

Barorezeptorstimulation

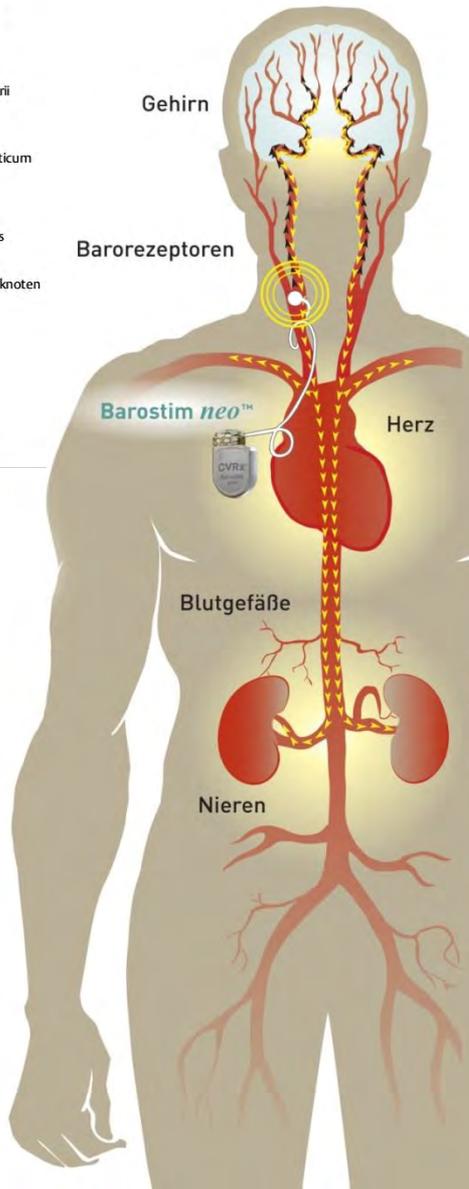
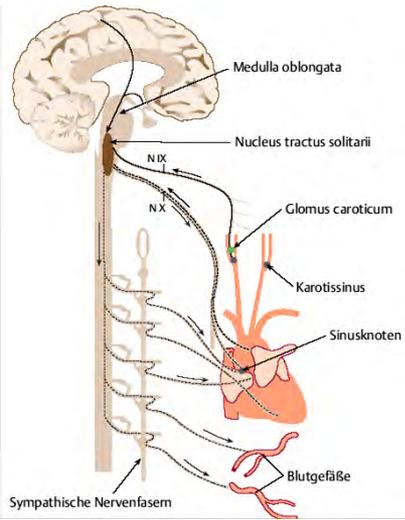


Michael Koziolk

Klinik f. Nephrologie und Rheumatologie

Universitätsmedizin Göttingen

Der Baroreflex als Therapieziel



Carotis Barorezeptor Stimulation

ZNS

Autonomes Nervensystem
*Inhibierte sympathische Aktivität und
gesteigerte parasympathische Aktivität*



Vasodilation

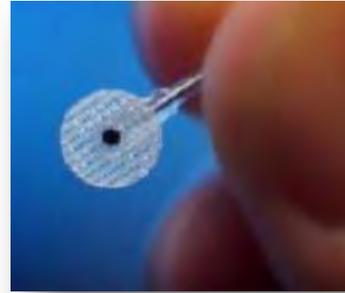
Natriurese?

Reduzierter Blutdruck

Gliederung

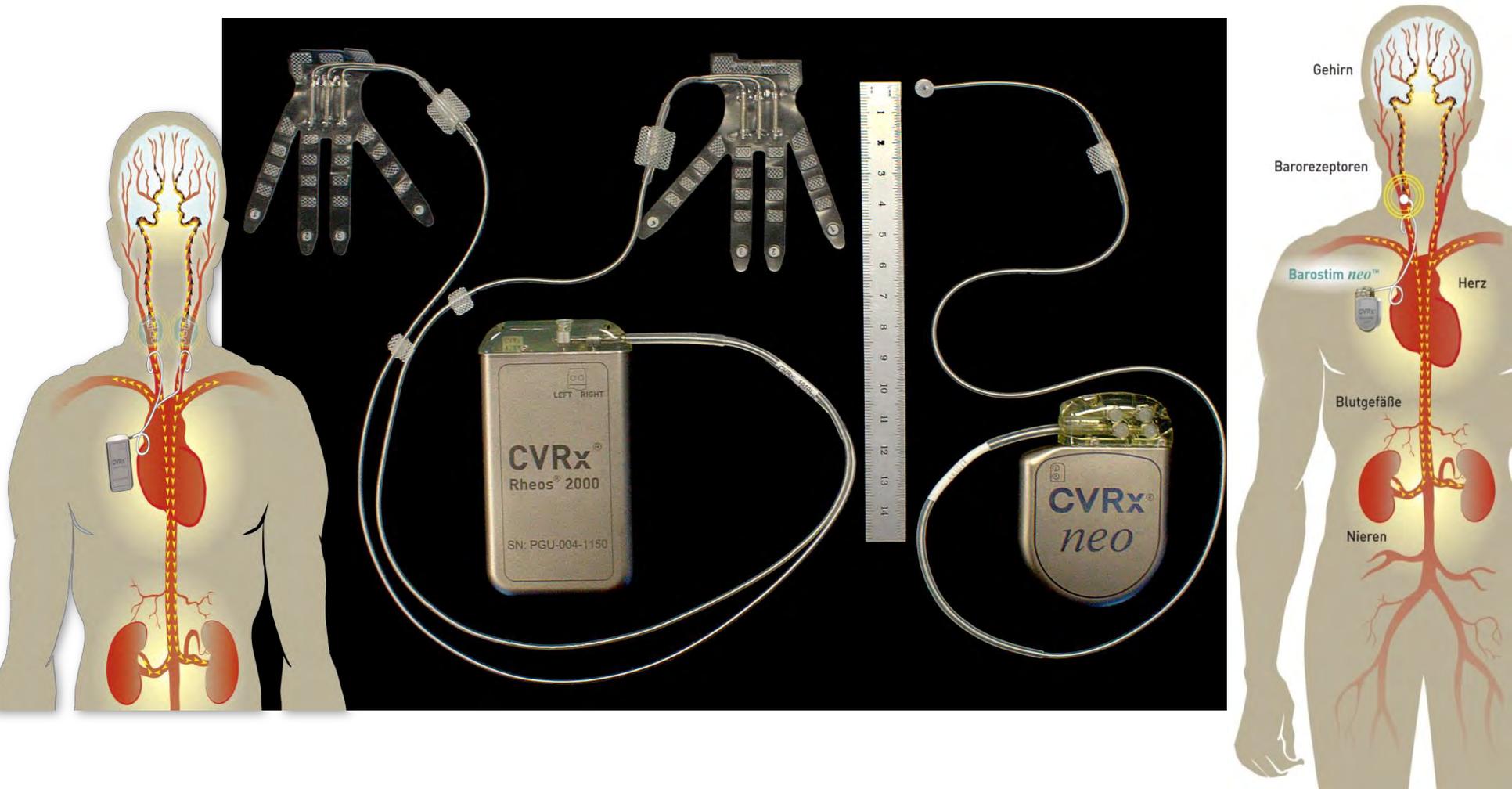
- Der Baroreflex
- Die Baroreflexaktivierungstherapie (BAT)
 - Technische Durchführung und Wirkweise
 - RR-senkende Wirkung
 - Pleiotrope Effekte
 - Nebenwirkungen
 - Ungeklärte Fragen/zukünftige Forschungsziele
- Praktische Umsetzung und Zusammenfassung

Baroreflexaktivierungstherapie (BAT)



1. Generation Rheos

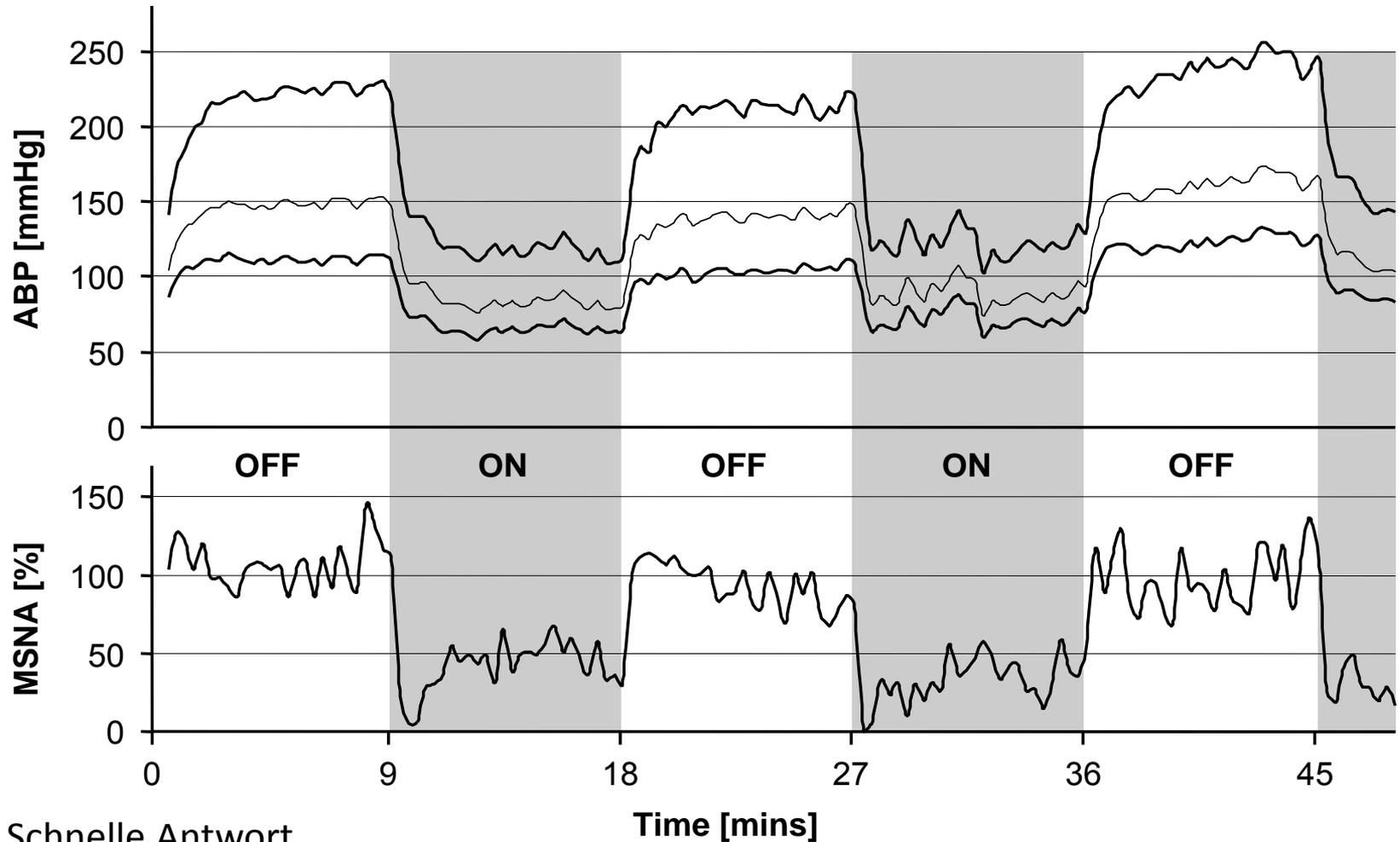
2. Generation Neo



Parameter für die Programmierung der BAT

Funktion	Parameter	Einheit	Spannbreite
Impuls	Amplitude	mA	0,8 – 20
	Dauer	μ s	15 – 500
	Frequenz	Hz	10 – 100
Elektroden	Impedanz	Ω	500 – 1500
Burst	Dauer	ms	50 - 1950
	Intervall	ms	100 - 2000

Akute Effekte der BAT

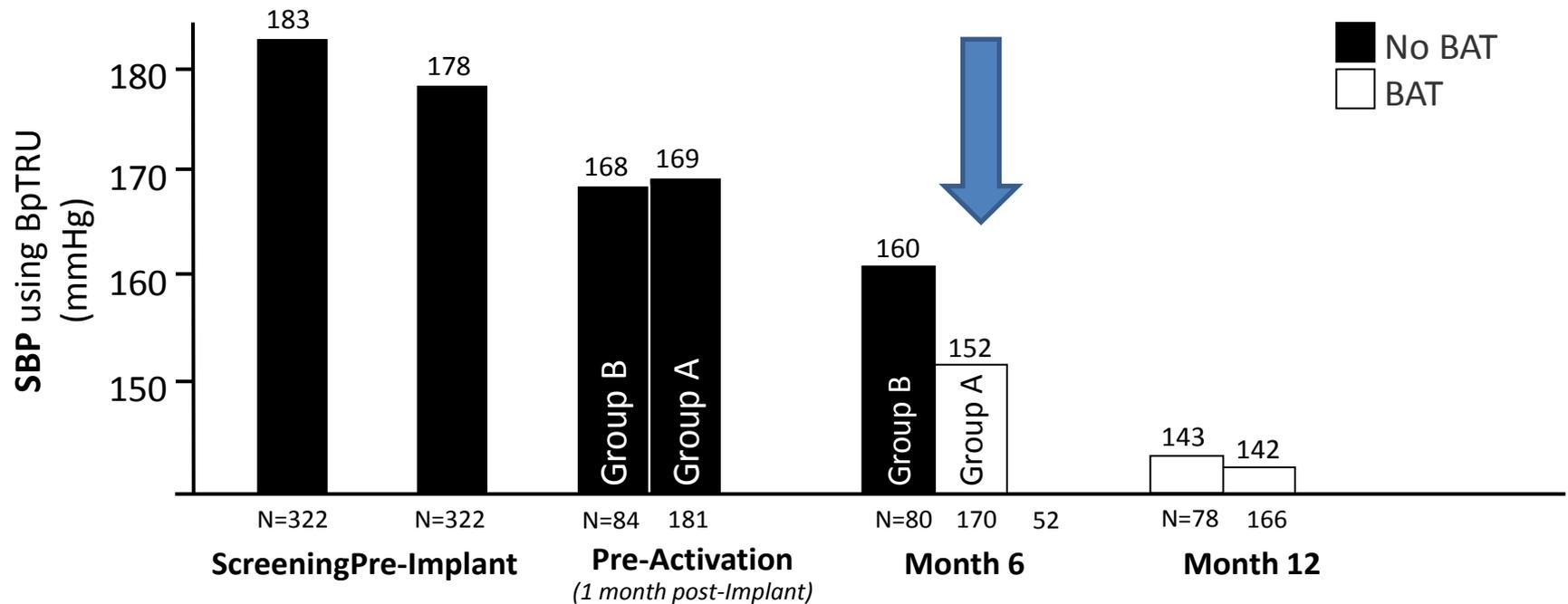


1. Schnelle Antwort
2. Individuell einstellbare Therapie
3. Dosisabhängige Antwort

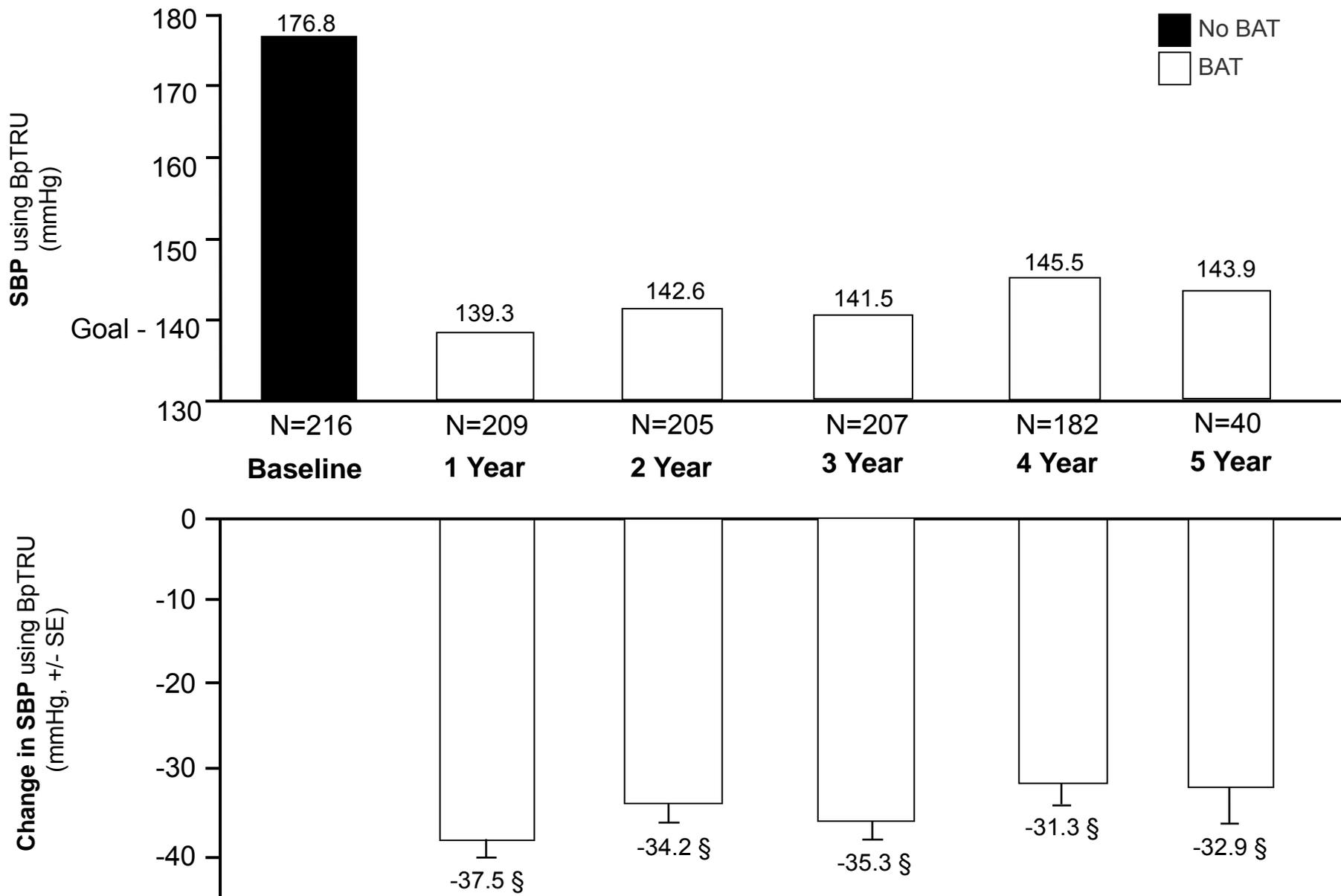
Gliederung

- Der Baroreflex
- Die Baroreflexaktivierungstherapie (BAT)
 - Technische Durchführung und Wirkweise
 - RR-senkende Wirkung
 - Pleiotrope Effekte
 - Nebenwirkungen
 - Ungeklärte Fragen/zukünftige Forschungsziele
- Praktische Umsetzung und Zusammenfassung

Rheos Trial – randomisiert, doppel-blind



Rheos Pivotal Trial Extended Follow-up SBP



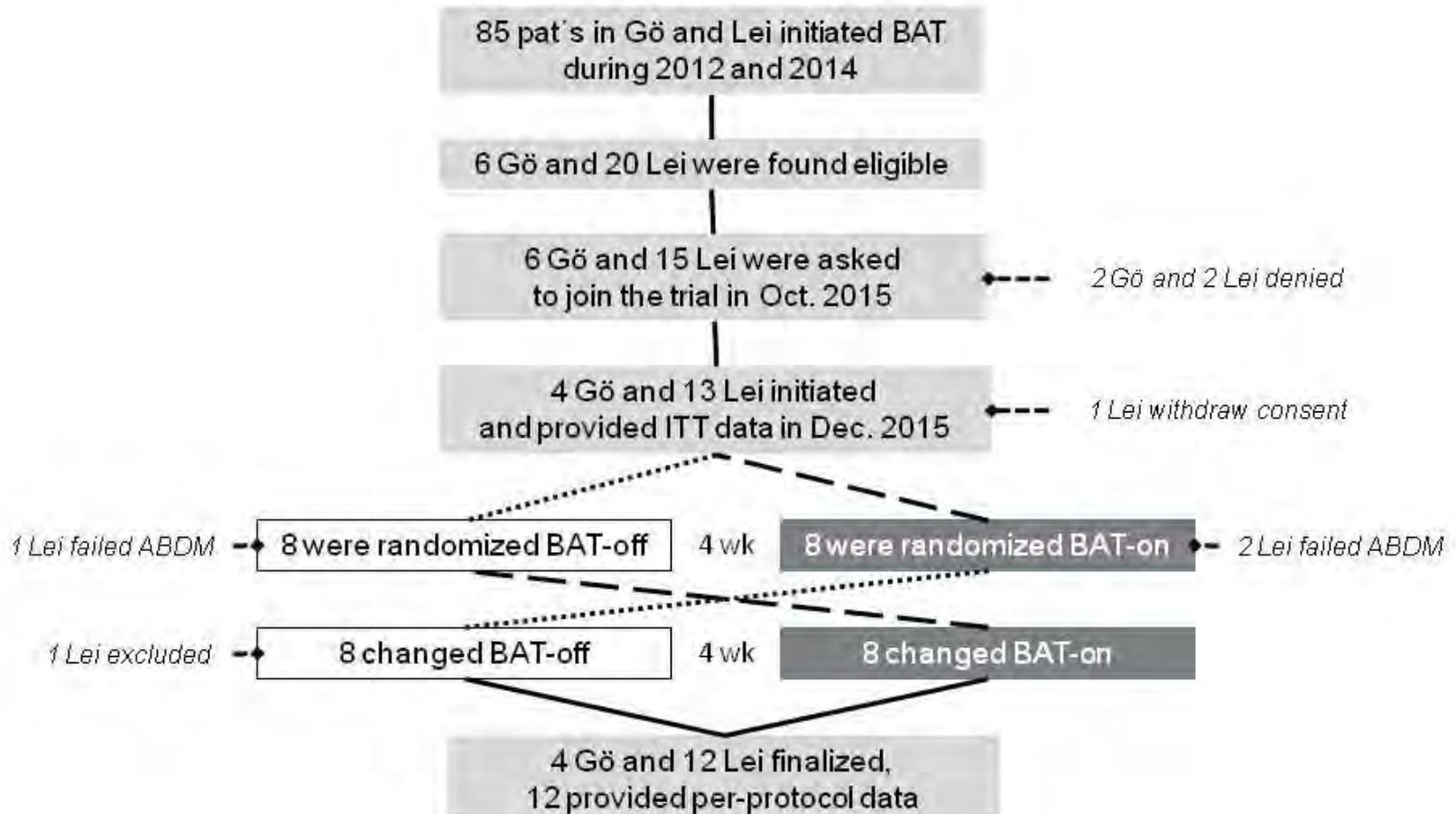
RR-Senkung durch BAT Rheos: Evidenzen

year	n	P	R	B	C	Obs. period (months)	BP-measurement			Relevant results
							ABPM	AOBP	oBP	
2006	17	x			x	1 and 3			x	Significant, dose-dependent decrease in BP up to -46 / -27 mmHg after one and up to -47 / -30 mmHg after three months.
2009	21	x			x	3			x	Significant reduction of systolic BP from 184 ± 31 to 154 ± 23 mmHg
2010	37	x			x	3, 12 and 24	x		x	Phase II study on safety and efficacy: Significant lowering of the office BP by -21 ± 4 / -12 ± 2 mmHg after 3 months (n = 37), -20 ± 4 / -8 ± 2 mmHg after one (n = 26) and -33 ± 8 / -22 ± 6 mmHg after two years (n = 17). Significant reduction in ABPM by -6 ± 3 / -4 ± 2 mmHg after 3 months (n = 26), by -13 ± 3 / -8 ± 2 mmHg after 12 months (n = 15) and -24 ± 8 / -13 ± 5 mmHg after 24 months (n = 8).
2011	265	x	x	x	x	6 and 12		x		Significantly decreased systolic BP in the treated cohort compared to the sham group after 6 months (-26 ± 30 mmHg vs. -17 ± 29 mmHg ; p = 0.03). After 6 months BAT activation in all patients and significant systolic blood pressure in both groups after 12 months (-35 ± 28 mmHg vs. -33 ± 30 mmHg).
2012	244	x			x	28±9		x		Significant reduction of BP in responders by -35 / -16 mmHg .

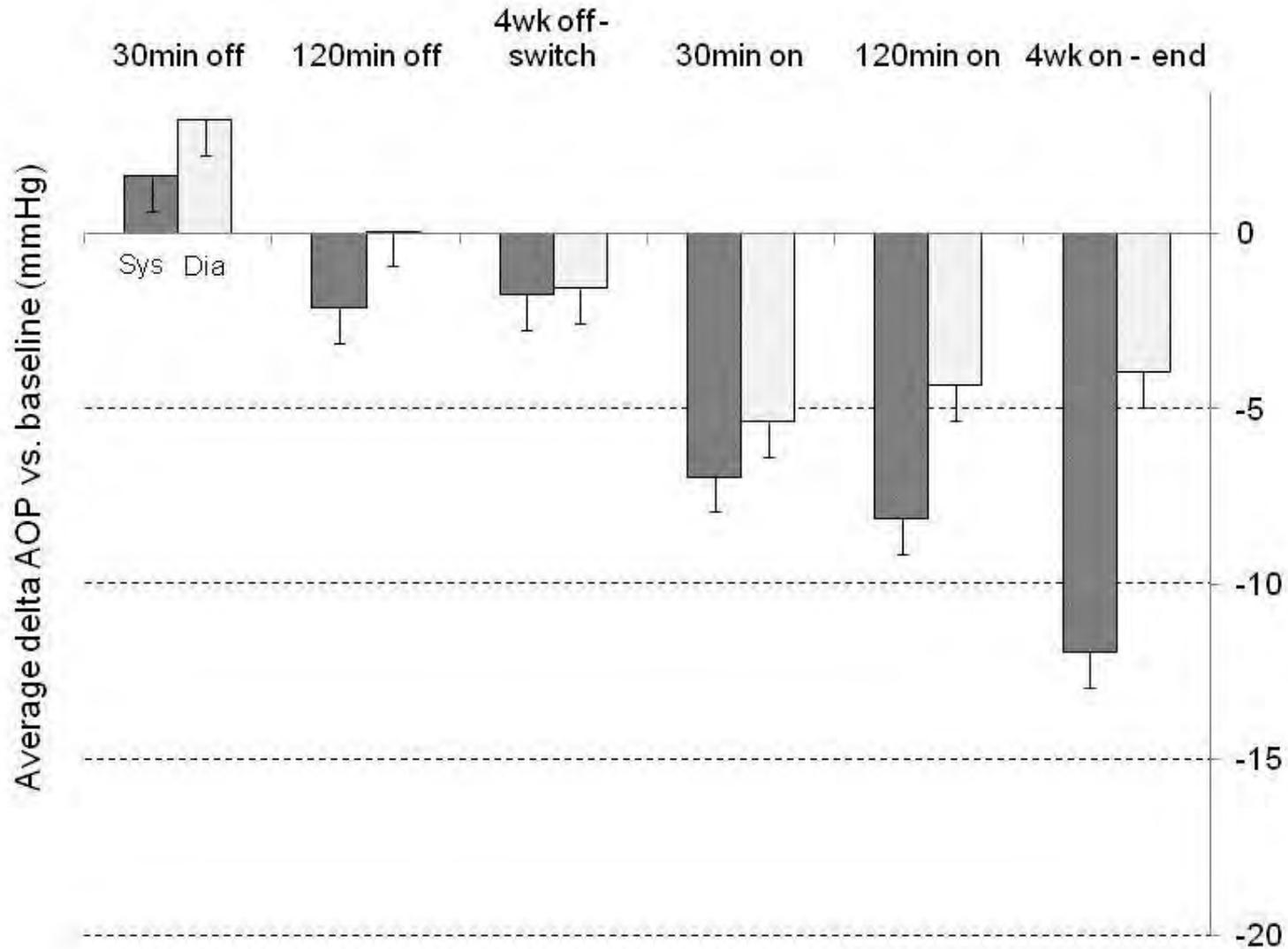
P=prospective; R=randomized; B=blinded; C=controlled

ABPM=ambulatory BPmeasurement; AOBP=automated office BP; oBP=office BP

BAT Neo RCT: on-off-on



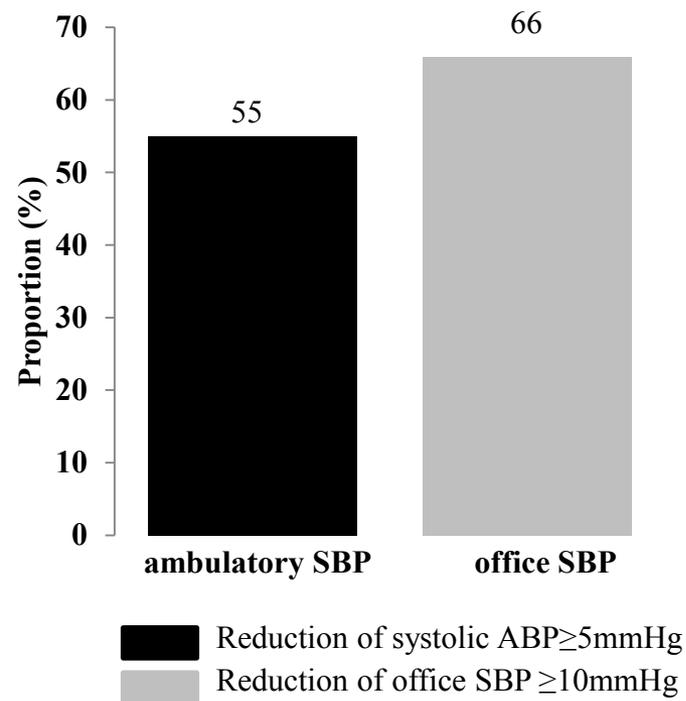
BAT Neo RCT: on-off-on



Effects of Baroreflex Activation Therapy on Ambulatory Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension

Manuel Wallbach, Luca-Yves Lehnig, Charlotte Schroer, Stephan Lüders, Enrico Böhning, Gerhard A. Müller, Rolf Wachter and Michael J. Koziolok

n=44	Baseline	6 months BAT	P
24-hour Blood Pressure			
Systolic (mmHg)	148±17	140±23	<0.01
Maximum systolic (mmHg)	190±23	182±32	0.07
Diastolic (mmHg)	82±13	77±15	<0.01
Maximum diastolic (mmHg)	117±22	108±27	<0.01
Pulse pressure (mmHg)	65±13	63±15	0.76
Heart rate (bpm)	71±10	69±12	0.22
Daytime			
Systolic (mmHg)	151±17	143±24	<0.01
Diastolic (mmHg)	85±13	79±16	<0.01
Nighttime			
Systolic (mmHg)	142±19	133±22	<0.01
Diastolic (mmHg)	77±13	72±15	0.01
Office Blood pressure			
Systolic (mmHg)	171±24	151±26	<0.01
Diastolic (mmHg)	91±18	82±17	<0.01



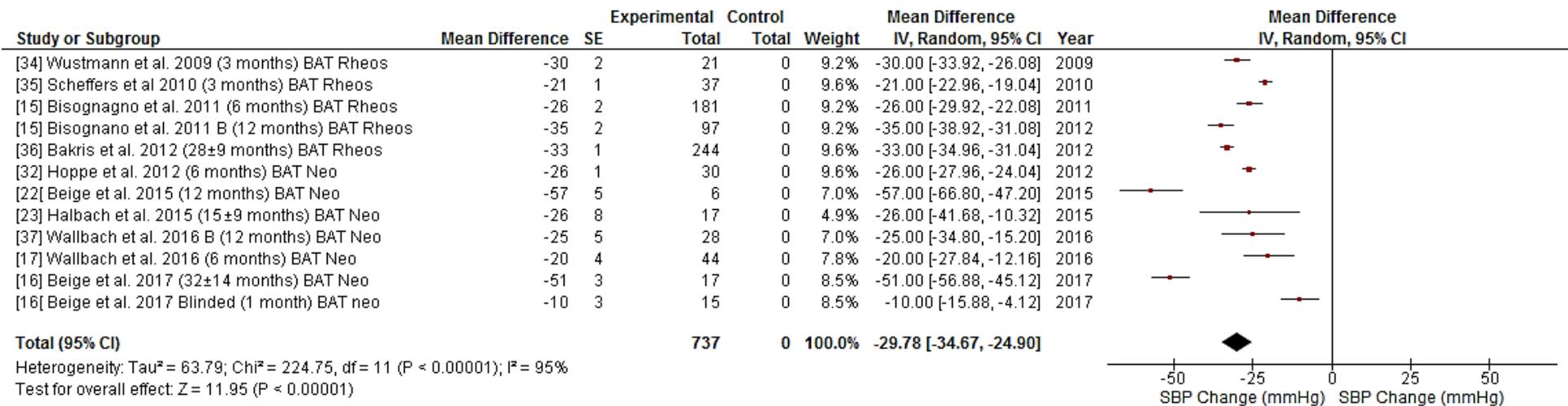
RR-Senkung durch BAT Neo: Evidenzen

year	n	P	R	B	C	Obs. period (months)	BP-measurement			Relevant results
							ABPM	AOBP	oBP	
2012	30	x			x	6		x		Significant reduction of BP by -26 ± 4.4 mmHg systolic
2015	6					12	x		x	Significant lowering of BP from 194 ± 28 to 137 ± 16 mmHg systolic in dialysis patients with reduction of the antihypertensive medications from median 5 to 3.
2015	17					15.1±8.7			x	Significant reduction of BP from 179 ± 25/98 ± 18 mmHg to 147 ± 29/84 ± 20 mmHg .
2016	44	x				6	x			Significant reduction of BP from 148 ± 17 mmHg to 140 ± 23 mmHg systolic and from 82 ± 13 mmHg to 77 ± 15 mmHg diastolic
2016	28					6 and 12	x		x	Significant reduction of systolic BP by -18 and -21 mmHg after 6 and 12 months and systolic 24h blood pressure by -14 mmHg after 12 months in patients with insufficient BP reduction after renal denervation.
2017	14	x	x	x	x	1	x	x		Significant difference in ABPM by 10/8 ± 4/3 mmHg and 10/4 ± 2/1 mmHg in AOPB after BAT off.

P=prospective; R=randomized; B=blinded; C=controlled

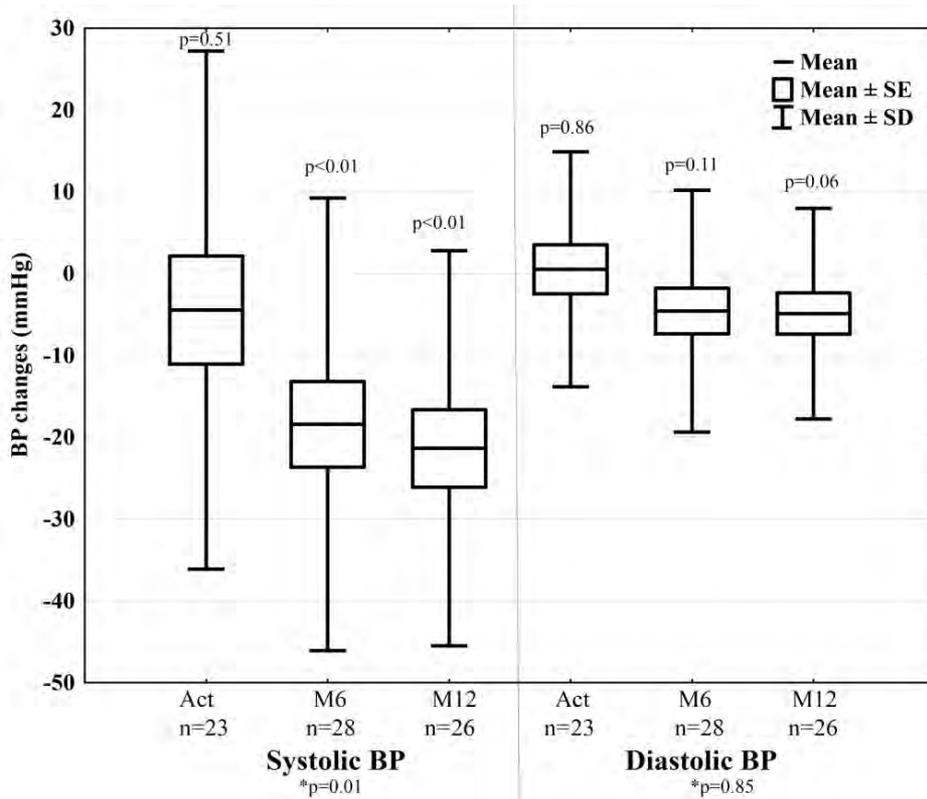
ABPM=ambulatory BP measurement; AOBP=automated office BP; oBP=office BP

Meta-Analyse BAT

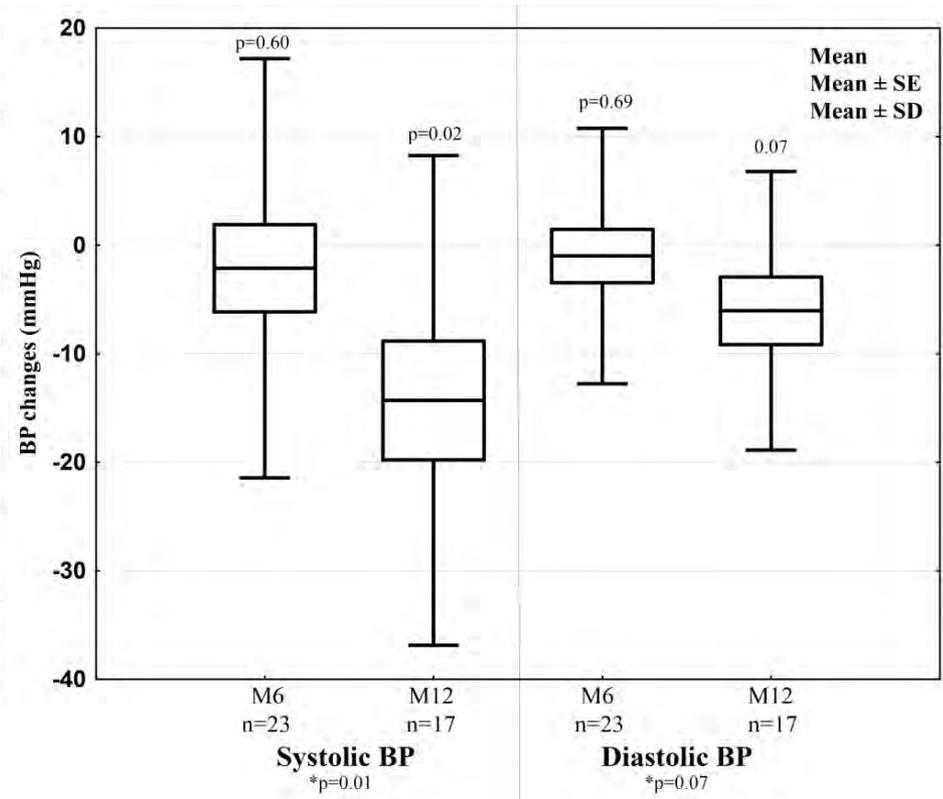


BAT bei „erfolgloser“ RDN

Office Blutdruck



Ambulanter 24-Stunden Blutdruck



BAT bei CKD

n	BAT (n = 23)
Gender	
Male	11 (48)
Female	12 (52)
Age, years	60.9±9.8
BMI, kg/m ²	32.8±6.1
Prior renal denervation	6 (26)
Number of antihypertensives	6.6±1.6
eGFR, ml/min	63.6±27.8
Proteinuria, mg/g creatinine	283.9 (83.5–555.1)
Albuminuria, mg/g creatinine	47.7 (16.9–261.6)
Mean BP, mm Hg	116.9±20.9
Type of nephropathy (abs. (%))	
Hypertensive nephropathy	15 (65)
Diabetic/hypertensive nephropathy	6 (26)
IgA-Nephritis	2 (9)
Renal transplantation	1 (4)
CKD-stage (CKD-EPI equation)	
I	2 (9)
II	6 (26)
III	9 (39)
IV	5 (21)
VD	1 (4)
Relevant concomitant diseases	
Congestive heart failure	2 (9)
Coronary heart disease	7 (30)
Diabetes mellitus	6 (26)
Hyperlipoproteinemia	18 (78)
History of smoking	17 (74)

	BAT		
	baseline (n = 23)	month 6 (n = 23)	p
Office BP			
Systolic, mm Hg	161.0±31.9	144.0±32.3	<0.01
Diastolic, mm Hg	87.4±15.2	77.7±17.1	<0.01
Mean, mm Hg	116.9±20.9	104.2±22.2	<0.01
Heart rate, bpm	73.0±12.7	68.4±10.8	0.06
ABPM*, n = 22			
Systolic, mm Hg	142.3±16.4	136.0±23.7	0.08
Diastolic, mm Hg	79.6±11.7	74.8±16.4	0.09
Mean, mm Hg	102.6±12.3	97.2±18.6	0.08
Maximum, mm Hg	179.1±20.7	179.2±33.3	0.98
Pulse pressure, mm Hg	59.9±18.6	58.5±18.8	0.30
Night systolic, mm Hg	136.7±17.0	128.7±23.7	0.04
Dipping, %	6.9±6.7	8.1±9.1	0.50
Number of antihypertensives	6.6±1.6	6.1±1.7	0.02
Patients receiving (drug classes)			
ACE-inhibitor	10 (44)	10 (44)	
AT1-blocker	13 (57)	13 (57)	
Aldosterone receptor antagonist	4 (17)	3 (13)	
Renin-inhibitor	7 (30)	6 (26)	
Beta-blocker	18 (78)	17 (74)	
Calcium-channel blockers	17 (74)	17 (74)	
Loop diuretics	13 (57)	14 (61)	
Thiazide	20 (87)	18 (78)	
Alpha-1 receptor blocker	19 (83)	14 (61)	
Alpha-2-adrenergic agonist	20 (87)	16 (70)	
Antihypertensive withdrawal and/or dose reduction		16/23 (70)	

BAT bei Dialysepatienten

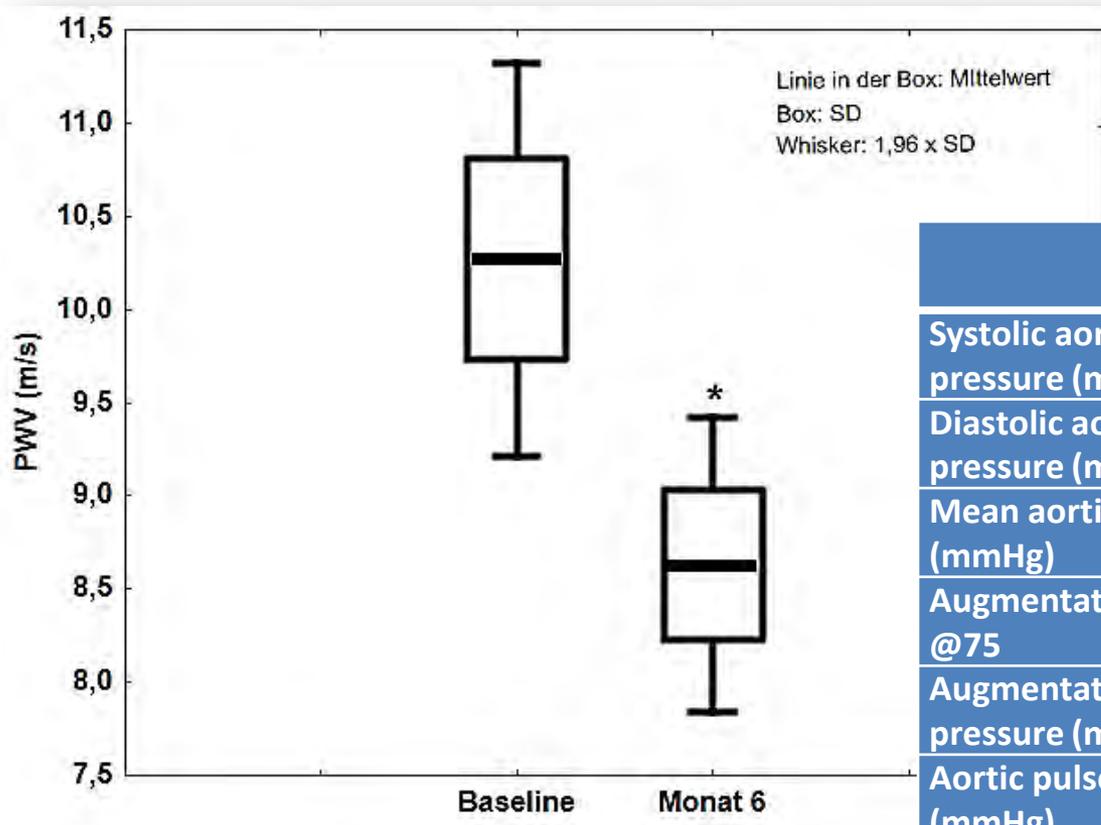
	Baseline	After BAT activation	Month 6	Month 12	P
n	6	6	6	6	
BMI	25.4 ± 4.6	–	–	–	–
Age (y)	46.8 ± 14.8	–	–	–	–
Time on dialysis before BAT (vintage, yr)	2.1 ± 1.8				
Sex (m/f)	4/2	–	–	–	–
Weight (kg predial)	85 ± 24		88 ± 20	87 ± 18	0.84
KtV ^a	1.6 ± 0.3	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.3	1.6 ± 0.5	0.22
Residual diuresis (ml/day)	883 ± 884	975 ± 890	700 ± 721	767 ± 831	0.72
Dialysate sodium (mmol/l) ^a	137.2 ± 1.3	137.2 ± 1.3	136.8 ± 1.6	136.4 ± 2.2	0.16
Ultrafiltration (l) ^a	2.7 ± 0.7	2.6 ± 0.7	2.7 ± 0.8	3.4 ± 0.4	0.25
Dial. time (h) ^a	4.4 ± 0.4	4.3 ± 0.6	4.5 ± 0.4	4.7 ± 0.3	0.05
Antihypert. med. (n)	5 (4–9)	5 (4–6)	4 (3–5)	3 (1–4)	0.01
Patients receiving (drug classes)					
ACE-inhibitor	1 (17%)	1 (17%)	2 (33%)	2 (33%)	
AT1-blocker	4 (67%)	4 (67%)	3 (50%)	3 (50%)	
Renin inhibitor	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Aldosteron receptor antagonist	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Direct Vasodilators	4 (67%)	4 (67%)	0 (0%)	0 (0%)	
Beta-blocker	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	5 (83%)	
Calcium-channel blockers	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	2 (33%)	
Loop diuretics	4 (67%)	4 (67%)	3 (50%)	2 (33%)	
Thiazide	1 (17%)	1 (17%)	1 (17%)	1 (17%)	
Alpha-1 receptor blocker	3 (50%)	3 (50%)	3 (50%)	2 (33%)	
Alpha-2-adrenergic agonist	4 (67%)	2 (33%)	1 (17%)	0 (0%)	
Antihypertensive withdrawal and/or dose reduction				6/6 (100%)	
Predial. SBP sys (mmHg)	194 ± 28	163 ± 14	140 ± 26	137 ± 16	<0.01
Predial. BP dia (mmHg)	97 ± 19	84 ± 17	78 ± 22	73 ± 17	<0.01
Postdial. BP sys (mmHg) ^a	178 ± 17	157 ± 9	138 ± 18	135 ± 29	0.02
Postdial. BP dia (mmHg) ^a	88 ± 20	79 ± 17	80 ± 19	75 ± 28	0.19
HR (1/min)	69 ± 11	65 ± 26	74 ± 13	67 ± 15	0.49
ABDM day sys (mmHg)	167 ± 30	134 ± 27	140 ± 37	137 ± 24 ^b	0.16
ABDM day dia (mmHg)	94 ± 24	79 ± 22	77 ± 20	76 ± 19 ^b	0.25
ABDM night sys (mmHg)	159 ± 26	135 ± 26	140 ± 33	136 ± 18 ^b	0.36
ABDM night dia (mmHg)	91 ± 27	75 ± 16	75 ± 20	76 ± 19 ^b	0.13

Gliederung

- Der Baroreflex
- Die Baroreflexaktivierungstherapie (BAT)
 - Technische Durchführung und Wirkweise
 - RR-senkende Wirkung
 - Pleiotrope Effekte
 - Nebenwirkungen
 - Ungeklärte Fragen/zukünftige Forschungsziele
- Praktische Umsetzung und Zusammenfassung

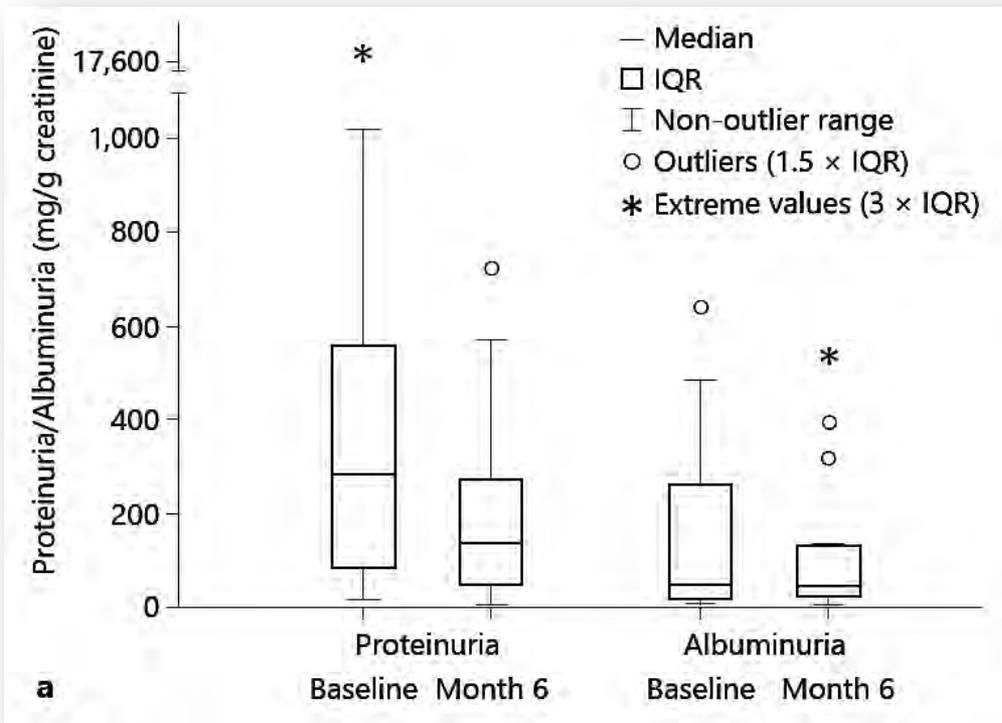
Effekte der BAT auf den zentralen Blutdruck und die Gefäßsteifigkeit

n=23

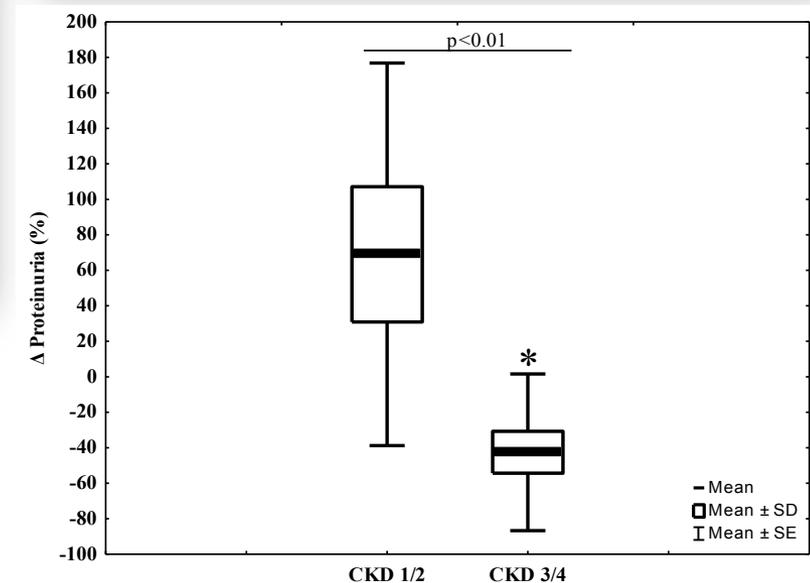
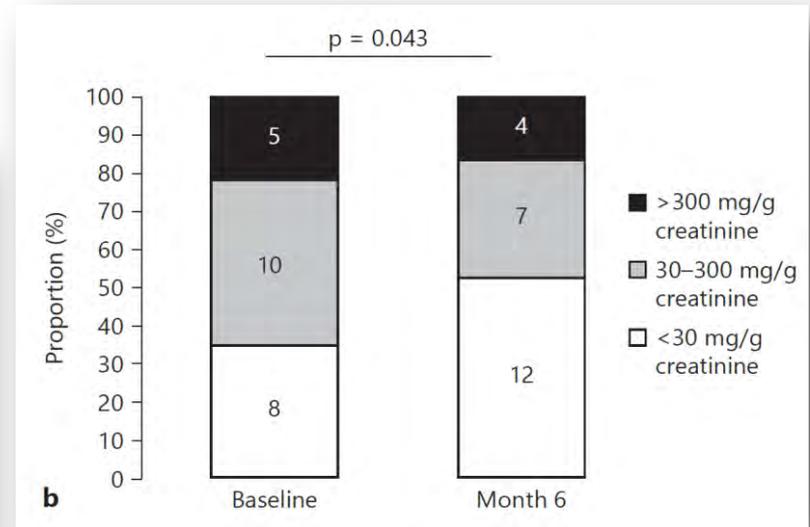


	Baseline	6 months BAT	P
Systolic aortic pressure (mmHg)	147.2±27.8	130.2±25.2	<0.01
Diastolic aortic pressure (mmHg)	84.5±16.9	74.8±14.6	0.01
Mean aortic pressure (mmHg)	109.7±20.5	97.4±18.9	<0.01
Augmentation index @75	25.8±8.8	22.3±8.4	0.02
Augmentation pressure (mmHg)	20.2±11.1	15.9±7.4	0.01
Aortic pulse pressure (mmHg)	62.9±18.6	55.2±16.0	<0.01
PWV _{cf} (m/sec)*	10.3±2.6	8.6±1.9	<0.01

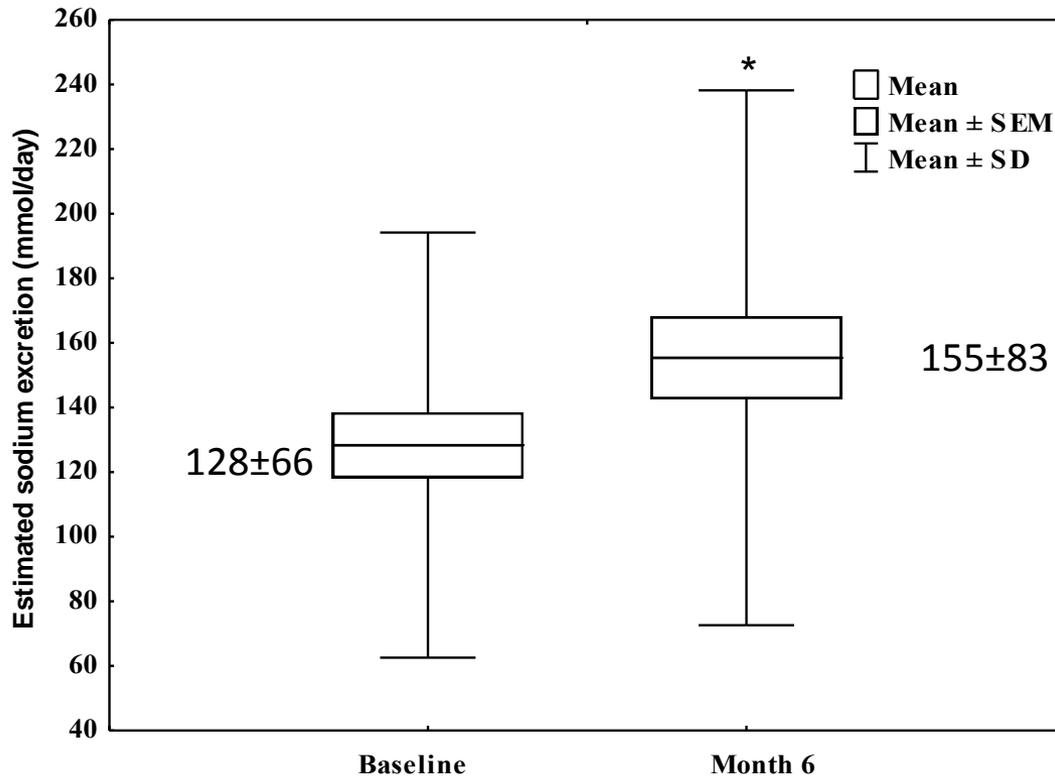
Effekte der BAT auf die Proteinurie



Proteinurie -29%, Albuminurie -19%



Einfluss der BAT auf die 24-h Na⁺-Exkretion nach Kawasaki



✓

Keine Korrelation zwischen RR-Reduktion und Anstieg der Na⁺-Ausscheidung ($r=0.0873$)

✓

Aldosteronantagonisten und Diuretika haben keinen Effekt auf die 24-h Na⁺ Exkretion zu Beginn der Studie bzw. Δ 24-h Na⁺

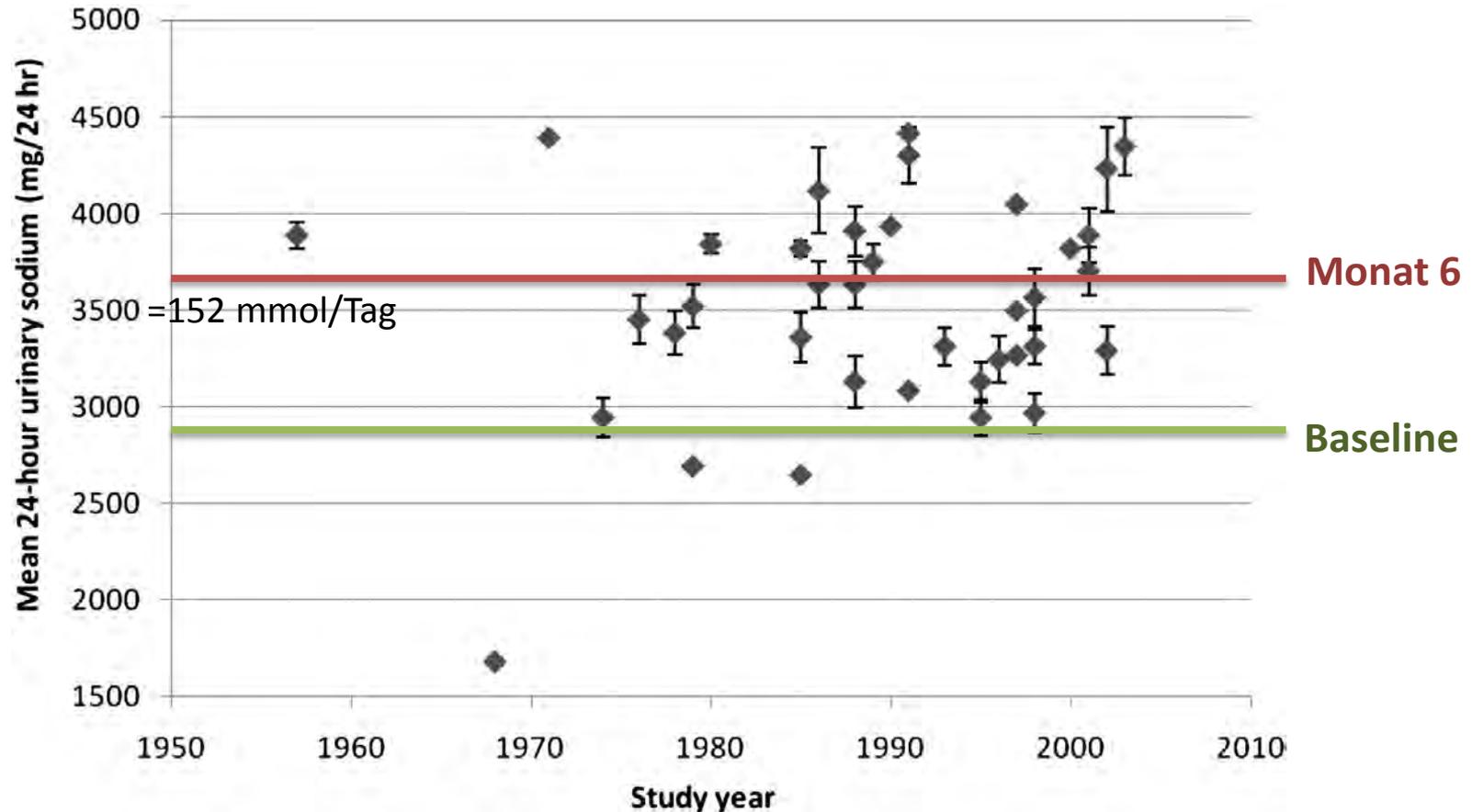
✓

Kein Unterschied in der Δ 24h Na⁺-Ausscheidung zwischen Responder und Non-Responder ($p=0.43$)

✓

Kein Unterschied im S-Na⁺ ($140,8 \pm 2,4$ vs. $140,5 \pm 2,8$ mmol/l)

Einfluss der BAT auf die 24-h Na⁺-Exkretion



Referenzwert
für Urin-Na⁺ ist
40-220
mmol/L/24h

→ Normalisierung der Na⁺-Ausscheidung nach 6 Monaten BAT ?

Effekte der BAT auf den Glc-Stoffwechsel

	baseline	6 months BAT	p
N	30	30	
HbA1c (%)	6.0±0.8	6.1± 1.0	0.44
HA1c (mmol/mol HbA1C)	42.2±8.9	42.9±10.5	0.49
OGTT			
Normal n (%)	4 (44%)	9 (30%)	
Impaired fasting glycaemia n (%)*	12 (61%)	8 (35%)	
Impaired glucose tolerance n (%)‡	6 (33%)	2 (11%)	
Diabetes mellitus n (%)	12 (40%)	12 (40%)	
	23 [†]	23 [†]	
Fasting plasma glucose (mg/dl)	110.5±24.1	103.4±24.5	<0.01
Change in plasma glucose (mg/dl)		-7.0±9.2	
Fasting plasma glucose (mmol/l)	6.1±1.3	5.7±1.4	<0.01
Fasting plasma insulin (µIU/ml)	12.1±7.2	11.8±6.3	0.88
C-Peptid ng/ml	4.2±1.6	4.0±1.9	0.50
HOMA-IR*	3.3±1.9	3.0±1.6	0.48
HOMA-β %*	102.7±65.0	130.7±90.2	0.20
IS_{Quick1}*	0.33±0.03	0.33±0.03	0.56

Gliederung

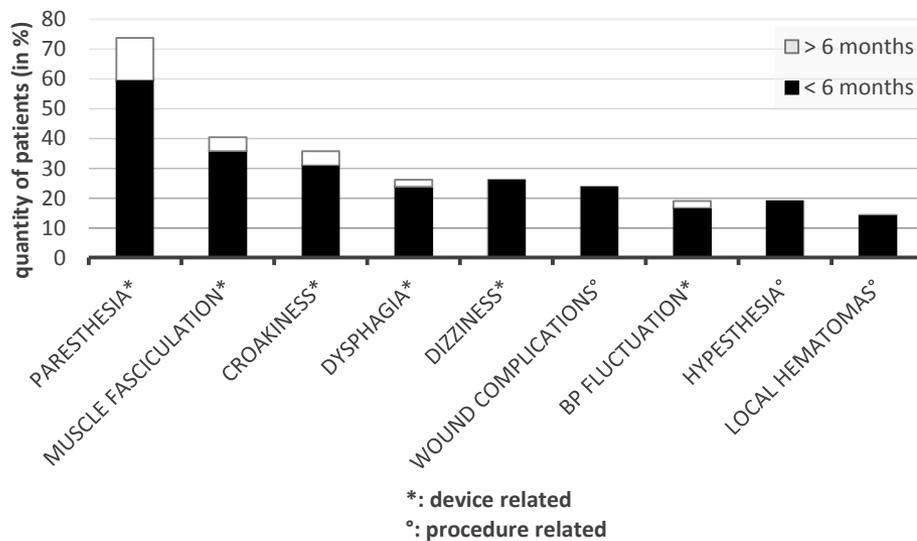
- Der Baroreflex
- Die Baroreflexaktivierungstherapie (BAT)
 - Technische Durchführung und Wirkweise
 - RR-senkende Wirkung
 - Pleiotrope Effekte
 - **Nebenwirkungen**
 - Ungeklärte Fragen/zukünftige Forschungsziele
- Praktische Umsetzung und Zusammenfassung

Komplikationen: Rheos („altes“ System)

Procedural	25.5
Surgical complication	4.8
Nerve injury with residual deficit	4.8
Transient nerve injury	4.4
Respiratory complication	2.6
Wound complication	2.6
BAT	
Hypertensive crisis (Group A)	5.0
Hypertensive crisis (Group B)	8.3
Device	12.8
Hypertension-related stroke	2.3

Komplikationen: Neo („neues“ System)

Adverse Events I°



	AE II° N (%)
Arrhythmias	4/42 (9.52)
Syncopes	4/42 (9.52)
Hypertensive crisis	3/42 (7.14)
Total	11/42 (26.18)
	AE III° N (%)
Carotid stenosis	1/42 (2.38)
Ischemic apoplex	1/42 (2.38)
Total	2/42 (4.76)

Gliederung

- Der Baroreflex
- Die Baroreflexaktivierungstherapie (BAT)
 - Technische Durchführung und Wirkweise
 - RR-senkende Wirkung
 - Pleiotrope Effekte
 - Nebenwirkungen
 - Ungeklärte Fragen/zukünftige Forschungsziele
- Praktische Umsetzung und Zusammenfassung

Ungeklärte Fragen

Zukünftige Forschungsziele

Effektivität und Sicherheit der BAT Neo

- Langzeitverlauf
- Blutdruck
- Endorganschäden (LVH,CKD, kardiovaskuläre Mortalität)

Randomisierte Studie zum BAT Neo System

Non-Responder

- Prädiktoren für Therapieansprechen
 - Biomarker wie z.B. Angiotensin II, Aldosteron, Grad der Adipositas, Aktivität der Chemorezeptoren
- Konzepte für Non-Responder
 - Adhärenzprüfung
 - Entwicklung eines Protokolls (on-Off Testung zur Überprüfung akuter BAT-Effekte)
 - Verbesserung d. Elektrodendesigns

Erfassung von Prädiktoren für Response

Einfluss unterschiedlicher Therapietitrationen

Effekte unterschiedlicher Deviceeinstellungen

Interaktionen mit Antihypertensiva

Effektivität der BAT bei Begleitmedikation

Nutzen eines Aggregatwechsels nach Batterieerschöpfung

Kontrolliertes Absetzen ca. 6 Monate vor Batterieerschöpfung

Device Programmierung

Limitationen von Effekten der BAT in der chronischen Blutdruckkontrolle, durch Missempfindungen unter maximaler Therapieintensität

Systematische Erfassung von Nebenwirkungen und dadurch verursachte Therapielimitierungen

Effektivität bei sek. HTN

Auswertung von Patienten mit sekundärer HTN

Indikation bei Risikopatienten (z.B. CKD, Diabetes mellitus)

Gliederung

- Der Baroreflex
- Die Baroreflexaktivierungstherapie (BAT)
 - Technische Durchführung und Wirkweise
 - RR-senkende Wirkung
 - Pleiotrope Effekte
 - Nebenwirkungen
 - Ungeklärte Fragen/zukünftige Forschungsziele
- **Praktische Umsetzung und Zusammenfassung**

Göttinger BAT-Ambulanz



- Interdisziplinär (Nephro, Kardio, THG)
- Strukturierte Evaluation:
 - Ausschluss Weißkittel-HTN
 - Ausschluss sek. Ursachen
 - Ausschluss Non-Adhärenz
 - Optimierung der medikamentösen Therapie
- Prospektive Datenerfassung und -probengewinnung
 - Ethikvotum
 - Prüfplan
 - Kooperation mit internen und externen Wissenschaftlern



Erfurt Schweinfurt

Mainz

Cloppenburg

Hausarzt/Internist

Langjährige Behandlung d. Pat.
BAT-Aktivierung (wird organisiert)
Nachbetreuung (Titration)

Köln Aachen

BAT Zentrum

intensive HTN-Abklärung
Indikationsstellung/Studieneinschluss
BAT-Implantation (2 Tage stationär)

BAT Zentrum

BAT Aktivierung (nach ca.4 Wochen)
Intensive Nachbetreuung (Titration)
Behandlung UAW

BAT Zentrum

Strukturiertes Follow-up
Nach 6,12,24 Monaten
Aggregat-Wechsel

Kontakt

BAT-Ambulanz UMG Göttingen 0551/39-10880

Ist BAT Leitlinien-gerecht und ab welchem Blutdruck?

Recommendations	Class	Level
In resistant hypertensive patients it is recommended that physicians check whether the drugs included in the existing multiple drug regimen have any BP lowering effect, and withdraw them if their effect is absent or minimal.	I	C
Mineralocorticoid receptor antagonists, amiloride, and the alpha-1-blocker doxazosin should be considered, if no contraindication exists.	IIa	B
In case of ineffectiveness of drug treatment invasive procedures such as renal denervation and <u>baroreceptor stimulation</u> may be considered.	IIb	C

Until more evidence is available on the long-term efficacy and safety of renal denervation and baroreceptor stimulation, it is recommended that these procedures remain in the hands of experienced operators and diagnosis and follow-up restricted to <u>hypertension centers</u> .	I	C
It is recommended that the invasive approaches are considered only for truly resistant hypertensive patients, with <u>clinic values ≥ 160 mmHg SBP or ≥ 110 mmHg DBP and with BP elevation confirmed by ABPM.</u>	I	C

ZE 16-86H

25.823,00 €



Zusammenfassung

Die Barorezeptoraktivierungstherapie ...

- ✓ senkt signifikant den office und 24h RR
 - ✓ auch bei vorheriger renaler Denervierung
 - ✓ auch bei Dialysepatienten

- ✓ scheint pleiotrope Effekte auszuüben
 - ✓ senkt den zentralen RR, die Pulswellengeschwindigkeit und den $Alx@75$
 - ✓ reduziert die Proteinurie
 - ✓ reduziert Markerproteine i.U. des CKD-Progresses
 - ✓ normalisiert die Natriuresis
 - ✓ ist stoffwechselneutral

- ✓ hat ein akzeptables NW-Profil



Nephrologie

Rheumatologie



UNIVERSITÄTSMEDIZIN
GÖTTINGEN : UMG

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Kontakt:

Prof. Dr. Michael Koziolk
Klinik f. Nephrologie und Rheumatologie
Universitätsmedizin Göttingen

Web: <http://www.nephrologie.med.uni-goettingen.de>

Mail: mkoziolk@med.uni-goettingen.de

Tel.: ++49 551 39 10880