p = 0,004$). Zusätzlich zeigten in der Interventionsgruppe 55 % eine Verbesserung der NYHA-Klasse, wohingegen in der Kontrollgruppe nur 24 % eine Verbesserung erreichten. Bei der Verlaufsuntersuchung fiel laborchemisch eine Senkung des NT-proBNP bei Patient:innen mit BAT (Median -69 pg/ml, Interquartilsabstand -504 bis 198 pg/ml) im Gegensatz zu einem Anstieg in dem Kontrollkollektiv (Median $129,5$ pg/ml, Interquartilsabstand -67 bis 619 pg/ml, $p = 0,02$) auf. Die Nierenfunktion, untersucht mittels Kreatinin-, eGFR- und Cystatin-C-Bestimmung, zeigte keine signifikante Veränderung. Echokardiographisch konnte lediglich ein nicht-signifikanter Trend hin zu einer verbesserten linksventrikulären Auswurfsleistung bei der Interventionskohorte beobachtet werden. Des Weiteren zeigte sich zwischen der Hospitalisationszeit während der letzten sechs Monate vor Etablierung der BAT und der sechs Monate unter der BAT eine signifikante Verringerung innerhalb der Interventionsgruppe ($0,63 \pm 1,5$ zu $0,14 \pm 0,5$ Tage, $p = 0,01$). Zwischen den beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied erfasst werden ⁸⁸.

Im Anschluss wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, um die Auswirkungen einer bestehenden CRT vor Studieneinschluss auf die Effektivität der BAT zu analysieren, da von einer geringeren Imbalance des autonomen Nervensystems unter CRT ausgegangen wird. In der Interventionsgruppe wurden 24 und in der Kontrollgruppe 21 Patient:innen bereits mit einer CRT behandelt. Bei Patient:innen mit CRT zeigten sich bei Vergleich von Interventions- und Kontrollkohorte lediglich signifikante Verbesserungen der NYHA-Klasse und der Lebensqualität. Im Gegensatz dazu konnten bei Patient:innen, die keine CRT erhielten, unter BAT statistisch signifikante Verbesserungen hinsichtlich der NYHA-Klasse, der Lebensqualität, 6MHW, NT-proBNP und LVEF im Vergleich zu Patient:innen unter leitliniengerechter medikamentöser Therapie erzielt werden. Zusätzlich konnten bei Patient:innen ohne CRT, die eine BAT erhielten, signifikante Unterschiede der Anzahl der Hospitalisationen und der Hospitalisationsdauer nachgewiesen werden. Beim Vergleich der Effektivität der BAT zwischen Patient:innen mit und ohne CRT konnte eine signifikant bessere Effektivität bei Patient:innen ohne CRT in Bezug auf die Lebensqualität ($p = 0,04$), 6MHW ($p = 0,01$) und LVEF ($p = 0,02$) nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu konnte keine signifikant

höhere Effektivität bei Patient:innen mit CRT bezüglich der NYHA-Klasse ($p=0,06$) gezeigt werden. Insgesamt ergaben sich somit Hinweise auf eine höhere Effektivität von BAT bei Patient:innen mit HFrEF ohne vorher etablierte CRT bei jedoch nur sehr geringer Fallzahl ⁹⁸.

In einer Meta-Analyse aller verfügbarer randomisierter Studien, welche HFrEF Patient:innen unter BAT mit Patient:innen unter leitliniengerechter medikamentöser Therapie verglichen, wurden insgesamt 554 Patient:innen eingeschlossen. Hier wurde eine Symptomverbesserung unter BAT nach 6 Monaten unabhängig von einer bereits etablierten CRT nachgewiesen ⁹⁹.

In einer weiteren post-hoc Subgruppenanalyse verglichen Halbach et al. die Effektivität und Sicherheit der BAT zwischen Patient:innen mit einer ischämischen Kardiomyopathie, d.h. Patient:innen mit koronarer Herzkrankheit, stattgehabtem Myokardinfarkt oder einer Bypass-Operation in der Anamnese, und Patient:innen mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie ¹⁰⁰. Grundlage dieser Analyse war die Annahme, dass bei Patient:innen mit ischämischer Kardiomyopathie eine niedrigere Baroreflexsensitivität besteht, wie es beispielsweise durch Katsube et al. beobachtet wurde ¹⁰¹. 52 der Patient:innen der Interventionsgruppe und 49 Patient:innen der Kontrollgruppe hatten eine ischämische Kardiomyopathie. Nur 19 Patient:innen, die mit BAT behandelt wurden, und 20 Patient:innen der Kontrollkohorte hatten eine nicht-ischämische Kardiomyopathie. Bei Patient:innen mit ischämischer Kardiomyopathie konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe unter leitliniengerechter medikamentöser Therapie signifikante Verbesserungen der NYHA-Klasse, der Lebensqualität und der 6MHW nachgewiesen werden. Bei Patient:innen mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie zeigte sich lediglich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität. NYHA-Klasse und 6MHW verbesserten sich deutlich, aber nicht signifikant, was am wahrscheinlichsten auf die geringere Patient:innenzahl zurückgeführt wurde. Im Vergleich der beiden Subgruppen konnten weder bezüglich Effektivitätsparametern noch bezüglich der Sicherheit der BAT signifikante Unterschiede festgestellt werden. Dies deutet darauf hin, dass die Ätiologie der HFrEF keinen Einfluss auf die Wirksamkeit und damit die Indikationsstellung für eine BAT hat ¹⁰⁰.

Die BeAT-HF-Studie, eine prospektive und randomisierte Studie, bestätigte in ersten Ergebnissen die Sicherheit und Effizienz von BAT mit dem Barostim neo™ System bei Patient:innen mit HFrEF (ClinicalTrials.Gov Identifier: NCT02627196). Zusätzlich konnte ein größerer Nutzen für Patient:innen mit initialen NT-proBNP Werten < 1600 pg/ml beobachtet werden. Das Studiendesign ist komplex: In einer ersten Phase wurden 271 Patient:innen mit HFrEF und NYHA-Klasse III, $LVEF \leq 35\%$ und 6MHW 150-400 m unter leitliniengerechter medikamentöser Therapie und ohne Indikation für eine CRT eingeschlossen. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und der 6MHW, jedoch konnte keine

Senkung des NT-proBNP nachgewiesen werden. Anschließend wurde eine „Intended Use Population“ aus insgesamt 264 Patient:innen mit initialen NT-proBNP Werten < 1600 pg/ml, davon 162 Patient:innen aus der ersten Kohorte und 102 Patient:innen aus einer zweiten prospektiv rekrutierten Kohorte, gebildet (Interventionskohorte n= 130, Kontrollkohorte n= 134). Die Rationale war, dass bei Patient:innen mit NT-proBNP Werten < 1600 pg/ml in der ersten Studienphase der Nutzen der BAT größer war. Die MANCE-freie Quote lag bei 94 %. Die Effektivitätsparameter NT-proBNP und Lebensqualität sanken nach 6 Monaten bei Patient:innen unter BAT signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die 6MHW konnte nach 6 Monaten unter BAT um durchschnittlich 48,6 m erhöht werden. Dies erreichte im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls statistische Signifikanz. 65 % der Patient:innen unter BAT erzielten eine im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante Verbesserung von mindestens einer NYHA-Klasse. Darüber hinaus konnte eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen (Arrhythmien, Angina pectoris oder akuter Myokardinfarkt, Synkope oder Präsynkope) um 55 % zwischen Interventions- und Kontrollkohorte in dieser vorläufigen Analyse nachgewiesen werden ¹⁰².

Am 21. März 2023 wurden weitere Ergebnisse der BeAT-HF Studie durch CVRx im Rahmen des Technology and Heart Failure Therapeutics Kongresses vorgestellt. Dies umfasste die Daten von 323 Patient:innen. Es konnte bestätigt werden, dass eine signifikante Symptomverbesserung (6MHW, NYHA-Klasse und QoL) auch 24 Monate nach der Implementierung der BAT nachgewiesen werden kann. Jedoch konnte keine signifikante Verbesserung der primären Endpunkte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nachgewiesen werden. Es zeigte sich eine relative Verbesserung der Gesamtmortalität unter BAT um 34 % im Vergleich zur Kontrollgruppe. Darüber hinaus wurde eine hierarchische Analyse der Endpunkte kardiovaskulärer Tod, Notwendigkeit eines linksventrikulären Unterstützungssystems, Hospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz sowie der Lebensqualität durchgeführt, welche eine statistisch signifikante Verbesserung unter BAT im Vergleich zur Kontrollgruppe nachwies ^{103,104}.

Borisenko et al. führten eine erste Kosteneffektivitätsanalyse für BAT bei HFrEF ohne bestehende CRT-Therapie in Deutschland durch. Eingeschlossen wurden 82 Patient:innen, davon 52 unter BAT und 30 unter medikamentöser Therapie. Die Verbesserung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses (ICER) wurde bestimmt, indem ein Vergleich zwischen der Differenz der Kostenausgaben in den beiden Studienarmen sowie der QALYs (quality adjusted life years) durchgeführt wurde. In der vorliegenden Studie führte die BAT zu einer Kostenzunahme von 33.185 € (95 % Glaubwürdigkeitsintervall 24.561 – 38.637 €) bei gleichzeitigem Überlebensvorteil von 1,78 Jahren (95 % Glaubwürdigkeitsintervall 0,45 – 2,71 Jahren), bzw.

in Abhängigkeit von der Lebensqualität 1,19 QALYs (95 % Glaubwürdigkeitsintervall 0,3 – 1,81 QALYs). Dies resultiert in einem ICER von 27.951 €/QALY (21.357 – 82.970 €/QALY). Bei einer allgemein angenommenen Zahlungsbereitschaft von 35.000 €/QALY in europäischen Gesundheitssystemen ist von einer Kosteneffektivität der BAT im beschriebenen Patient:innenkollektiv auszugehen ¹⁰⁵.

2.8. Spiroergometrie

Da der Schwerpunkt der vorliegenden Dissertation auf der Auswertung spiroergometrischer Daten zur Beurteilung der kardiopulmonalen Funktion beruht, werden im Folgenden Grundlagen der Spiroergometrie erläutert.

Die Spiroergometrie ist eine „Methode zur quantitativen Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ ²⁴. Es werden sowohl Parameter der konventionellen Ergometrie (Intensität der Belastung, Herzfrequenz, Blutdruck, EKG, periphere Sauerstoffsättigung), als auch Parameter der Atemgasanalyse (Atemminutenvolumen, Atemzugtiefe, Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxidabgabe und endexpiratorische Partialdrücke für Sauerstoff und Kohlendioxid) erfasst. Aus diesen primären Parametern leiten sich sekundäre Parameter ab. In Bezug auf die vorliegende Studie sind hier die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2), bzw. peak VO_2 , der Sauerstoffpuls und das ventilatorische Äquivalent für Kohlendioxid zu nennen.

In Europa üblich ist die Fahrradergometrie. In der vorliegenden Studie wurde eine Fahrradergometrie in halbliegender Position durchgeführt. Belastungsänderungen werden über den Tretwiderstand eingestellt. Das heutzutage am häufigsten verwendete Rampenprotokoll bestimmt den Ablauf der spiroergometrischen Untersuchung. Die Belastung wird kontinuierlich gesteigert. In der vorliegenden Studie folgte auf eine dreiminütige Ruhephase eine dreiminütige Aufwärmphase, eine Belastungsphase, die durch ansteigende Intensität (5-15 Watt/Minute) innerhalb von 5 bis 12 Minuten zum individuellen Leistungslimit und damit zum Belastungsabbruch führen soll, und anschließend eine dreiminütige Erholungsphase. Die Auswertung der spiroergometrischen Untersuchungen erfolgte in der vorliegenden Studie mittels der Neun-Felder-Grafik nach Wasserman et al. ¹⁰⁶. Gasaustauschparameter wurden pro Atemzug ermittelt. Die Mittelung der Daten erfolgte innerhalb eines festen Zeitrahmens von zehn Sekunden. Die anaerobe Schwelle wurde mittels der V-Slope-Methode bestimmt ¹⁰⁷. In der vorliegenden Studie wurde eine weitere Analyse der spiroergometrischen Daten bei einer submaximalen Belastung von 15 Watt durchgeführt, da bei dieser Arbeitsbelastung Daten für alle Patient:innen verfügbar waren (siehe 6.4).

Sauerstoffaufnahme

Die Sauerstoffaufnahme berechnet sich aus der Volumendifferenz von Sauerstoff zwischen Inhalation und Exhalation pro Zeiteinheit. Es wird die von der Lunge aufgenommene und von

der Zirkulation abtransportierte Menge an Sauerstoff quantitativ dargestellt. Die Angabe erfolgt häufig in Abhängigkeit vom Körpergewicht und wird als indizierte Sauerstoffaufnahme bezeichnet. Die maximale VO_2 ist der Goldstandard für die Quantifizierung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Peak VO_2 wird bestimmt, indem die in der Untersuchung höchstmögliche VO_2 in einem Intervall von 30 s gemittelt wird. Nach dem Fickschen Gesetz ($\text{VO}_2 = \text{Herzfrequenz} \times \text{Schlagvolumen} \times \text{arteriovenöse Sauerstoffdifferenz}$) ist die Sauerstoffaufnahme abhängig von kardialen Faktoren (Herzfrequenz und Schlagvolumen) und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz. Die periphere Sauerstoffextraktion erhöht sich bei steigender Muskellarbeit. Zusätzlich ist peak VO_2 jedoch auch motivationsabhängig. Das verwendete Belastungsprotokoll hat keinen Einfluss auf die Ergebnisse von VO_2 ^{24,108,109}.

Sauerstoffpuls

Der Sauerstoffpuls ist der Quotient aus VO_2 und Herzfrequenz und somit abhängig vom Schlagvolumen und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz. Bei Gesunden kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg unter Belastung bis zu einem Plateau bei Erreichen des Belastungslimits. Bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz hingegen ist eine Plateaubildung schon bei geringen Werten zu beobachten, da keine ausreichende Steigerung des Schlagvolumens möglich ist ¹⁰⁸.

Ventilatorisches Äquivalent für Kohlendioxid

Das ventilatorische Äquivalent für Kohlendioxid (VE/VCO_2) beschreibt den Quotienten aus Atemminutenvolumen und Kohlendioxidproduktion. Das ventilatorische Äquivalent ist ein antiproportionales Maß für die Atemeffizienz und ist nach der alveolären Gasgleichung ($\frac{\text{V}_E}{\text{VCO}_2} = \frac{863}{Pa\text{CO}_2 \cdot (1 - \text{V}_D/\text{V}_T)}$) abhängig vom alveolären Totraumvolumen (V_D/V_T) und dem arteriellen CO_2 Partialdruck ($Pa\text{CO}_2$), welcher den primären Stimulus für den Atemantrieb darstellt ^{108,110,111}. VE/VCO_2 -Slope ist die Steigung der Regressionsachse von Atemminutenvolumen auf der y- und VCO_2 auf der x-Achse ^{112,113}. Es wird im linearen Bereich unterhalb des respiratorischen Kompensationspunktes bestimmt. Francis et al. wiesen in einer Studie mit 303 eingeschlossenen Patient:innen mit HFrEF eine ähnliche prognostische Relevanz von VE/VCO_2 -Slope im Vergleich zur maximalen Sauerstoffaufnahme nach ¹¹⁴. VE/VCO_2 -Slope ist im Gegensatz zur maximalen Sauerstoffaufnahme unabhängig von dem Erreichen der maximalen Belastung der Patient:innen, also motivationsunabhängig, und damit weniger fehleranfällig ^{24,108}. Die Abatmung von Kohlendioxid dient der respiratorischen Elimination von Säureelementen, um den pH-Wert des Blutes zu stabilisieren ¹⁰⁸. Bei Belastung fallen vermehrt Säuren an, die abgeatmet werden müssen. VE/VCO_2 -Slope steigt bei Patient:innen mit HFrEF unter Belastung an, d.h. die ventilatorische Effizienz nimmt ab. Dies resultiert aus einer

erhöhten Ventilation bei gleichzeitig vermindertem Gasaustausch, einer Hyperpnoe. Das korrelierende klinische Symptom von Patient:innen mit HFrEF ist die Dyspnoe.

Pathophysiologisch liegen der Hyperpnoe verschiedene Mechanismen zugrunde. Zum einen ist die verminderte ventilatorische Effizienz bei Patient:innen mit HFrEF assoziiert mit einem erhöhten Totraumvolumen aufgrund eines Ventilations-Perfusions-Mismatches, welches durch eine pulmonale Hypoperfusion aufgrund eines verminderten Herzzeitvolumens entstehen kann. Zum anderen wird von einer erhöhten hypoxischen und zentral hyperkapnischen Chemosensitivität im Rahmen der generalisiert erhöhten neurohumoralen Aktivität bei HFrEF ausgegangen. Dies induziert ebenfalls eine gesteigerte ventilatorische Antwort ^{112,114–117}.

Endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck

Der endexpiratorische Kohlendioxidpartialdruck ($PETCO_2$) ist bei Gesunden in Ruhe etwas niedriger als der arterielle Kohlendioxidpartialdruck und übersteigt Letzteren bei Belastung. Es erfolgt zunächst ein kontinuierlicher Anstieg von $PETCO_2$ unter Belastung. Die Minutenventilation steigt linear zur Kohlendioxidabgabe an. Ab dem respiratorischen Kompensationspunkt sinkt $PETCO_2$ auch bei Gesunden dann wieder kontinuierlich ab, da durch vermehrte Laktat und damit Säureproduktion eine überproportionale Steigerung des Atemminutenvolumens, eine Hyperventilation, einsetzt. Niedrige $PETCO_2$ Werte unter Belastung sind mit einer verminderten Herzfunktion, einer geringeren Leistungsfähigkeit und einer schlechten Prognose assoziiert. Es besteht eine negative Korrelation zwischen $PETCO_2$ und NYHA-Klasse sowie $PETCO_2$ und VE/CO_2 -Slope. Es wird von einem erhöhten Perfusions-Ventilations-Mismatch, also einer geringeren pulmonalen Durchblutung und einem erhöhten Totraumvolumen, bei Patient:innen mit HFrEF als Ursache für das erniedrigte $PETCO_2$ unter Belastung ausgegangen ^{108,118,119}.

2.9. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Dissertation werden die Ergebnisse der retrospektiven Analyse einer unizentrischen unverblindeten Studie dargestellt, in der 17 Patient:innen mit HFrEF eingeschlossen wurden, die an der Uniklinik Köln eine BAT erhielten. Alle Patient:innen waren bereits in ein multizentrisches Register (ClinicalTrials.Gov Identifier: NCT02880618) oder eine multizentrische randomisierte Studie (HOPE-4-HF, ClinicalTrials.Gov Identifier: NCT01720160) aufgenommen. Im Rahmen der Routineuntersuchungen bei Herzinsuffizienz in unserer Einrichtung wurde bei 12 der 17 Patient:innen vor und nach Beginn der BAT zusätzlich eine Spiroergometrie (cardiopulmonary exercise testing, CPET) durchgeführt. Dies gehörte nicht zu den Parametern des Registers oder der randomisierten Studie.

In bisherigen Studien konnten Verbesserungen der Symptomatik von HFrEF Patient:innen unter BAT nachgewiesen werden, der genaue Mechanismus blieb aber noch ungeklärt. Darüber hinaus gibt es noch keine Erkenntnisse zum Einfluss der BAT auf die mittels des Goldstandards Spiroergometrie bestimmte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit. Die wesentlichen Arbeitshypothesen der vorliegenden Arbeit lauteten, dass die BAT die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit der Patient:innen signifikant verbessert und sich aus den spiroergometrischen Daten Rückschlüsse auf den Wirkmechanismus der BAT ziehen lassen. Diese Hypothesen wurden basierend auf spiroergometrischen Daten von zwölf der 17 Patient:innen mit folgenden Fragestellungen untersucht:

1. Steigt bei Patient:innen mit HFrEF unter BAT die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit im Vergleich zu vor der BAT?
2. Falls eine Verbesserung nachgewiesen werden kann, ist diese vergleichbar mit den Auswirkungen anderer Therapiemodalitäten bei Patient:innen mit HFrEF?
3. Ergeben sich aus der Analyse der spiroergometrischen Daten Hinweise auf die pathophysiologischen Mechanismen, durch die die BAT den klinischen Status von Patient:innen mit HFrEF verbessert?

Des Weiteren wurden die Daten von verschiedenen klinischen Untersuchungen (Blutdruck-Messungen, Laboruntersuchungen, transthorakale Echokardiografien, NYHA-Klasse, 6MHW, MLHFQ) vor und nach Aktivierung der BAT gesammelt, um weitere Fragestellungen zu untersuchen:

4. Können die Ergebnisse vorheriger Studien zur BAT bei HFrEF hinsichtlich der Effektivität (NYHA-Klasse, 6MHW, LVEF, NT-proBNP und Lebensqualität) in der vorliegenden Kohorte der Uniklinik Köln bestätigt werden?
5. Ist die Effektivität der BAT vergleichbar mit etablierten Therapien bei HFrEF, v.a. der CRT als ebenfalls invasive Therapieoption?

3. Publikation



THERAPEUTIC ADVANCES in
Cardiovascular Disease

Original Research

Cardiopulmonary function during exercise in heart failure with reduced ejection fraction following baroreflex activation therapy

Pia I. Nottebohm¹, Daniel Dumitrescu, Stefanie Hamacher, Christopher Hohmann, Navid Madershahian, Stephan Baldus, Hannes Reuter and Marcel Halbach²

Ther Adv Cardiovasc Dis
2022, Vol. 16: 1–11
DOI: 10.1177/
17539447221131203
© The Author(s), 2022.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-
permissions

Abstract

Purpose: Baroreflex activation therapy has favorable effects in heart failure patients. We report the results of a single-center study of baroreflex activation therapy in heart failure with reduced ejection fraction including cardiopulmonary exercise testing for the first time to show the effect on exercise capacity.

Methods: A total of 17 patients were treated with baroreflex activation therapy. Eligibility criteria were the New York Heart Association class $\geq$ III and ejection fraction $\leq$ 35% on guideline-directed medical and device therapy. The New York Heart Association class, quality of life, and 6-min hall walk distance were assessed in all patients. Twelve patients underwent cardiopulmonary exercise testing before and 8.9 ± 6.4 months after initiation of baroreflex activation therapy.

Results: The New York Heart Association class and 6-min hall walk distance improved after baroreflex activation therapy, while quality of life remained stable. Weight-adapted peak oxygen uptake increased significantly from 10.1 [8.2–12.9] ml/min/kg to 12.1 [10.4–14.6] ml/min/kg ($p=0.041$). Maximal heart rate was stable. Maximal oxygen pulse increased from 9.7 [5.5–11.3] to 9.9 [7.1–12.1] ml/heartbeat ($p=0.047$) in 10 patients with low maximal oxygen pulse at baseline (<16.5 ml/heartbeat). There was no significant change in maximal oxygen pulse in the whole cohort. Ventilatory efficiency remained stable.

Conclusion: Weight-adapted peak oxygen uptake improved after baroreflex activation therapy, pointing to an enhanced exercise capacity. Ventilatory efficiency and heart rate did not change, while oxygen pulse increased in patients with low oxygen pulse at baseline, indicating an improvement in circulatory efficiency, that is, a beneficial effect on stroke volume and peripheral oxygen extraction.

Keywords: baroreflex activation therapy, carotid sinus stimulation, CPET, heart failure

Received: 24 September 2021; revised manuscript accepted: 20 September 2022.

Introduction

The imbalance of the autonomic nervous system – that is, an activation of the sympathetic and inhibition of the parasympathetic component – promotes the development and progression of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).¹ The high sympathetic tone leads to vasoconstriction, reduced left ventricular stroke volume, adverse remodeling, and salt and water retention.² Reduced cardiac output leads, in turn,

to further sympathetic activation, so patients with chronic HFrEF are trapped in a vicious circle.³ β -blockers and inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system interrupt this vicious circle, and thereby have beneficial effects on morbidity and mortality of patients with HFrEF.^{4,5}

Baroreflex activation therapy (BAT) – that is, electrical stimulation of baroreceptors by a subclavicular pulse generator connected to a carotid

Correspondence to:
Marcel Halbach
Department of Internal
Medicine III, Cologne
University Hospital –
Heart Center, Kerpener
Straße 62, Cologne 50937,
Germany.
marcel.halbach@uk-
koeln.de

Pia I. Nottebohm
Christopher Hohmann
Stephan Baldus
Department of Internal
Medicine III, Cologne
University Hospital – Heart
Center, Cologne, Germany

Daniel Dumitrescu
Clinic for General and
Interventional Cardiology/
Angiology, Herz- und
Diabeteszentrum NRW,
Ruhr-Universität Bochum,
Bad Oeynhausen, Germany

Stefanie Hamacher
Institute for Medical
Statistics and
Computational Biology,
Faculty of Medicine
and University Hospital
Cologne, University of
Cologne, Köln, Germany

Navid Madershahian
Department of Cardiac
Surgery, Cologne
University Hospital – Heart
Center, Cologne, Germany

Hannes Reuter
Department of Internal
Medicine III, Cologne
University Hospital – Heart
Center, Cologne, Germany

Klinik für Innere Medizin –
Kardiologie, Evangelisches
Klinikum Köln Weyertal,
Cologne, Germany

*Pia I. Nottebohm,
Christopher Hohmann,
Stephan Baldus, Marcel
Halbach is now affiliated
to University of Cologne,
Faculty of Medicine
and University Hospital
Cologne, Clinic III for
Internal Medicine

<http://tac.sagepub.com>



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

sinus lead – causes a central inhibition of sympathetic tone, as evidenced by a reduction of muscle sympathetic nerve activity (MSNA) in patients with HFrEF.⁶ Thereby, BAT may interrupt the vicious circle one step earlier than drugs do.³ The first randomized, controlled clinical trial of BAT involving 146 patients with HFrEF has shown an acceptable safety and a statistically significant enhancement in the New York Heart Association (NYHA) class, quality-of-life score, 6-min hall walk distance (6MHW), and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP). Left ventricular ejection fraction (LVEF) was numerically enhanced under BAT. Preliminary results of a larger, still ongoing trial confirmed the initial findings and pointed toward a reduction of cardiovascular events under BAT.⁷

These trials did not include any data on enhanced testing of cardiopulmonary function, which may add substantial information on the mode of action of BAT and provide further objective evidence of its efficacy. We hypothesized that BAT would improve peak oxygen uptake, which is a key parameter of cardiopulmonary function. Here, we report the results of a single-center, open-label study of BAT in HFrEF, which includes cardiopulmonary function testing for the first time.

Methods

Eligibility criteria, implantation procedure, and therapy

Initial eligibility criteria for BAT were NYHA class $\geq$ III and ejection fraction $\leq$ 35% on stable guideline-directed medical and device therapy. Reversible causes of heart failure like untreated valvular heart disease or acute myocarditis were exclusion criteria.

The Barostim neo™ system (CVRx Inc., Minneapolis, MN, USA) and the implantation procedure have been described in detail before.^{2,8} Briefly, the basic principle of BAT is to stimulate baroreceptors by a pulse generator connected to a small unipolar electrode, which is sutured onto the carotid sinus wall. The lead is tunneled subcutaneously to the pulse generator implanted in the subclavicular region, similar to a pacemaker. BAT was activated within 2 weeks after implantation. Electrical stimulation intensity was titrated over a series of follow-up visits up to the threshold

of side effects. The patients' maximum tolerable dose differed.

Endpoints and examinations

A total of 17 patients with HFrEF were treated with BAT at our center. Patients were enrolled in a multicenter registry (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02880618) or a multicenter randomized trial [Health Outcomes Prospective Evaluation for Heart Failure (HOPE-4-HF), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01720160]. Endpoints collected in the registry and randomized trial were NYHA class, 6MHW, LVEF, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) score and serum biomarkers as NTproBNP, serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) at 6- and 12-month follow-up. Although patients were enrolled in these multicenter studies, all parameters included in the present analysis were not derived from the study databases, but from a retrospective evaluation of our local clinical database. The sponsor of the above-mentioned multicenter studies approved the publication of our local data.

As part of the routine heart failure investigations at our institution, which was not included in the registry or randomized trial, 12 patients at our center underwent cardiopulmonary exercise testing (CPET) before and after initiation of BAT. Moreover, metanephrines and normetanephrines were analyzed. As these parameters were not part of the registry or the randomized trial, the time-points of baseline and follow-up examinations were more variable, and data were not available for all 17 patients at all time-points.

The first activation took place on 2 September 2011. The first baseline value was measured on 10 August 2011, and the final follow-up was on 6 May 2017. The protocols of the prospective registry and randomized trial conformed to the Declaration of Helsinki and were approved by the local ethics committee and regulatory authorities. Additional local investigations were also approved by the local ethics committee (no. 15-344). Patients provided written informed consent for all investigations before enrollment.

CPET protocol

Relevant parameters of exercise capacity as well as circulatory and ventilatory efficiency were

analyzed by CPET, performed with incremental workload (10–20 watts/minute) up to maximal individual tolerance. Key parameters included peak oxygen uptake (peak VO_2), maximal oxygen pulse, defined as the amount of oxygen uptake per heartbeat (peak VO_2 /peak heart rate), ventilatory efficiency, expressed as the relationship between minute ventilation and carbon dioxide output (VE/VCO_2 -slope), and end-tidal CO_2 partial pressure (PETCO_2). General reproducibility of peak VO_2 measured in our laboratory was confirmed by repeated CPET in six patients with HFrEF not treated by BAT. Peak VO_2 in these six control patients was 14.7 ± 4.2 ml/min/kg at the first test and 14.5 ± 3.0 ml/min/kg at the second test ($p=0.74$, interval between tests 7–24 months). The detailed protocol is included in the Supplemental Methods.

Statistics

Data were analyzed descriptively, and median [interquartile range (IQR)] or count (percentage) as well as the number of available patients (n) is presented. Differences between pre- and post-BAT treatment measurements were analyzed using the Wilcoxon signed-rank tests and test of marginal homogeneity. Resulting two-sided p values are presented and considered statistically significant if ≤ 0.05 . CPET parameters were retrospectively collected only once before and after the implementation of BAT. All other parameters were collected retrospectively 6 and 12 months after activation of BAT. As the time spans for each outcome variable differed slightly, the time-points are simplified in the results as first (~6 months) and second (~12 months) follow-up for better readability, and the exact time spans are provided as mean value $\pm$ standard deviation in Supplemental Table 1. Analyses were performed in SPSS Statistics 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Owing to the retrospective design, data were not available for all patients at all time-points. Median (IQR) values presented in the article refer only to paired data sets. Because of this form of data presentation, the baseline values for each follow-up differ. Median (IQR) values of all available data from all patients at a given time-point are presented in Supplemental Table 2.

Results

Baseline characteristics

A total of 17 patients with HFrEF were treated with BAT at our center. A total of 16 (94.1%) patients were in NYHA class III before activation of BAT and one (5.9%) in NYHA class IV. All patients were on stable guideline-directed medical and device therapy before establishing BAT. The details on baseline characteristics, medication, and device treatment are presented in Table 1.

CPET

Twelve of 17 (70.6%) patients underwent CPET examination before and after activation of BAT (see Table 2). Baseline CPET examination was 0.7 ± 0.6 months before, and follow-up was 8.9 ± 6.4 months after BAT activation.

Peak VO_2 was 0.9 (0.57 – 1.6) l/min at baseline and 1.2 (0.8 – 1.5) l/min after BAT ($p=0.071$). Weight-adapted peak VO_2 increased significantly from 10.1 (8.2 – 12.9) ml/min/kg before BAT to 12.1 (10.4 – 14.6) ml/min/kg after BAT ($p=0.041$). Body weight did not change with 92.5 (85.5 – 115.3) kg at baseline and 91.0 (82.8 – 111.8) kg at follow-up ($p=0.779$).

Maximal heart rate was stable with 105 (88 – 114.3) bpm at baseline and 114 (88.3 – 120.8) bpm at follow-up ($p=0.385$). Peak oxygen pulse did not change with 10.2 (5.7 – 13.0) ml/heartbeat at baseline and 10.3 (7.8 – 15.8) ml/heartbeat at follow-up in the whole cohort ($p=0.084$). When excluding two patients with a high maximal oxygen pulse (>16.5 ml/heartbeat) already at baseline, the remaining cohort showed a significant improvement of peak oxygen pulse from 9.7 (5.5 – 11.3) ml/heartbeat to 9.9 (7.1 – 12.1) ml/heartbeat ($n=10$, $p=0.047$; see Figure 1); mean values increased from 8.7 to 10.5 ml/heartbeat. Peak circulatory power increased numerically from 1268.8 (837.5 – 1638.7) mmHg $\times$ ml O_2 $\times$ min $^{-1}$ $\times$ kg $^{-1}$ to 1512 (1207.9 – 1952.1) mmHg $\times$ ml O_2 $\times$ min $^{-1}$ $\times$ kg $^{-1}$ ($p=0.214$, $n=9$). There was no significant difference in maximal workload and maximal blood pressure under treatment with BAT.

VE/VCO_2 -slope remained stable with 37.5 (28.9 – 52.9) before and 37.8 (35 – 44.5) after treatment

Table 1. Baseline characteristics.

Variable	Baseline (n = 17)
Age (years)	55.1 ± 12.8
Sex [% female]	3 (17.6)
BMI (kg/m ²)	30.2 ± 5.2
Smokers [%]	8 (47.1)
HbA1c [%]	6.6 [5.7–7.6] (n = 16)
SBP (mmHg)	114 [99.5–124]
DBP (mmHg)	71 [64–80.5]
NYHA class III [%]	16 (94.1)
LVEF [%]	30 [21–30] (n = 15)
ACE inhibitors/ARBs [%] ^a	17 [100]
β-blockers [%]	16 (94.1)
MRA [%]	12 (70.6)
Ivabradine [%]	3 (17.6)
Diuretics [%]	17 [100]
Digitalis glycosides [%]	4 (23.5)
ICD [%]	10 (58.8)
CRT-D [%]	4 (23.5)

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; CRT-D, cardiac resynchronization therapy-defibrillator; DBP, diastolic blood pressure; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid-receptor antagonist; NYHA, New York Heart Association; SBP, systolic blood pressure.

Values are presented as median (IQR) or count (%). Age and BMI are presented as mean value ± standard deviation.

^aAs sacubitril/valsartan was not yet available; none of the patients were treated with this drug.

with BAT ($p=0.583$). PETCO₂ was stable with 33.6 (28.6–36.3) mmHg before BAT and 32.2 (30.3–35.9) mmHg after BAT ($p=0.937$).

We performed another analysis at a submaximal workload of 15 watts as data were available for each patient at this workload. Weight-adapted VO₂ showed an increase of borderline significance at submaximal workload from 5.5 (4.5–6.2) ml/min/kg at baseline to 6.4 (5.5–7.1) ml/min/kg at follow-up ($p=0.050$; see Supplemental Table 3). No significant changes were found for the other parameters at submaximal workload.

Effect of BAT on symptoms, 6MHW, LVEF, and laboratory values

At first follow-up, seven patients had improved from NYHA class III to II and one patient from NYHA class IV to III. Thus, at first follow-up, there was a significant improvement with seven patients being in NYHA class II (43.8%) and nine in class III (56.3%; $n=16$, $p=0.005$). At second follow-up, four patients were in class II (30.8%) and nine patients in class III (69.2%; $n=13$, $p=0.052$ versus baseline).

Further efficacy endpoints and laboratory values are presented in detail in Table 3 (6 months follow-up) and Table 4 (12 months follow-up). There was a significant improvement of 6MHW from 355 (286.8–412.5) m at baseline to 395 (350.3–452.5) m at second follow-up ($n=6$, $p=0.046$). No effect on quality of life assessed by MLHFQ score was noticed. LVEF was increased from 29.5 (19.5–30)% at baseline to 30.5 (27.8–35.5)% at second follow-up ($n=8$, $p=0.025$).

There was no significant change in NTproBNP. eGFR decreased significantly from 84.5 (50.3–87.8) ml/min at baseline to 64.5 (40.5–93.3) ml/min at second follow-up ($n=12$, $p=0.031$), with a corresponding increase in serum creatinine. Normetanephrine and metanephrine levels were stable.

Safety

Systolic and diastolic blood pressure as well as heart rate remained stable (see Tables 3 and 4). In seven of 17 patients, follow-up was limited by clinical events. One BAT device had to be explanted because of a local infection after 9 months. Three patients died 3, 15, and 16 months after BAT had been established; there was no association to BAT. One patient demanded deactivation of BAT 26 months after implantation, because of pain in the left arm, which was probably not related to BAT, as far as our experience goes. Two patients underwent heart transplantation 6 months and 3 years after BAT.

CPET proved to be safe. All patients tolerated the procedure well, and no adverse events occurred.

Discussion

In this single-center, open-label study on HFrEF patients treated by BAT, we present first data on

Table 2. Differences in CPET parameters before and after activation of BAT.

Variable	Baseline		Follow-up		p value	n
	Median	(IQR)	Median	(IQR)		
Peak VO ₂ (l/min)	0.91	(0.57–1.6)	1.2	(0.8–1.5)	0.071	12
Weight-adapted peak VO ₂ (ml/min/kg)	10.1	(8.2–12.9)	12.1	(10.4–14.6)	0.041	12
Maximal heart rate (bpm)	105	(88–114.3)	114	(88.3–120.8)	0.385	12
Maximal oxygen pulse (ml/heartbeat)	10.2	(5.7–13.0)	10.3	(7.8–15.8)	0.084	12
Maximal oxygen pulse in patients with <16.5 ml/heartbeat at baseline (ml/heartbeat)	9.7	(5.5–11.3)	9.9	(7.1–12.1)	0.047	10
VE/VO ₂ -slope	37.5	(28.9–52.9)	37.8	(35–44.5)	0.583	12
PETCO ₂ (mmHg)	33.6	(28.6–36.3)	32.2	(30.3–35.9)	0.937	12
Maximal workload (watts)	75.0	(41.3–111.3)	75.0	(65.0–107.5)	0.449	12
Maximal systolic BP (mmHg)	122.0	(106.0–131.5)	117.0	(103.5–144.5)	0.767	9
Maximal diastolic BP (mmHg)	81.0	(73.5–84.0)	79.0	(68.0–87.0)	0.812	9
Peak circulatory power (mmHg × mlO ₂ × min ⁻¹ × kg ⁻¹)	1268.8	(837.5–1638.7)	1512.0	(1207.9–1952.1)	0.214	9

BAT, baroreflex activation therapy; BP, blood pressure; bpm, beats per minute; peak VO₂, maximal oxygen consumption; PETCO₂, partial pressure of end-tidal carbon dioxide; VE/VO₂, minute ventilation/carbon dioxide production.

cardiopulmonary function assessed by CPET, which point toward an improved exercise capacity and circulatory efficiency.

The most important novel finding of this study was that weight-adapted peak VO₂ was improved significantly in HFrEF patients under BAT, reflecting the enhanced exercise capacity and heart failure symptoms shown in the present and previous trials. Weight-adapted peak VO₂ is a prognostic indicator in HFrEF.^{9,10} Keteyian *et al.*¹¹ found that a peak VO₂ of 9.2 ml/min/kg was associated with 10% 1 year all-cause mortality in patients with HFrEF, whereas a peak VO₂ of 16.9 ml/min/kg carried only a 3% risk. In this study, BAT improved peak VO₂ from ~10 to ~12 ml/min/kg in severely compromised patients. According to the data of Keteyian *et al.*,¹¹ this may potentially translate into a reduction in 1-year all-cause mortality from ~13% to ~9% for men and from ~7% to ~3% for women.

Patients with HFrEF have an autonomic disbalance with high sympathetic tone¹² and reduced

baroreflex sensitivity,^{13,14} which poses a high risk of adverse events and makes the autonomic system a promising therapeutic target in HFrEF.¹² Gronda *et al.*⁶ have demonstrated by recordings of MSNA that sympathetic nerve traffic decreases under BAT. While MSNA decreases in healthy people during exercise, it increases in patients with HFrEF.¹⁵ An inverse relationship was observed between MSNA and peak VO₂ in patients with HFrEF.¹⁶ Exercise training was able to reduce MSNA at rest and under mild exercise and to improve peak VO₂.¹⁵ There may be a causal link between MSNA reduction and improved exercise performance and peak VO₂, as reductions in muscle blood flow due to high sympathetic tone may constrain exercise performance.¹⁵ This may explain the improved peak VO₂ observed here under BAT.

Resetting of peripheral baroreceptors as well as a central resetting of baroreceptor input has been described.¹⁷ Electrical stimulation of baroreceptors would not be expected to have a sustained benefit if resetting was complete. Thus, the sustained

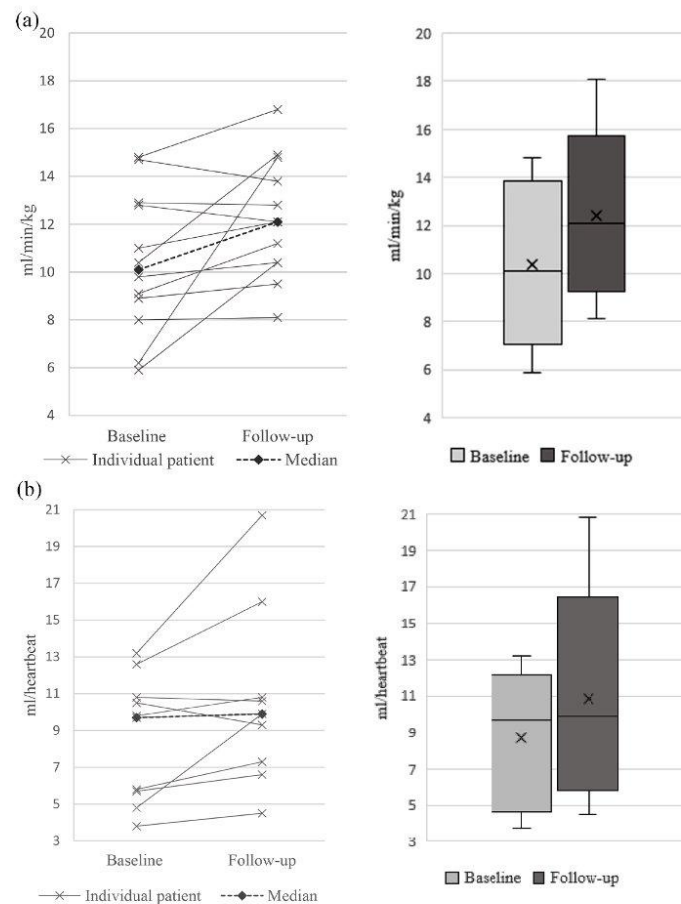


Figure 1. CPET data. Baseline and follow-up for each individual patient as well as median are presented. Nine patients achieved an improvement in both weight-adapted peak oxygen uptake and maximal oxygen pulse under BAT. Three patients showed a deterioration of the above-mentioned parameters at the follow-up examination. Weight-adapted peak oxygen uptake increased significantly from 10.1 (8.2–12.9) ml/min/kg before BAT to 12.1 (10.4–14.6) ml/min/kg under BAT [$p=0.041$, (a) individual data (left) and box plots (right)]. Peak oxygen pulse did not change significantly in the whole cohort. When excluding two patients with a high maximal oxygen pulse (>16.5 ml/heartbeat) already at baseline, the remaining collective showed a significant improvement of peak oxygen pulse from 9.7 (5.5–11.3) ml/heartbeat to 9.9 (7.1–12.1) ml/heartbeat [$p=0.047$, (b)]. Mean values (marked with $\times$) increased from 8.7 to 10.5 ml/heartbeat.

reduction in MSNA reported by Gronda *et al.* up to 6 months after initiation of BAT and the sustained benefit on peak VO_2 and other exercise parameters reported by the present and previous studies^{2,6,7,18} argue against a complete resetting at the level of the baroreceptors and the central nervous system. On

the other side, resetting may at least partly explain the variable response of patients to BAT.

Oxygen pulse rose numerically in the whole cohort, but this did not reach statistical significance. Two patients had a high oxygen pulse (>16.5 ml/

Table 3. Efficacy endpoints and laboratory values at 6-month follow-up after BAT activation, only paired values.

Variable	Baseline		6-month follow-up		n	p value
	Median	(IQR)	Median	(IQR)		
6MHW (m)	350	(157–400)	330	(250–400)	7	0.345
MLHFQ	50.0	(43–62)	44	(34–68)	7	0.866
LVEF (%)	30	(19.5–31.5)	33	(25.5–36.8)	8	0.090
NTproBNP (pg/ml)	1769.5	(605–4565.5)	929.5	(393.5–2226.8)	16	0.056
eGFR (ml/min)	66	(54–87)	57	(49–73)	15	0.069
Serum creatinine (mg/dl)	1.1	(1.0–1.4)	1.2	(0.9–1.5)	17	0.325
Urea (mg/dl)	41	(27–60)	45	(30–84)	17	0.193
Normetanephrines (pg/ml)	181.5	(107.2–211.3)	152.5	(89.5–212.5)	10	0.878
Metanephrines (pg/ml)	44.8	(27.6–54.4)	40.1	(31.6–49.2)	10	0.646
SBP (mmHg)	110.5	(98.8–126)	108.5	(101.3–118.3)	16	0.179
DBP (mmHg)	71	(63–79.5)	74.5	(65.3–83.3)	16	0.609
Pulse pressure (mmHg)	38	(31.5–50.8)	32	(29.3–38.5)	16	0.006
Heart rate (bpm)	70.5	(62.5–86)	72.5	(64–86.3)	16	0.733

Bold p values indicate statistical significance.
6MHW, 6-min hall walk; bpm, beats per minute; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; MLHFQ, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NTproBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; SBP, systolic blood pressure.

heartbeat) already at baseline, which may have made a further increase difficult to achieve. In the 10 patients with low oxygen pulse at baseline, a significant improvement was observed. As heart rate was not increased but even numerically decreased in this study, the improvement of oxygen uptake and oxygen pulse indicates an improvement in circulatory efficiency under BAT, that is, a beneficial effect on stroke volume and peripheral oxygen extraction, based on the Fick Equation ($VO_2 = \text{heart rate} \times \text{stroke volume} \times \text{arteriovenous oxygen content difference}$).^{9,19}

BAT had a neutral effect on other CPET parameters. VE/VCO_2 -slope stayed stable on a high level, so ventilatory efficiency was not influenced by BAT. High VE/VCO_2 -slope values indicate a higher risk of hospitalization and death.²⁰ $PETCO_2$, which was stable under BAT on a low level <33 mmHg, is also associated with higher mortality.²¹ These observations emphasize the severity of heart failure in our cohort.

NTproBNP dropped numerically, but this did not reach statistical significance, which may be explained by the low patient number. In the Baroreflex activation therapy for heart failure (BEAT-HF) trial, a significant drop of NTproBNP was only found in patients with initial NTproBNP <1600 pg/ml. In this population, which was defined as intended use population during the course of the study, a significant 21% decrease of NTproBNP was observed after 6 months.⁷ Taking into account only patients with a baseline NTproBNP of <1600 pg/ml, BAT resulted in a 41% decrease of NTproBNP after 6 months in this study, but this did also not reach statistical significance [602 (210–992) pg/ml at baseline to 354 (226–897) pg/ml at follow-up; $n=7$, $p=0.236$]. A post hoc analysis of the BAT-HF trial investigated the response to BAT depending on sex. While baseline values of NTproBNP did not differ in women and men, only women showed a significant decrease in NTproBNP under BAT.²² Only 17.6% of our

Table 4. Efficacy endpoints and laboratory values at 12-month follow-up after BAT activation, only paired values.

Variable	Baseline		12-month follow-up		n	p value
	Median	(IQR)	Median	(IQR)		
6MHW (m)	355	(286.8–412.5)	395	(350.3–452.5)	6	0.046
MLHFQ	52	(39.5–63.3)	40.5	(21.5–64)	6	0.500
LVEF (%)	29.5	(19.5–30)	30.5	(27.8–35.5)	8	0.025
NTproBNP (pg/ml)	2102.5	(897.5–5709.8)	1227.5	(676–3151)	10	0.241
eGFR (ml/min)	84.5	(50.3–87.8)	64.5	(40.5–93.3)	12	0.031
Serum creatinine (mg/dl)	1.14	(1.0–1.4)	1.2	(0.9–1.7)	14	0.048
Urea (mg/dl)	40.5	(27.5–50.3)	46.5	(28.8–66)	14	0.100
Normetanephrines (pg/ml)	160	(66.9–201)	139	(78.5–239.3)	6	0.917
Metanephrines (pg/ml)	44.8	(29.7–67.3)	41.9	(30.9–61)	8	0.575
SBP (mmHg)	106	(98–120)	109	(93–127)	11	0.929
DBP (mmHg)	69	(62–80)	63	(61–92)	11	0.373
Pulse pressure (mmHg)	39	(36–44)	35	(29–39)	11	0.212
Heart rate (bpm)	69	(62.5–79.8)	69	(61.5–92.5)	12	0.783

Bold *p* values indicate statistical significance.

6MHW, 6-min hall walk; bpm, beats per minute; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; MLHFQ, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NTproBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; SBP, systolic blood pressure.

cohort were female, preventing a subgroup analysis.

As norepinephrine and epinephrine correlate with sympathetic activity,^{23,24} the concentration of their metabolites normetanephrines and metanephrines is considered as markers of sympathetic activity. These markers were stable after BAT, which is in contrast to the decrease of norepinephrine observed in dogs with pacing-induced heart failure treated with BAT²⁵ and the reduction in MSNA reported by Gronda *et al.*⁶ It is probable that the high standard deviation of lab values and low patient number of the present trial impaired the validity of this analysis.

Limitations

Because of the low number of patients enrolled and the retrospective evaluation of the database, the findings of this trial must be interpreted very carefully and must be regarded as hypothesis

generating. This major limitation of this study is related to the novelty of the treatment and the low number of patients treated with BAT worldwide.

Another important limitation is that patients and investigators were unblinded, and there was no control group, which could have led to an overestimation of the observed effects. On the other side, our findings on CPET are plausible and in line with previous observations from other HFrEF trials.^{11,26–29}

A total of 23.5% of patients enrolled were treated with cardiac resynchronization therapy (CRT) before BAT. Studies have shown that CRT has a positive effect on the autonomic imbalance, which may lead to a better response to BAT in patients without CRT.³⁰ This may have diminished effects of BAT observed in this study.

Patients were not treated with an angiotensin receptor–neprilysin inhibitor (ARNI) or sodium–glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors,

which were not available at the time of data collection. It is speculative and should be the scope of future trials on BAT (and other established device therapies), whether device-related beneficial effects are preserved in patients with current state-of-the-art medical therapy.

Conclusion

Weight-adapted peak oxygen uptake improved after BAT, pointing to an enhanced exercise capacity. Ventilatory efficiency and heart rate did not change, while oxygen pulse increased in patients with low oxygen pulse at baseline, indicating an improvement in circulatory efficiency, that is, a beneficial effect on stroke volume and peripheral oxygen extraction.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The protocols of the multicenter prospective registry and randomized trial conformed to the Declaration of Helsinki and were approved by the local ethics committee and regulatory authorities. Additional local investigations were also approved by the local ethics committee (no. 15-344). Patients provided written informed consent for all investigations before enrollment.

Consent for publication

All authors gave their consent for publication.

Author contributions

Pia I. Nottebohm: Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Visualization; Writing – original draft.

Daniel Dumitrescu: Conceptualization; Supervision; Validation; Writing – review & editing.

Stefanie Hamacher: Formal analysis; Methodology.

Christopher Hohmann: Data curation.

Navid Madershahian: Conceptualization; Resources; Supervision.

Stephan Baldus: Conceptualization; Resources; Supervision.

Hannes Reuter: Conceptualization; Resources; Supervision.

Marcel Halbach: Conceptualization; Investigation; Project administration; Supervision; Validation; Writing – review & editing.

Acknowledgements

The authors acknowledge the assistance of Tatjana Schewior as well as the support provided by Michael Steinkamp and Seth Wilks from CVRx Inc.

Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: All patients participated in a multicenter postmarket BAT registry or a randomized trial funded by CVRx Inc., but CPET data were not included in these studies and all other parameters were not derived from study databases but from our local clinical database.

Competing interests

The authors declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: M.H., N.M., and H.R. received speaker or consultant honoraria and research grants from CVRx Inc. P.I.N., D.D., S.H., C.H., and S.B. have no conflicts of interest regarding the content of this article.

Availability of data and materials

Anonymized raw data may be shared with other researchers on request.

ORCID iDs

Pia I. Nottebohm  <https://orcid.org/0000-0002-3158-3099>

Marcel Halbach  <https://orcid.org/0000-0002-6361-5825>

Supplemental material

Supplemental material for this article is available online.

References

1. Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, *et al.* Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1136–1143.

2. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, *et al.* Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 487–496.
3. Halbach M, Fritz T, Madershahian N, *et al.* Baroreflex activation therapy in heart failure with reduced ejection fraction: available data and future perspective. *Curr Heart Fail Rep* 2016; 13: 71–76.
4. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, *et al.* Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807–2816.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, *et al.* 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891–975.
6. Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, *et al.* Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 977–983.
7. Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, *et al.* Baroreflex activation therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1–13.
8. Weaver FA, Abraham WT, Little WC, *et al.* Surgical experience and long-term results of baroreflex activation therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 28: 320–328.
9. Herdy AH, Ritt LE, Stein R, *et al.* Cardiopulmonary exercise test: background, applicability and interpretation. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107: 467–481.
10. Cahalin LP, Chase P, Arena R, *et al.* A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 2013; 18: 79–94.
11. Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE, *et al.* Variables measured during cardiopulmonary exercise testing as predictors of mortality in chronic systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 780–789.
12. van Bilsen M, Patel HC, Bauersachs J, *et al.* The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1361–1378.
13. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, *et al.* Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96: 3450–3458.
14. Sabbah HN, Gupta RC, Imai M, *et al.* Chronic electrical stimulation of the carotid sinus baroreflex improves left ventricular function and promotes reversal of ventricular remodeling in dogs with advanced heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 65–70.
15. Notarius CF, Millar PJ, Keir DA, *et al.* Training heart failure patients with reduced ejection fraction attenuates muscle sympathetic nerve activation during mild dynamic exercise. *Am J Physiol – Regul Integr Comp Physiol* 2019; 317: R503–R512.
16. Keir DA, Notarius CF, Badrov MB, *et al.* Heart failure-specific inverse relationship between the muscle sympathetic response to dynamic leg exercise and $\dot{V}O_2$ peak. *Appl Physiol Nutr Metab* 2021; 46: 1119–1125.
17. Chapleau MW, Hajduczuk G and Abboud FM. Peripheral and central mechanisms of baroreflex resetting. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1989; 15: 31–43.
18. Gronda E, Francis D, Zannad F, *et al.* Baroreflex activation therapy: a new approach to the management of advanced heart failure with reduced ejection fraction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2017; 18: 641–649.
19. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, *et al.* Exercise intolerance in patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2209–2225.
20. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, *et al.* Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1585–1590.
21. Arena R, Peberdy MA, Myers J, *et al.* Prognostic value of resting end-tidal carbon dioxide in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2006; 109: 351–358.
22. Lindenfeld J, Gupta R, Grazette L, *et al.* Response by sex in patient-centered outcomes with baroreflex activation therapy in systolic heart failure. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 430–438.
23. Floras JS and Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36: 1974–1982.
24. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, *et al.* Plasma norepinephrine predicts survival and incident

- cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 105: 1354–1359.
25. Zucker IH, Hackley JF, Cornish KG, *et al.* Chronic baroreceptor activation enhances survival in dogs with pacing-induced heart failure. *Hypertension* 2007; 50: 904–910.
 26. Swank AM, Horton J, Fleg JL, *et al.* Modest increase in peak VO_2 is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 579–585.
 27. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, *et al.* Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845–1853.
 28. Vitale G, Romano G, Di Franco A, *et al.* Early effects of sacubitril/valsartan on exercise tolerance in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *J Clin Med* 2019; 8: 262.
 29. Dunselman PH, van der Mark TW, Kuntze CE, *et al.* Different results in cardiopulmonary exercise tests after long-term treatment with felodipine and enalapril in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1990; 11: 200–206.
 30. Zile MR, Abraham WT, Weaver FA, *et al.* Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction: safety and efficacy in patients with and without cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 1066–1074.

Visit SAGE journals online
<http://tac.sagepub.com>


4. Diskussion

In dieser unizentrischen unverblindeten Studie mit 17 HFrEF Patient:innen, die mittels BAT behandelt wurden, werden erste Daten zur Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit präsentiert, die mittels Spiroergometrie erfasst wurde. Darüber hinaus werden die Ergebnisse früherer Studien zur BAT bei HFrEF hinsichtlich der Verbesserung der NYHA-Klasse, der 6MHW und der Steigerung der LVEF weitgehend bestätigt, sodass von einer Effektivität von BAT bei Patient:innen mit HFrEF ausgegangen werden kann.

4.1. Spiroergometrie

Die wichtigste neue Beobachtung dieser Studie ist der signifikante Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme bei HFrEF Patient:innen unter BAT, womit die in dieser und in vorherigen Studien nachgewiesene Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der Symptomatik der Herzinsuffizienz erklärt werden könnte. Die maximale Sauerstoffaufnahme ist der Goldstandard zur Quantifizierung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Da in der vorliegenden Studie die maximale Herzfrequenz vor und nach Implementierung der BAT stabil war, ist nach dem Fickschen Gesetz (siehe 2.8) von einer Erhöhung des Schlagvolumens und/oder der peripheren Sauerstoffextraktion unter BAT auszugehen ^{24,108}.

Patient:innen mit HFrEF weisen eine autonome Dysbalance mit hohem Sympathikotonus ¹²⁰ und verminderter Baroreflexsensitivität auf ^{89,90}. Physiologisch nimmt die muskuläre sympathische Aktivität (MSNA) bei gesunden Menschen unter Belastung ab, bei Patient:innen mit HFrEF hingegen steigt sie unter Belastung an ¹²¹. Bei Patient:innen mit HFrEF wurde darüber hinaus eine inverse Beziehung zwischen MSNA und peak VO_2 beobachtet ¹²². Es konnte eine Verringerung der MSNA in Ruhe und bei leichter Belastung sowie eine Steigerung der peak VO_2 durch körperliches Training bei diesem Patient:innenkollektiv nachgewiesen werden ¹²¹. Möglicherweise besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen der Verringerung der MSNA und der Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der peak VO_2 . Aufgrund einer verminderten Perfusion der Muskeln in Folge eines erhöhten Sympathikotonus könnte die körperliche Leistungsfähigkeit eingeschränkt werden ¹²¹. Gronda et al. wiesen mittels Messung der MSNA nach, dass der Sympathikotonus bei Patient:innen mit HFrEF unter BAT abnimmt ⁹⁷. Hieraus resultierend könnte die Steigerung der peak VO_2 erklärt werden, die in der vorliegenden Studie unter BAT beobachtet wurde.

Die maximale Sauerstoffaufnahme ist ein prognostischer Marker bei Patient:innen mit HFrEF ^{113,123}. Keteyian et al. zeigten im Rahmen der HF-ACTION Studie (ClinicalTrials.Gov Identifier: NCT00047437), dass eine maximale Sauerstoffaufnahme von 9,2 ml/min/kg bei Patient:innen

mit HFrEF mit einem 1-Jahres-Gesamtmortalitätsrisiko von 10 % einhergeht, während Werte von 16,9 ml/min/kg mit einem Risiko von nur 3 % assoziiert sind. Bei Männern ist ein peak VO_2 von 11 ml/min/kg mit einer 1-Jahres-Gesamtmortalität von 10 % assoziiert, bei Frauen mit einer 1-Jahres-Gesamtmortalität von 4 % ¹²⁴. Des Weiteren zeigten Analysen von Swank et al., dass pro 6 % Erhöhung der maximalen Sauerstoffaufnahme bei Patient:innen mit HFrEF eine Reduzierung der kardiovaskulären Mortalität und des Risikos der Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz von 8 % resultiert, sowie eine Reduzierung der Gesamtmortalität von 7 % ¹²⁵. Eine weitere Studie von Stevenson et al. untersuchte 68 Patient:innen, die auf der Warteliste für eine Herztransplantation standen. Es konnte bei 38 Patient:innen eine Steigerung des peak VO_2 von ≥ 2 ml/kg/min auf ≥ 12 ml/min/kg nach etwa 6 Monaten beobachtet werden. 31 dieser Patient:innen benötigten aufgrund eines deutlich gebesserten klinischen Status im Folgenden keine Herztransplantation mehr. Die Überlebensrate nach 24 Monaten Follow-up war 100% ¹²⁶.

In der vorliegenden Untersuchung verbesserte die BAT den maximalen Sauerstoffverbrauch signifikant von ~ 10 auf ~ 12 ml/min/kg. Geht man von den oben beschriebenen Ergebnissen aus, kann von einer wesentlichen Verbesserung des klinischen Status und der Prognose durch eine Steigerung der peak VO_2 von ~ 2 ml/min/kg ausgegangen werden. Laut der Arbeit von Keteyian et al. könnten die Ergebnisse der vorliegenden Studie einer Reduzierung der 1-Jahres-Gesamtmortalität von ~ 13 auf ~ 9 % bei Männern und von ~ 7 auf ~ 3 % bei Frauen entsprechen ¹²⁴. Überträgt man die Analysen von Swank et al. auf die vorliegenden Ergebnisse (peak VO_2 +19,8 %) könnte von einer gut 24 %igen Risikoreduktion für kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierung, sowie einer 21 %igen Reduzierung der Gesamtmortalität ausgegangen werden ¹²⁵. Die vorläufigen Ergebnisse der BeAT-HF Studie konnten dies jedoch nur teilweise bestätigen. Es zeigte sich eine relative Risikoreduktion der Gesamtmortalität sowie der Notwendigkeit eines linksventrikulären Unterstützungssystems oder einer Herztransplantation von 34 % bei HFrEF Patient:innen unter BAT im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die primären Endpunkte der Studie, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität aufgrund der Herzinsuffizienz, zeigten jedoch keine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe unter leitliniengerechter medikamentöser Therapie ^{103,104}.

Abraham et al. beobachteten unter einer CRT eine Zunahme der peak VO_2 um ~ 1 ml/min/kg nach 6 Monaten (Median +1,1 CI +0,6 bis +1,7, +7,9 %, $p = 0,009$ im Vergleich zur Kontrollgruppe) ¹²⁷. Nach Swank et al. würde dies einer Reduktion der Gesamtmortalität von ~ 9 % entsprechen. Für die CRT bestehen valide Untersuchungen hinsichtlich der Mortalitätsreduktion. In der CARE-HF Studie konnte eine Reduktion der Gesamtmortalität um 10 % unter CRT nachgewiesen werden ¹²⁸. Dies entspricht im Falle der CRT also in etwa der hier durchgeführten Berechnung.

Linde et al. untersuchten ebenfalls die Auswirkungen einer CRT auf die maximale Sauerstoffaufnahme bei HFrEF. Sie beobachteten eine nicht signifikante Verbesserung von 1,3 ml/min/kg nach sechs Monaten und 1,7 ml/min/kg nach zwölf Monaten. Dies entspricht numerisch in etwa den in der vorliegenden Studie durch eine BAT erzielten Werte. Das untersuchte Patient:innenkollektiv hatte allerdings wesentlich bessere Ausgangswerte als die vorliegende Patient:innenkohorte, wodurch die relative Zunahme nur 9 bzw. 11 % entspricht, sodass insgesamt die Steigerung der Sauerstoffaufnahme durch die BAT im indirekten Vergleich höher erscheint als durch die CRT ⁷⁸. Ein direkter Vergleich zwischen BAT und CRT bei HFrEF wurde noch nicht durchgeführt.

In einer 1990 durchgeführten Studie konnte für den ACE-Hemmer Enalapril ein Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme von 23 % nach acht Wochen festgestellt werden ($n= 10$, $p < 0,02$) ¹²⁹. Der Effekt der BAT auf die maximale Sauerstoffaufnahme liegt in einer vergleichbaren Größenordnung, obwohl das betrachtete Patient:innenkollektiv zum Zeitpunkt der Aktivierung der BAT schon unter optimaler medikamentöser Therapie eingestellt war.

Des Weiteren konnten auch unter ARNIs in einer ersten Studie ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Vitale et al. wiesen an einem Patient:innenkollektiv von 40 Patient:innen mit HFrEF einen Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme von 15,5 % nach sechs Monaten unter Sacubitril/Valsartan zusätzlich zur medikamentösen Standardtherapie nach (Baseline $14,8 \pm 3,6$; Follow-up $17,1 \pm 5$ $p= 0,02$) ¹³⁰.

Eine Meta-Analyse ergab, dass ein individuelles Trainingsprogramm ebenfalls die maximale Sauerstoffaufnahme und somit die Leistungsfähigkeit von Patient:innen mit HFrEF verbessern kann. Es wurde ein Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme um 13 % beobachtet ³⁰.

Zusammenfassend kann, basierend auf diesen Ergebnissen, davon ausgegangen werden, dass mit der BAT eine zu etablierten Therapiemodalitäten bei HFrEF vergleichbare Effektivität hinsichtlich der Sauerstoffaufnahme erzielt werden kann. Da die Patient:innen in der vorliegenden Studie schon leitliniengerecht behandelt wurden, ist ein zusätzlicher Therapieeffekt durch die BAT anzunehmen.

Zusätzlich zur maximalen Sauerstoffaufnahme zeigte sich auch in der Analyse der Sauerstoffaufnahme bei submaximaler Belastung (15 Watt) eine grenzwertig signifikante Verbesserung von 0,9 ml/min/kg bei der Follow-up Untersuchung ($p= 0,05$). Dies könnte darauf hinweisen, dass auch schon bei geringerer Belastung die Kreislauffeffizienz bei Patient:innen mit HFrEF unter BAT steigt. Die Auswertung weiterer spiroergometrischer Daten bei

submaximaler Belastung zeigte jedoch keine signifikante Verbesserung unter BAT (siehe Anhang 6.4).

Der Sauerstoffpuls zeigte bei Betrachtung des gesamten Patient:innenkollektivs keine statistisch signifikante Verbesserung. Zwei Patient:innen hatten bereits zu Beginn der Studie einen hohen Sauerstoffpuls, was eine weitere Steigerung durch die BAT erschwert haben könnte. Bei isolierter Analyse der Ergebnisse der zehn Patient:innen mit niedrigem Sauerstoffpuls zu Studienbeginn wurde hingegen eine signifikante Verbesserung unter der BAT beobachtet. Vergleicht man numerisch die gemittelte absolute Verbesserung des Sauerstoffpulses der gesamten Kohorte unter BAT mit den von Vitale et al. beobachteten gemittelten Auswirkungen unter ARNIs (+14,9% unter BAT vs. +16,5% unter Sacubitril/Valsartan), zeigt sich auch bei diesem Parameter der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit eine vergleichbare Effektivität der beiden Therapiemodalitäten ¹³⁰.

Die Verbesserung des Sauerstoffpulses deutet auf eine Verbesserung der Kreislaufeffizienz unter BAT hin, d.h. auf eine positive Auswirkung auf das Schlagvolumen und/oder die periphere Sauerstoffextraktion, basierend auf dem Fickschen Gesetz ¹¹³.

VE/VCO₂-Slope blieb mit etwa 37 auf einem hohen Niveau stabil, sodass die Effizienz der Atmung nicht durch BAT beeinflusst wurde. Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie mit 41 Patient:innen eine signifikante Reduktion der VE/VCO₂-Slope, also eine Steigerung der Atmungseffizienz, unter CRT nachgewiesen werden ¹³¹. Es könnte daher ein unterschiedlicher pathophysiologischer Ansatzpunkt für die Verbesserung der Leistungsfähigkeit von Patient:innen mit HFrEF unter diesen beiden Therapiemodalitäten angenommen werden. Es wird davon ausgegangen, dass die Erhöhung von VE/VCO₂-Slope zum einen durch eine Hypoperfusion der Lunge und damit einer Erhöhung des pulmonalen Totraumvolumens und zum anderen durch eine erhöhte Chemosensitivität im Rahmen der generalisierten neurohumoralen Aktivierung entsteht ^{112,114–117}. Die CRT könnte durch eine Resynchronisation der Ventrikel und eine damit einhergehende gesteigerte Auswurfleistung die pulmonale Hypoperfusion senken, wodurch die Minderung von VE/VCO₂-Slope durch eine CRT erklärt werden könnte. Warum die BAT trotz der oben beschriebenen Hinweise auf eine Verbesserung der kardiozirkulatorischen Leistungsfähigkeit und der bekannten positiven Auswirkungen auf die neurohumorale Aktivierung VE/VCO₂-Slope nicht positiv beeinflusst, bleibt derzeit unklar.

Hohe VE/VCO₂-Slope Werte stellen einen Indikator für ein höheres Risiko für Hospitalisierung und Tod dar ¹¹². Patient:innen mit Werten ≥ 34 haben ein höheres Risiko für kardiovaskuläre

Mortalität und kardiovaskuläre Hospitalisation ¹¹⁷. Auch PETCO₂ blieb unter BAT auf einem niedrigen Niveau von ~33 mmHg stabil, was ebenfalls mit einer höheren Mortalität bei Patient:innen mit HFrEF verbunden ist ¹³². Diese Beobachtungen deuten auf die Schwere der Herzinsuffizienz in der hier untersuchten Kohorte hin.

4.2. Auswirkungen der BAT auf die Symptomatik, 6MHW, LVEF und Lebensqualität

In der untersuchten Patient:innenkohorte konnte eine Verbesserung der NYHA-Klasse sowie der 6MHW beobachtet werden. Nach sechs Monaten Follow-up zeigten 50 % der Kohorte eine Verbesserung der NYHA-Klasse. Dies ist konsistent mit vorherigen Studienergebnissen. In der HOPE4HF-Studie von Abraham et al. wurde im gleichen Zeitraum eine Verbesserung der NYHA-Klasse bei 55 % der Patient:innen mit HFrEF, die mit BAT behandelt wurden, beobachtet ⁸⁸. Darüber hinaus zeigen Ergebnisse der BeAT-HF-Studie (ClinicalTrials.Gov Identifier: NCT02627196), die von Zile et al. auf dem ESC Heart Failure Kongress vorgestellt wurden, eine Verbesserung der NYHA-Klasse bei 65 % der Patient:innen ¹⁰². Im Gegensatz zur HOPE4HF-Studie und unserer unizentrischen Untersuchung wurden in die BeAT-HF-Studie nur Patient:innen eingeschlossen, die nicht für eine CRT geeignet sind ^{88,97,102}, wodurch der höhere Anteil der Patient:innen, die unter BAT eine Verbesserung der Symptomatik erfuhren, bedingt sein könnte.

Im Vergleich dazu konnte durch die Analyse der Daten des DEVICE-Registers eine ähnliche Effektivität der Symptomreduktion unter CRT nachgewiesen werden. 51 % der Patient:innen $\geq$ 75 Jahren und 60 % der Patient:innen $<$ 75 Jahren zeigten eine Verbesserung der NYHA-Klasse nach einem Jahr ⁸¹. Bristow et al. untersuchten die Auswirkungen einer CRT bei Patient:innen mit HFrEF im Vergleich zu einer leitliniengerechten optimalen medikamentösen Therapie. Nach sechs Monaten zeigte sich auch hier eine Verbesserung der NYHA-Klasse bei 61 % unter einer CRT und bei 57 % unter einer CRT-D, wohingegen in der Kontrollgruppe unter optimaler medikamentöser Therapie nur 38 % eine Verbesserung zeigten ⁷⁷. Abraham et al. beobachteten in der HOPE4HF-Studie sogar lediglich bei 24 % der Patient:innen eine Verbesserung der NYHA-Klasse in der Kontrollgruppe ⁸⁸.

Zusammenfassend sind die Auswirkungen der BAT auf die NYHA-Klasse deutlich höher als unter alleiniger medikamentöser Therapie und vergleichbar mit den Ergebnissen, die durch eine CRT erzielt wurden. Zu bedenken ist hier, dass 23,5 % des untersuchten Patient:innenkollektivs der vorliegenden Studie schon bei Einschluss mit einer CRT behandelt wurden.

Der Anstieg der 6MHW unter BAT in der vorliegenden Studie liegt bei Betrachtung aller vorhandenen Werte bei der ersten Verlaufsuntersuchung bei ~25 m nach sechs Monaten und bei 59 m bei der zweiten Verlaufsuntersuchung nach etwa 12 Monaten. Vorherige Beobachtungen von Gronda et al., Abraham et al. und der BeAT-HF Studie zeigten absolute Anstiege von ~50 bis ~60 m nach sechs Monaten^{88,97,102}. Studien von Bristow et al., Linde et al. und Abraham et al. hinsichtlich der Auswirkungen der CRT bei Patient:innen mit HFrEF zeigten einen Anstieg von ~40 m nach sechs Monaten Follow-up^{77,78,127}. Linde et al. beobachteten des Weiteren einen Anstieg von ~70 m nach 12 Monaten⁷⁸. Das bedeutet, dass die in dieser Studie durch BAT erzielten Verbesserungen der Gehstrecke numerisch vergleichbar mit denen der etablierten CRT sind. In den Kontrollgruppen der genannten Studien, d.h. unter einer alleinigen medikamentösen Therapie, konnte keine wesentliche Veränderung der Gehstrecke nach sechs Monaten beobachtet werden^{77,78,127}.

Der Anstieg der LVEF erreichte in der vorliegenden Arbeit zwölf Monate nach Aktivierung der BAT statistische Signifikanz, wie auch in der Studie von Gronda et al.⁹⁷. In der HOPE4HF Studie konnte hingegen keine signifikante Veränderung der LVEF festgestellt werden⁸⁸. Die Größenordnung des LVEF-Anstiegs (~5 %) in der vorliegenden Studie entsprach etwa derjenigen, die durch andere etablierte HFrEF-Therapien, inklusive der CRT, erzielt wurde^{78,127,131,133}.

Tabelle 1: Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie und weiterer Studien zur BAT bei HFrEF^{88,97,102}

	NYHA Verbesserung %	6MHW m Differenz (% Veränderung)	LVEF % Differenz (% Veränderung)	NT-proBNP pg/ml Differenz (% Veränderung)
Universitätsklinik Köln 6 Monate	50 % p= 0,005	+25 (+7,4 %) p= 0,345	+10 % p= 0,09	-855,5 (-47,6 %) p= 0,056
12 Monate	30,8 % p= 0,052	+59 (+17,4 %) p= 0,046	+3 % p= 0,025	-677,5 (-37,7 %) p= 0,241
HOPE4HF 6 Monate n= 76 Kontrollgruppe n= 70	55 % p= 0,002*	+59,6 (+20,1 %) p= 0,001	2,5 %* p= 0,15*	-69,0 (-4,9 %) p= 0,02*
Gronda et al. 6 Monate n= 11	90,9 % p< 0,001	+51,1 (+16,8 %) p= 0,05	+3,6 % (+11,3 %) p= 0,002	<i>BNP</i> +33,1 (+10,5 %) p= 0,88
BaAT-HF 6 Monate n= 130 Kontrollgruppe n= 134	65 % p< 0,01*	+48,6 (+15,4 %) p< 0,001*	nicht angegeben	-153,5 (-21 %) p= 0,004*

* Differenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe

Die Lebensqualität, erfasst durch den MLHFQ, konnte, trotz einer signifikanten Steigerung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit unter BAT, nicht signifikant gesteigert werden. Juenger et al. konnten hingegen in einer Studie mit 205 Patient:innen mit Herzinsuffizienz eine Korrelation zwischen der Lebensqualität, hier erfasst durch den SF-36 Fragebogen, und der peak VO₂ sowie der NYHA-Klasse und der 6MHW nachweisen¹³⁴. Da in vorherigen Studien eine Steigerung der Lebensqualität, erfasst mittels MLHFQ, unter BAT bei Patient:innen mit HFrEF nachgewiesen werden konnte, ist es unwahrscheinlich, dass die ausbleibende Steigerung der Lebensqualität in der vorliegenden Studie durch den verwendeten Test bedingt ist. Viel mehr könnte die Diskrepanz zwischen dem unveränderten MLHFQ-Score und der deutlichen Steigerung der objektivierten kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit sowie der subjektiven Verbesserung der NYHA-Klasse durch die geringe Anzahl an vollständig durchgeführten MLHFQ Tests (n= 7 nach 6 Monaten Follow-up, n= 6 nach 12 Monaten Follow-up) bedingt sein. Darüber hinaus beobachteten auch Wilson et al. keine Erhöhung der Lebensqualität trotz signifikanter Steigerung von VO₂ durch körperliches Training¹³⁵. Auch durch β -Blocker Therapie konnte trotz nachweislicher Steigerung der LVEF sowie einer Prognoseverbesserung keine Steigerung der Lebensqualität nachgewiesen werden^{55,136}.

4.3. Laborparameter

NT-proBNP sank unter BAT numerisch, dies erreichte aber keine statistische Signifikanz. Wenn nur Patient:innen mit einer vorhandenen Baseline Untersuchung und vorhandenem Follow-up einbezogen werden, ist bei der sechsmonatigen Verlaufsuntersuchung ein absoluter Rückgang um 840 pg/ml (-47,5 %, n= 16) und bei der zwölfmonatigen Verlaufsuntersuchung um 875 pg/ml (-41,6 %, n= 10) zu beobachten. Abraham et al. beobachteten eine Abnahme des NT-proBNP um nur ~ 70 pg/ml (Median -69 pg/ml IQR -504, 198 pg/ml) nach sechs Monaten⁸⁸. In der BeAT-HF-Studie wurde hingegen ein Rückgang um 21 % (Median 731 pg/ml, IQR 475, 1021) nach sechs Monaten Follow-up im Vergleich zur Baseline Untersuchung erreicht (siehe Tabelle 1). Betrachtet man, wie in der BeAT-HF-Studie, auch in der vorliegenden Analyse nur die Patient:innen mit einem Baseline NT-proBNP von < 1600 pg/ml, so zeigt sich ein nicht signifikanter Rückgang von der Baseline Untersuchung (Median 602 pg/ml, IQR 210, 992 pg/ml, n= 7) zum ersten Follow-up (Median 354 pg/ml, IQR 226, 897 pg/ml, n= 7) -41,2 % (p= 0,236). Der in der vorliegenden Arbeit beobachtete Abfall des NT-proBNP ist also numerisch konsistent mit den Beobachtungen der BeAT-HF-Studie. Dies weist darauf hin, dass die fehlende Signifikanz der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung durch die geringe Patient:innenzahl bedingt sein könnte.

In einer post-hoc Analyse der BeAT-HF-Studie wurden die Auswirkungen der BAT in Abhängigkeit vom Geschlecht untersucht. Während sich die Ausgangswerte von NT-proBNP bei Frauen und Männern nicht unterschieden, konnte lediglich bei Frauen eine signifikante

Minderung von NT-proBNP unter BAT nachgewiesen werden ¹³⁷. In der vorliegenden Kohorte waren nur 17,6 % weiblich, so dass eine Subgruppenanalyse nicht möglich war.

Da Noradrenalin und Adrenalin mit der sympathischen Aktivität korrelieren ^{138,139}, kann die Konzentration ihrer Metaboliten Normetanephrin und Metanephrin im Serum als Marker für die sympathische Aktivität verwendet werden. Ihre Konzentration sank in der vorliegenden Studie unter BAT numerisch, was mit einer Abnahme der Aktivität des sympathischen Nervensystems in früheren Studien in Einklang steht. Eine kleine unizentrische Studie untersuchte die Wirkung von BAT auf die Aktivität der sympathischen Nerven in Muskeln und zeigte eine signifikante Reduktion ⁹⁷. Zucker et al. zeigten darüber hinaus einen Rückgang der Noradrenalin-Konzentration bei Hunden mit Herzinsuffizienz, die mittels BAT behandelt wurden ⁹⁶.

Während die erste randomisierte Studie zur BAT bei HFREF keine signifikante Veränderung der Nierenfunktion ergab ⁸⁸, waren in der vorliegenden Studie ein signifikanter Rückgang der eGFR und ein Anstieg des Kreatinins zu beobachten. Die Nierenfunktion ist eng mit der Herzfunktion verbunden. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion wird häufig während des Fortschreitens der Herzinsuffizienz beobachtet, sodass die hier beobachtete Abnahme der Nierenfunktion durch den Progress der Grunderkrankung bedingt sein könnte. Allerdings zeigte sich in der vorliegenden Studie eine Besserung der Herzfunktion, sodass dies als weniger wahrscheinlich erachtet wird. Iliescu et al. beobachteten eine Verringerung der Nierenfunktion bei normotensiven Hunden, die mit BAT behandelt wurden, und erklärten dies mit einer Abnahme der tubulären Natriumresorption aufgrund eines niedrigeren Sympathikotonus. Im Rahmen der Entwicklung und Progression der Herzinsuffizienz kommt es durch neuronale Aktivierung zu einer übermäßigen Aktivierung des RAAS und folgend zu einer gesteigerten Natrium-Rückresorption, die mit einer Wasser-Rückresorption einhergeht. Durch BAT wird die sympathische Aktivität reduziert und dadurch die Natrium-Rückresorption verringert. Als Folge dessen wird an der Macula densa eine höhere Natriumkonzentration registriert, wodurch über einen tubuloglomerulären Feedbackmechanismus die afferente Arteriole konstringiert, die GFR sinkt ¹⁴⁰.

Alnima et al. zeigten eine Abnahme der Nierenfunktion bei Patient:innen, die aufgrund von therapieresistenter Hypertonie mit BAT behandelt wurden, und interpretierten die Abnahme der eGFR als eine Konsequenz der erwünschten Senkung des Blutdrucks. Ein reduzierter Blutdruck induziert eine vorübergehende Reduktion der eGFR, während er langfristig eine nephroprotektive Wirkung hat ^{141–143}. In der vorliegenden Studie tendierte der Blutdruck jedoch unter BAT nur marginal nach unten, was keine statistische Signifikanz erreichte, sodass die Abnahme der eGFR hier eher nicht durch eine Blutdrucksenkung erklärt werden kann.

4.4. Veränderung der Barorezeptorsensitivität

Die peripheren Barorezeptoren als auch die zentralen Barorezeptor Afferenzen unterliegen einem Resetting ¹⁴⁴. Dies beschreibt eine Anpassung der Barorezeptorsensitivität an die vorliegenden Kreislaufbedingungen ¹⁴⁵. Wäre das Resetting der Barorezeptoren vollständig bzw. irreversibel, wäre kein anhaltender Effekt durch die elektrische Stimulation der BAT zu erwarten. Einerseits sprechen die von Gronda et al. nachgewiesene anhaltende Verringerung der MSNA bis zu sechs Monate nach Beginn der BAT und die in der vorliegenden und in früheren Studien nachgewiesene anhaltende Effektivität der BAT hinsichtlich der peak VO₂ und weiterer Wirksamkeitsendpunkte gegen ein vollständiges Resetting auf Ebene der Barorezeptoren und/oder des zentralen Nervensystems ^{88,97,102,146}. Auf der anderen Seite könnte ein Resetting der Barorezeptoren jedoch zumindest teilweise die variable Wirksamkeit der BAT bei HFrEF Patient:innen erklären.

4.5. Sicherheit

Die BAT reduziert effektiv den Blutdruck bei Patient:innen mit therapieresistenter Hypertonie ¹⁴⁷, was zu Nebenwirkungen bei HFrEF Patient:innen führen könnte, die in der Regel einen niedrigen Blutdruck aufgrund von Herzinsuffizienzmedikamenten und niedrigem Herzzeitvolumen haben. So unterstützt der in der vorliegenden Studie beobachtete lediglich geringe Einfluss auf den Blutdruck die Sicherheit der BAT bei HFrEF Patient:innen. Abraham et al. zeigten sogar einen signifikanten Anstieg des systolischen Blutdrucks bei Patient:innen mit HFrEF, die mit BAT behandelt wurden ⁸⁸. Eine mögliche Erklärung für die fehlende Senkung des Blutdrucks unter BAT bei Patient:innen mit HFrEF ist, dass die, durch Verringerung der Aktivität des sympathischen Nervensystems, induzierte Vasodilatation, die per se blutdrucksenkend wirkt, durch ein höheres Schlagvolumen aufgrund einer geringeren Nachlast ausgeglichen wird ⁹⁷. Ein stabiler oder marginal erhöhter Blutdruck könnte als positiver Effekt der BAT bei HFrEF interpretiert werden, da ein geringerer systolischer Blutdruck mit einer höheren Mortalität bei Patient:innen mit HFrEF verbunden ist ¹⁴⁸.

In den ersten 3 Monaten postoperativ zeigten sich nur bei einem der 17 Patient:innen Komplikationen, die zu einer Deaktivierung der BAT führten. Es traten persistierender Schwindel, Präsynkopen sowie Sprachstörungen auf.

Die im Folgenden aufgeführten Komplikationen in den ersten 3 Monaten nach Implantation der BAT waren geringgradig und nicht persistierend. Zwei Patient:innen litten ebenfalls unter kurzzeitigem Schwindel, der sich aber durch Veränderungen der Programmierung wieder besserte. Zwei weitere Patient:innen berichteten über ein vorübergehendes cervikales Druckgefühl, ein weiterer über Schluckbeschwerden. Darüber hinaus gab ein Patient thorakale

Missempfindungen und dumpfe Schmerzen im rechten Arm an, ein anderer Schmerzen und Wärmegefühl hinter dem rechten Ohr.

Wahrscheinlich kein direkter Zusammenhang mit der BAT besteht bei den im Folgenden genannten Komplikationen. Zwei Patient:innen litten innerhalb der ersten drei Monate postoperativ unter einer hydropen Dekompensation im Rahmen der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz. Des Weiteren trat bei einem Patienten in den ersten drei Monaten postoperativ ein Gichtanfall auf, ein anderer berichtete über vermehrte Alpträume. In einem Fall wurde während der BAT-Implantation ein ICD-Aggregatwechsel durchgeführt. Hier trat postoperativ eine ICD-Tascheninfektion auf, die unter oraler Antibiose regredient war.

Insgesamt kann die Implantation der BAT nach vorliegenden Daten als sicher beurteilt werden. In der HOPE4HF-Studie waren 85,9 % der Patient:innen, die mit einer BAT behandelt wurden, frei von Komplikationen bezüglich des Systems und der Intervention ⁸⁸, in den vorab veröffentlichten Daten der BeAT-HF Studie sogar 97% der Patient:innen ¹⁰³.

4.6. Limitationen

Aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Patient:innen müssen die Ergebnisse dieser Studie vorsichtig interpretiert werden und können allenfalls als hypothesengenerierend angesehen werden. Zur Einordnung der Relevanz der hier dargestellten Analysen kann die Effektstärke ($r = \frac{z}{\sqrt{n}}$) als zusätzlicher Parameter herangezogen werden. Die entscheidenden Ergebnisse dieser Studie basieren auf den signifikanten Verbesserungen der maximalen Sauerstoffaufnahme sowie des Sauerstoffpulses. Hier kann eine mittlere Effektstärke r von 0,42 bzw. 0,44 nachgewiesen werden. Die signifikanten Steigerungen der LVEF und der 6MHW nach zwölf Monaten haben eine starke Effektstärke r von 0,56 bzw. 0,58.

Weitere limitierende Faktoren stellen die fehlende Verblindung von Patient:innen und Untersuchern und die fehlende Kontrollgruppe dar, was zu einer Überschätzung der beobachteten Effekte hätte führen können. Ein weiterer Einflussfaktor auf die hier dargestellten Ergebnisse kann der natürliche fluktuierende Verlauf der Erkrankung sein. Auf der anderen Seite sind die Ergebnisse zur CPET plausibel und entsprechen den bisherigen Beobachtungen aus anderen HFrEF-Studien ^{124,127,129,130}. Unsere Ergebnisse zur NYHA-Klasse, 6MHW, LVEF und NT-proBNP stimmen weitgehend mit denen früherer BAT-Studien überein (siehe Tabelle 1).

Ein weiterer in die Interpretation einzubeziehender Faktor sind die Charakteristika des eingeschlossenen Patient:innenkollektivs. Nur 17,6 % bezogen auf das gesamte Patient:innenkollektiv sind weiblich. Bei allen eingeschlossenen weiblichen Patient:innen wurde eine Spiroergometrie durchgeführt, daher liegt bei diesen Daten der Anteil bei 25 %. 23,5 % der Patient:innen wurden vor Etablierung der BAT mit CRT behandelt. Studien haben

gezeigt, dass CRT das autonome Ungleichgewicht mindert, was ein besseres Ansprechen von Patient:innen ohne CRT auf BAT zur Folge haben könnte ⁹⁸. Dies könnte die positiven Auswirkungen der BAT in der vorliegenden Studie verringert haben.

In einer Meta-Analyse aller verfügbarer randomisierter Studien, welche HFrEF Patient:innen unter BAT mit Patient:innen unter leitliniengerechter medikamentöser Therapie verglichen, wurden insgesamt 554 Patient:innen eingeschlossen. Hier wurde eine Symptomverbesserung unter BAT nach 6 Monaten unabhängig von einer bereits etablierten CRT nachgewiesen. Es zeigte sich jedoch, dass die Subgruppe ohne CRT und NT-proBNP <1600 pg/ml am meisten von der BAT profitierte ⁹⁹.

Die in der vorliegenden Studie untersuchte Kohorte war mit $55,1 \pm 12,8$ Jahren im Mittel jünger als der durchschnittliche Herzinsuffizienz-Patient ¹⁴⁹. Darüber hinaus wurde die Medikation mehrerer Patient:innen unter der BAT geändert, sodass ein Einfluss dieser auf die dargestellten Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit nicht systematisch erfasst.

Die Auswirkung von Programmierungsparametern, die während der Studie ebenfalls verändert wurden, auf die Effektivität der BAT bei HFrEF wurde bisher nicht ausreichend untersucht. Möglicherweise könnten die positiven Effekte der BAT durch eine weitere Optimierung der Programmierung gesteigert werden, d.h. möglicherweise wurden die maximal erzielbaren Therapieeffekte der BAT in der vorliegenden Studie unterschätzt.

Die Patient:innen in der vorliegenden Studie wurden nicht mit einem Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor oder SGLT2-Inhibitoren behandelt, da diese zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht verfügbar waren. Es ist spekulativ und sollte Gegenstand künftiger Studien zu BAT (und anderen etablierten Therapiemodalitäten) sein, ob interventionelle Therapien bei Herzinsuffizienzpatient:innen unter moderner leitliniengerechter medikamentöser Therapie weiterhin einen zusätzlichen Nutzen zeigen.

4.7. Perspektiven

Die vorläufigen Daten der Post-Market-Phase der BeAT-HF Studie, welche durch CVRx im Rahmen des Technology and Heart Failure Therapeutics Kongresses vorgestellt wurden, konnten keine signifikante Verbesserung der primären Endpunkte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität unter BAT nachweisen. Es zeigte sich jedoch eine relative Verbesserung der Gesamtmortalität unter BAT um 34 % im Vergleich zur Kontrollgruppe. Darüber hinaus wurde eine hierarchische Analyse der Endpunkte kardiovaskulärer Tod, Notwendigkeit eines linksventrikulären Unterstützungssystems, Hospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz sowie der Lebensqualität durchgeführt, welche eine statistisch signifikante Verbesserung unter BAT im Vergleich zur Kontrollgruppe nachwies. Eine signifikante Symptomverbesserung

(6MHW, NYHA-Klasse und QoL) unter BAT konnte auch 24 Monate nach der Implementierung nachgewiesen werden ^{103,104}.

Fraglich ist weiterhin, ob die BAT zu einer durch Leitlinien empfohlenen Standardtherapie der HFrEF wird. Folgend wären weitere Untersuchungen zur Charakterisierung von Subgruppen, die den höchsten Nutzen von einer BAT haben, sinnvoll. Darüber hinaus könnte die geplante Implementierung einer interventionellen Implantationstechnik in Herzkatheterlaboren für das sehr vulnerable Patient:innenkollektiv mit HFrEF sinnvoll sein. Eine interventionelle Technik, welche die Platzierung mittels Ultraschall durchführt, wird seit Juni 2021 in der BATwire Implant Kit Study (ClinicalTrials.Gov Identifier: NCT04600791) untersucht.

In Deutschland werden zur Zeit HFrEF Patient:innen in einer nicht-randomisierten Studie mit ähnlichen Ein- und Ausschlusskriterien wie die BeAT-HF Studie (BiRD-HF, DRKS-ID: DRKS00013297) eingeschlossen. Es sollen 3D-Echokardiographie- und Spiroergometrie-Daten von bis zu 110 mit BAT behandelten HFrEF Patient:innen gesammelt werden. Primärer Endpunkt ist die Veränderung des linksventrikulären endsystolischen Volumenindex. Dies soll Aufschluss über die pathophysiologische Wirkweise der BAT geben und insbesondere Hinweise auf ein linksventrikuläres Remodeling liefern ¹⁵⁰. Der Einschluss der Patient:innen verläuft jedoch bislang sehr langsam, sodass unklar ist, ob diese Registerstudie eine hinreichende Patient:innenzahl für eine verlässliche Beurteilung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit einschließen wird.

Zur Beurteilung der Effektivität der BAT bei Patient:innen mit HFpEF wurde 2017 eine Registerstudie begonnen, in der Patient:innen eingeschlossen werden, die aufgrund einer therapieresistenten arteriellen Hypertonie mit BAT behandelt werden und zusätzlich Zeichen einer diastolischen Herzinsuffizienz aufweisen (ClinicalTrials.Gov Identifier: NCT02876042) ¹⁵¹. Der Studieneinschluss wird im Sommer 2024 abgeschlossen sein.

5. Literaturverzeichnis

- 1 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2016; **18**: 891–975.
- 2 Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006; **11**: 95–107.
- 3 Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, *et al.* Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *European Journal of Heart Failure* 2011; **13**: 518–27.
- 4 Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology* 2016; **13**: 368–78.
- 5 Butler J, Fonarow GC, Zile MR, *et al.* Developing Therapies for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Current State and Future Directions. *JACC: Heart Failure* 2014; **2**: 97–112.
- 6 Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet* 2003; **362**: 777–81.
- 7 Shah RV, Desai AS, Givertz MM. The Effect of Renin-Angiotensin System Inhibitors on Mortality and Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiac Failure* 2010; **16**: 260–7.
- 8 Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update. *Circulation* 2017; **135**: e146–603.
- 9 Fleck E *et al.* Deutscher Herzbericht 2018. 34. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Frankfurt am Main: Deutsche Herzstiftung e.V., 2023. <https://epaper.herzstiftung.de/#0> (zuletzt abgerufen am 19.04.2024)
- 10 Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, *et al.* The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; **63**: 1123–33.
- 11 Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, *et al.* 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; **62**: e147–239.
- 12 Statistisches Bundesamt Deutschland. Krankenhauspatienten: Deutschland, Jahre, Hauptdiagnose ICD-10 Diagnosen der Krankenhauspatienten. Genesis-Online. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> (zuletzt abgerufen am 17.04.2024)
- 13 Statistisches Bundesamt Deutschland. Krankheitskosten, Krankheitskosten je Einwohner: Deutschland, Jahre, Krankheitsdiagnosen (ICD-10). Genesis Online. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> (zuletzt abgerufen am 17.04.2024)
- 14 Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, *et al.* EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure* 2013; **15**: 808–17.

- 15 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die häufigsten Todesursachen (ab 1998). https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_orientation?p_uid=gastd&p_aid=10159635&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=516&p_ansnr=68111598&p_version=2&D.000=1&D.001=3&D.002=3&D.003=3 (zuletzt abgerufen am 17.04.2024)
- 16 Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology* 2012; **21**: 365–71.
- 17 Halbach M, Fritz T, Madershahian N, Pfister R, Reuter H. Baroreflex Activation Therapy in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Available Data and Future Perspective. *Curr Heart Fail Rep* 2016; **13**: 71–6.
- 18 Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J* 2001; **22**: 1136–43.
- 19 Chaggar PS, Malkin CJ, Shaw SM, Williams SG, Channer KS. Neuroendocrine Effects on the Heart and Targets for Therapeutic Manipulation in Heart Failure. *Cardiovascular Therapeutics* 2009; **27**: 187–93.
- 20 Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, *et al.* Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996; **94**: 2807–16.
- 21 Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, *et al.* Plasma Norepinephrine as a Guide to Prognosis in Patients with Chronic Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 1984; **311**: 819–23.
- 22 Usman A, Gupta G. Physiology, Bowditch Effect. StatPearls Publishing, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537021/> (zuletzt abgerufen am 17.04.2024)
- 23 Just H. Pathophysiological targets for beta-blocker therapy in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1996; **17 Suppl B**: 2–7.
- 24 Herold G. Innere Medizin, Köln: Eigenverlag, 2014.
- 25 Gill RM, Jones BD, Corbly AK, *et al.* Exhaustion of the Frank–Starling mechanism in conscious dogs with heart failure induced by chronic coronary microembolization. *Life Sciences* 2006; **79**: 536–44.
- 26 Rea M, Dunlap M. Renal hemodynamics in heart failure: implications for treatment. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2008; **17**: 87–92.
- 27 Lee CYW, Burnett JC. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev* 2007; **12**: 131.
- 28 Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, *et al.* Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and B-Type Natriuretic Peptide in the General Community: Determinants and Detection of Left Ventricular Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; **47**: 345–53.
- 29 Arnold JMO, Liu P, Demers C, *et al.* Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: Diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006; **22**: 23–45.

- 30 Piepoli MF, Flather M, Coats AJ. Overview of studies of exercise training in chronic heart failure: the need for a prospective randomized multicentre European trial. *Eur Heart J* 1998; **19**: 830–41.
- 31 McKelvie RS, Teo KK, McCartney N, Humen D, Montague T, Yusuf S. Effects of exercise training in patients with congestive heart failure: A critical review. *Journal of the American College of Cardiology* 1995; **25**: 789–96.
- 32 Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, *et al.* Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; **301**: 1451–9.
- 33 O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, *et al.* Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009; **301**: 1439–50.
- 34 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz 2017. file:///C:/Users/User/Downloads/herzinsuffizienz-2aufl-vers2-kurz.pdf (zuletzt abgerufen am 17.04.2024)
- 35 Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; **37**: 1677–82.
- 36 Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, *et al.* Obesity and the Risk of Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2002; **347**: 305–13.
- 37 Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; **38**: 789–95.
- 38 Piepoli MF, Corrà U, Veglia F, *et al.* Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: data from the MECKI Score Research Group. *European Journal of Heart Failure* 2016; **18**: 545–53.
- 39 Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, *et al.* Meta-Analysis of the Relation of Body Mass Index to All-Cause and Cardiovascular Mortality and Hospitalization in Patients With Chronic Heart Failure. *American Journal of Cardiology* 2015; **115**: 1428–34.
- 40 McDonagh TA, Metra M, Adamo M, *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; **42**: 3599–726.
- 41 SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; **327**: 685–91.
- 42 SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; **325**: 293–302.
- 43 Garg R, Yusuf S, Bussmann WD, *et al.* Overview of Randomized Trials of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Mortality and Morbidity in Patients With Heart Failure. *JAMA* 1995; **273**: 1450–6.

- 44 Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Snapinn S. Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow-up of the CONSENSUS trial). *The American Journal of Cardiology* 1990; **66**: D40–5.
- 45 Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor–Associated Elevations in Serum Creatinine: Is This a Cause for Concern? *Arch Intern Med* 2000; **160**: 685–93.
- 46 Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, *et al.* Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: A meta-analysis of major clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; **41**: 1529–38.
- 47 McMurray JJV, Packer M, Desai AS, *et al.* Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2014; **371**: 993–1004.
- 48 Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, *et al.* The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2016; **81**: 878–90.
- 49 Uijl E, Roksnoer LCW, Hoorn EJ, Danser AHJ. From ARB to ARNI in Cardiovascular Control. *Curr Hypertens Rep* 2016; **18**: 86.
- 50 McKelvie R. S., Yusuf S., Pericak D., *et al.* Comparison of Candesartan, Enalapril, and Their Combination in Congestive Heart Failure. *Circulation* 1999; **100**: 1056–64.
- 51 Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; **39**: 463–70.
- 52 Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1667–75.
- 53 Lechat P, Dargie HJ. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet* 1999; **353**: 9–13.
- 54 Hjalmarson Å, Goldstein S, Fagerberg B, *et al.* Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalizations, and Well-being in Patients With Heart Failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000; **283**: 1295–302.
- 55 Packer M, Coats AJS, Fowler MB, *et al.* Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2001; **344**: 1651–8.
- 56 de Groote P, Ennezat P-V, Mouquet F. Bisoprolol in the treatment of chronic heart failure. *Vasc Health Risk Manag* 2007; **3**: 431–9.
- 57 Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators, Eichhorn EJ, Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Bristow MR, Lavori PW. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1659–67.
- 58 Seoudy AK, Schulte, DM, Hollstein, T, Böhm, R, Cascorbi, I, Lause, M. Gliflozine zur Therapie der Herz- und Niereninsuffizienz bei Typ-2-Diabetes. *Deutsches Ärzteblatt* 2021; **118**: 122-9.

- 59 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, *et al.* Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2019; **381**: 1995–2008.
- 60 Jackson AM, Dewan P, Anand IS, *et al.* Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation* 2020; **142**: 1040–54.
- 61 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; **341**: 709–17.
- 62 Zannad Faiez, McMurray John J.V., Krum Henry, *et al.* Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *New England Journal of Medicine* 2011; **364**: 11–21.
- 63 Rosendorff Clive, Black Henry R., Cannon Christopher P., *et al.* Treatment of Hypertension in the Prevention and Management of Ischemic Heart Disease. *Circulation* 2007; **115**: 2761–88.
- 64 Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Cardiology* 2002; **82**: 149–58.
- 65 Swedberg K, Komajda M, Böhm M, *et al.* Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet* 2010; **376**: 875–85.
- 66 Swedberg K, Komajda M, Böhm M, *et al.* Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose?: Findings From the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; **59**: 1938–45.
- 67 Böhm M, Borer J, Ford I, *et al.* Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013; **102**: 11–22.
- 68 The Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 1997; **336**: 525–33.
- 69 Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-Based Differences in the Effect of Digoxin for the Treatment of Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2002; **347**: 1403–11.
- 70 Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015; **36**: 1831–8.
- 71 Ziff OJ, Lane DA, Samra M, *et al.* Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015; **351**: h4451.
- 72 Betts TR, Sadarmin PP, Tomlinson DR, *et al.* Absolute risk reduction in total mortality with implantable cardioverter defibrillators: analysis of primary and secondary prevention trial data to aid risk/benefit analysis. *Europace* 2013; **15**: 813–9.
- 73 Bardy GH, Lee KL, Mark DB, *et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; **352**: 225–37.
- 74 Theuns DAMJ, Smith T, Hunink MGM, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization

therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2010; **12**: 1564–70.

- 75 Meinertz T et al. Deutscher Herzbericht 2016. 28. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland. Frankfurt am Main: Deutsche Herzstiftung e.V., 2016. file:///C:/Users/User/Downloads/herzbericht-2016-1.pdf (zuletzt abgerufen am 17.04.2024)
- 76 Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, Lauria SS, Gold MR, Gottlieb SS. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology* 1995; **75**: 460–4.
- 77 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2140–50.
- 78 Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 111–8.
- 79 Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013; **34**: 3547–56.
- 80 Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1395–405.
- 81 Köbe J, Andresen D, Maier S, et al. Complications and 1-year benefit of cardiac resynchronization therapy in patients over 75 years of age — Insights from the German Device Registry. *International Journal of Cardiology* 2017; **228**: 784–9.
- 82 Steger A. Der Baroreflex: Physiologie, klinische Bedeutung und Diagnostik. *Klinische Neurophysiologie* 2018; **3**: 143–51.
- 83 Kougas P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit* 2010; **16**: RA1–8.
- 84 Courand P-Y, Feugier P, Workineh S, Harbaoui B, Bricca G, Lantelme P. Baroreceptor stimulation for resistant hypertension: First implantation in France and literature review. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2014; **107**: 690–6.
- 85 Fadel PJ, Strømstad M, Wray DW, Smith SA, Raven PB, Secher NH. New insights into differential baroreflex control of heart rate in humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2003; **284**: H735–43.
- 86 Image Kit. CVRx. 2024. <https://www.cvr.com/newsroom/image-kit/> (zuletzt abgerufen am 19.03.2020)
- 87 Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Nervus glossopharyngeus. In: Prometheus - Kopf, Hals und Neuroanatomie, 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
- 88 Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, et al. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure* 2015; **3**: 487–96.
- 89 Sabbah Hani N., Gupta Ramesh C., Imai Makoto, et al. Chronic Electrical Stimulation of the Carotid Sinus Baroreflex Improves Left Ventricular Function and Promotes Reversal of

- Ventricular Remodeling in Dogs With Advanced Heart Failure. *Circulation: Heart Failure* 2011; **4**: 65–70.
- 90 Mortara Andrea, La Rovere Maria Teresa, Pinna Gian Domenico, *et al.* Arterial Baroreflex Modulation of Heart Rate in Chronic Heart Failure. *Circulation* 1997; **96**: 3450–8.
 - 91 Halbach M, Fritz T, Madershahian N, Pfister R, Reuter H. [Baroreflex activation therapy. A novel interventional approach to treat heart failure with reduced ejection fraction]. *Herz* 2015; **40**: 959–65.
 - 92 Weaver FA, Abraham WT, Little WC, *et al.* Surgical Experience and Long-term Results of Baroreflex Activation Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2016; **28**: 320–8.
 - 93 de Leeuw PW, Alnima T, Lovett E, *et al.* Bilateral or unilateral stimulation for baroreflex activation therapy. *Hypertension* 2015; **65**: 187–92.
 - 94 Toorop RJ, Ousrout R, Scheltinga MRM, Moll FL, Bleys RLAW. Carotid baroreceptors are mainly localized in the medial portions of the proximal internal carotid artery. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger* 2013; **195**: 248–52.
 - 95 Hoppe UC, Brandt M-C, Wachter R, *et al.* Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *Journal of the American Society of Hypertension* 2012; **6**: 270–6.
 - 96 Zucker Irving H., Hackley Johnnie F., Cornish Kurtis G., *et al.* Chronic Baroreceptor Activation Enhances Survival in Dogs With Pacing-Induced Heart Failure. *Hypertension* 2007; **50**: 904–10.
 - 97 Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, *et al.* Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study. *European Journal of Heart Failure* 2014; **16**: 977–83.
 - 98 Zile MR, Abraham WT, Weaver FA, *et al.* Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction: safety and efficacy in patients with and without cardiac resynchronization therapy. *European Journal of Heart Failure* 2015; **17**: 1066–74.
 - 99 Coats AJS, Abraham WT, Zile MR, *et al.* Baroreflex activation therapy with the Barostim™ device in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a patient level meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Heart Failure* 2022; **24**: 1665–73.
 - 100 Halbach M, Abraham WT, Butter C, *et al.* Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in patients with and without coronary artery disease. *International Journal of Cardiology* 2018; **266**: 187–92.
 - 101 Katsube Y, Sato H, Naka M, *et al.* Decreased baroreflex sensitivity in patients with stable coronary artery disease is correlated with the severity of coronary narrowing. *The American Journal of Cardiology* 1996; **78**: 1007–10.
 - 102 Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, *et al.* Baroreflex Activation Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2020; **76**: 1–13.

- 103 Mtaschetta-Millane, M. Totality of evidence from Beat-HF study shows cvrx's Barostim provides long-term benefits for patients with heart failure. DAIC. 2023. <http://www.dicardiology.com/content/totality-evidence-beat-hf-study-shows-cvrxs-barostim-provides-long-term-benefits-patients> (zuletzt abgerufen am 12. 04.2024)
- 104 Sandoval, E. CVRX reports preliminary results of the Beat-HF post-market randomized clinical trial. CVRx. 2023. <https://ir.cvr.com/news-releases/news-release-details/cvr-reports-preliminary-results-beat-hf-post-market-randomized> (zuletzt abgerufen am 12.04.2024)
- 105 Borisenko O, Müller-Ehmsen J, Lindenfeld J, Rafflenbeul E, Hamm C. An early analysis of cost-utility of baroreflex activation therapy in advanced chronic heart failure in Germany. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; **18**: 163.
- 106 Wasserman K, Hansen J, Sue D, Stringer W, Whipp B. Principles of Exercise Testing and Interpretation, 5. Auflage. Baltimore, Maryland, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- 107 Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986; **60**: 2020–7.
- 108 Dumitrescu D, Rosenkranz S. Atlas Spiroergometrie und pulmonale Hypertonie, 3. Auflage. Freiburg: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, 2015.
- 109 Hager A, Dumitrescu D, Faehling D. Spiroergometrie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, 2. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag AG, 2014.
- 110 Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1988; **77**: 552–9.
- 111 Wagner J, Agostoni P, Arena R, *et al.* The Role of Gas Exchange Variables in Cardiopulmonary Exercise Testing for Risk Stratification and Management of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Am Heart J* 2018; **202**: 116–26.
- 112 Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, *et al.* Clinical Correlates and Prognostic Significance of the Ventilatory Response to Exercise in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; **29**: 1585–90.
- 113 Herdy AH, Ritt LEF, Stein R, *et al.* Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. *Arq Bras Cardiol* 2016; **107**: 467–81.
- 114 Francis DP, Shamim W, Davies LC, *et al.* Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J* 2000; **21**: 154–61.
- 115 Reindl I, Wernecke KD, Opitz C, *et al.* Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: possible role of pulmonary vasoconstriction. *Am Heart J* 1998; **136**: 778–85.
- 116 Myers J, Salleh A, Buchanan N, *et al.* Ventilatory mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure. *American Heart Journal* 1992; **124**: 710–9.
- 117 Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *American Heart Journal* 2004; **147**: 354–60.

- 118Arena R, Guazzi M, Myers J, *et al.* Prognostic Value of Capnography During Rest and Exercise in Patients With Heart Failure. *Congestive Heart Failure* 2012; **18**: 302–7.
- 119Matsumoto A, Itoh H, Eto Y, *et al.* End-tidal CO₂ pressure decreases during exercise in cardiac patients: Association with severity of heart failure and cardiac output reserve. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; **36**: 242–9.
- 120van Bilsen M, Patel HC, Bauersachs J, *et al.* The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* 2017; **19**: 1361–78.
- 121Notarius CF, Millar PJ, Keir DA, *et al.* Training heart failure patients with reduced ejection fraction attenuates muscle sympathetic nerve activation during mild dynamic exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2019; **317**: R503–12.
- 122Keir DA, Notarius CF, Badrov MB, Millar PJ, Floras JS. Heart failure-specific inverse relationship between the muscle sympathetic response to dynamic leg exercise and $\dot{V}O_{2peak}$. *Appl Physiol Nutr Metab* 2021; **46**: 1119–25.
- 123Cahalin LP, Chase P, Arena R, *et al.* A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 2013; **18**: 79–94.
- 124Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE, *et al.* Variables Measured during Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016; **67**: 780–9.
- 125Swank Ann M., Horton John, Fleg Jerome L., *et al.* Modest Increase in Peak $\dot{V}O_2$ Is Related to Better Clinical Outcomes in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation: Heart Failure* 2012; **5**: 579–85.
- 126Stevenson LW, Steimle AE, Fonarow G, *et al.* Improvement in exercise capacity of candidates awaiting heart transplantation. *Journal of the American College of Cardiology* 1995; **25**: 163–70.
- 127Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, *et al.* Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2002; **346**: 1845–53.
- 128Cleland John G.F., Daubert Jean-Claude, Erdmann Erland, *et al.* The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 2005; **352**: 1539–49.
- 129Dunselman PHJM, Van Der Mark TW, Kuntze CEE, *et al.* Different results in cardiopulmonary exercise tests after long-term treatment with felodipine and enalapril in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1990; **11**: 200–6.
- 130Vitale G, Romano G, Di Franco A, *et al.* Early Effects of Sacubitril/Valsartan on Exercise Tolerance in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Journal of Clinical Medicine* 2019; **8**: 262.
- 131Cattadori G, Giraldi F, Berti M, *et al.* Assessment of cardiac resynchronization therapy response. *International Journal of Cardiology* 2009; **136**: 240–2.

- 132 Arena R, Peberdy MA, Myers J, Guazzi M, Tevald M. Prognostic value of resting end-tidal carbon dioxide in patients with heart failure. *International Journal of Cardiology* 2006; **109**: 351–8.
- 133 Cohn J, Hawkins M, Levine H, *et al.* Comparative Effects of Therapy With Captopril and Digoxin in Patients With Mild to Moderate Heart Failure. *JAMA* 1988; **259**: 539–44.
- 134 Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, *et al.* Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart* 2002; **87**: 235–41.
- 135 Wilson John R., Groves Jay, Rayos Glenn. Circulatory Status and Response to Cardiac Rehabilitation in Patients With Heart Failure. *Circulation* 1996; **94**: 1567–72.
- 136 Carson PE. Beta blocker treatment in heart failure. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1999; **41**: 301–21.
- 137 Lindenfeld J, Gupta R, Grazette L, *et al.* Response by Sex in Patient-Centered Outcomes With Baroreflex Activation Therapy in Systolic Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2021; **9**: 430–8.
- 138 Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; **36**: 1974–82.
- 139 Zoccali Carmine, Mallamaci Francesca, Parlongo Saverio, *et al.* Plasma Norepinephrine Predicts Survival and Incident Cardiovascular Events in Patients With End-Stage Renal Disease. *Circulation* 2002; **105**: 1354–9.
- 140 Iliescu Radu, Irwin Eric D., Georgakopoulos Dimitrios, Lohmeier Thomas E. Renal Responses to Chronic Suppression of Central Sympathetic Outflow. *Hypertension* 2012; **60**: 749–56.
- 141 Ruggenenti P, Remuzzi G. Dealing with Renin-Angiotensin Inhibitors, Don't Mind Serum Creatinine. *AJN* 2012; **36**: 427–9.
- 142 Siewert-Delle A, Ljungman S, Hartford M, Wikstrand J. Effect of 14 years of Antihypertensive Treatment on Renal Function and Urinary Albumin Excretion in Primary Hypertension. *Am J Hypertens* 1996; **9**: 841–9.
- 143 Alnima Teba, de Leeuw Peter W., Tan Frans E.S., Kroon Abraham A., null null. Renal Responses to Long-Term Carotid Baroreflex Activation Therapy in Patients With Drug-Resistant Hypertension. *Hypertension* 2013; **61**: 1334–9.
- 144 Chapleau MW, Hajduczuk G, Abboud FM. Peripheral and central mechanisms of baroreflex resetting. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1989; **15**: 31–43.
- 145 Mccubbin JW, Green JH, Page IH. Baroreceptor Function in Chronic Renal Hypertension. *Circulation Research* 1956; **4**: 205–10.
- 146 Gronda E, Francis D, Zannad F, Hamm C, Brugada J, Vanoli E. Baroreflex activation therapy: a new approach to the management of advanced heart failure with reduced ejection fraction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2017; **18**: 641–9.
- 147 Victor RG. Carotid baroreflex activation therapy for resistant hypertension. *Nature Reviews Cardiology* 2015; **12**: 451–63.

- 148 O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, *et al.* Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2008; **156**: 662–73.
- 149 Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011; **8**: 30–41.
- 150 Duncker D, Bauersachs J. Current and future use of neuromodulation in heart failure. *Eur Heart J Suppl* 2022; **24**: E28–34.
- 151 Wallbach M, Koziolok MJ, Wachter R. Barorezeptoraktivierungstherapie. *Internist* 2018; **59**: 1011–20.

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Barorezeptoren	24
Abbildung 2: Mechanismus der BAT	25
Abbildung 3: Barostim neo™ System	26
Abbildung 4: Implantation der Karotissinuselektrode	27
Abbildung 5: Telemetrische Programmierung der BAT	28

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie und weiterer Studien zur BAT bei HFrEF	53
--	----

6.3. Wirksamkeitsendpunkte nach 6 und 12 Monaten Follow-up nach Aktivierung der BAT unter Verwendung aller vorhandenen Daten

Variabel	Baseline			6-Monats Follow-up				12-Monats Follow-up			
	Median	(IQR)	n	Median	(IQR)	n	p-Wert	Median	(IQR)	n	p-Wert
6MHW (m)	340	(155.3 – 412.5)	10	365	(262.8 – 423.8)	10	0.345	399	(380 - 438)	7	0.046
MLHFQ	52	(43.5 – 61.8)	8	54	(35 – 63)	9	0.866	51.5	(29.8 - 73.8)	8	0.500
LVEF (%)	30	(21 – 30)	15	33	(28.5 – 36.3)	10	0.090	31	(28.5 - 37)	9	0.025
NT-proBNP (pg/ml)	1796.5	(605 – 4565.5)	16	941	(433 – 2219.5)	17	0.056	1119	(699 - 3014)	11	0.241
eGFR (ml/min)	66	(51.5 – 87.5)	17	57	(49 – 73)	15	0.069	64.5	(40.5 - 93.3)	12	0.031
Serum Kreatinin (mg/dl)	1.1	(1.0 – 1.4)	17	1.2	(0.9 – 1.5)	17	0.325	1.2	(0.9 - 1.7)	14	0.048
Harnstoff (mg/dl)	41	(27 – 60)	17	45	(30 – 84)	17	0.193	46.5	(28.8 - 66.0)	14	0.100
Normetanephrin (pg/ml)	180	(95.7 – 212.5)	13	142.5	(69 – 197.5)	12	0.878	155	(95.6 - 248.8)	8	0.917
Metanephrin (pg/ml)	36.4	(24.1 – 47.2)	13	39.1	(32.1 – 42.7)	12	0.646	46.5	(28.8 - 66)	10	0.575
SBP (mmHg)	114	(99.5 – 124)	17	108.5	(101.3 – 118.3)	16	0.179	109	(93 - 127)	11	0.929
DBP (mmHg)	71	(64 – 80.5)	17	74.5	(65.3 – 74.5)	16	0.609	63	(61 - 92)	11	0.373
Pulsdruck (mmHg)	37	(30.5 – 48.5)	17	32	(29.3 – 38.5)	16	0.006	35	(29 - 39)	11	0.212
Herzfrequenz (bpm)	72	(63 – 90.5)	17	72.5	(64.0 – 86.3)	16	0.733	69	(61.5 - 92.5)	12	0.783

6.4. Unterschiede in den CPET-Parametern vor und nach Aktivierung der BAT bei 15 Watt (submaximale Belastung)

Variabel	Baseline Median (IQR)	Follow-Up Median (IQR)	n	p-Wert
VO ₂ (l/min)	0,51 (0,43 – 0,64)	0,55 (0,48 – 0,69)	12	0,065
indizierte VO ₂ (ml/min/kg)	5,5 (4,5 – 6,2)	6,4 (5,5 – 7,1)	12	0,050
VE (l/min)	37,0 (35,6 – 46,1)	39,3 (36,8 – 44,1)	12	0,875
Herzfrequenz (bpm)	79 (68,0 – 102,5)	99,5 (85,0 – 109,0)	12	0,084
Sauerstoffpuls (ml/Herzschlag)	6,6 (5,0 – 8,3)	6,0 (4,8 – 7,8)	12	0,814
VE/VCO ₂ -slope	37,0 (35,6 – 46,1)	39,3 (36,8 – 44,1)	12	0,875
PETCO ₂ (mmHg)	28,6 (26,0 – 30,0)	28,1 (24,6 – 30,9)	12	0,937