

Viel Wirkstoff, wenig systemische Nebenwirkungen

Intratympanale Applikation von Medikamenten

Robert Gürkov, Martin Holzer

Um das Innenohr mit Medikamenten zu erreichen, stehen drei Wege zur Auswahl: oral, intravenös und intratympanal. Mithilfe der intratympanalen Gabe ist in vielen Fällen eine höhere Wirkstoffkonzentration im Innenohr zu erreichen, systemische Nebenwirkungen werden vermieden. Dadurch gewinnt diese Route immer mehr an Bedeutung und Beliebtheit. In der klinischen Praxis durchgesetzt hat sich die Applikationsform bei Hörsturz und der hydropischen Ohrerkrankung.

Bereits 1956 hat Schuknecht die intratympanale Therapie der hydropischen Ohrerkrankung (Menière) mit Aminoglykosiden eingeführt [1]. Einige Jahre zuvor wurde aus Deutschland über Therapieversuche mit Lokalanästhetika berichtet [2]. Heute sind circa 1.000 wissenschaftliche Publikationen zur lokalen Innenohrtherapie bekannt [3].

Das Innenohr stellt eine streng regulierte Umgebung dar, in der die ein- und austretenden Substanzen und Flüssigkeiten hochkomplex kontrolliert werden. Eine medikamentöse Therapie der Sinnesorgane des Innenohres benötigt Zugang zu den Innenohrflüssigkeiten, Peri- oder Endolymphe, welche die Sinnesorgane umgeben. Der Zugang über das Gefäßsystem wird durch die Blut-Labyrinth-Schranke limitiert. Diese ist noch undurchlässiger als die Blut-Liquor-Schranke und beschränkt die Diffusion von Wirkstoffen auf ca. 4–7 % der Plasmakonzentration [4]. Intratympanale Therapien, bei denen die Substanzen lokal verabreicht werden, liefern hier eine wertvolle Alternative. Aus der Paukenhöhle gelangt hierbei der Wirkstoff über das runde Fenster, über das ovale Fenster und teilweise auch durch den Knochen der otischen Kapsel in die Perilymphe.

Traditionell wurde das runde Fenster als die hauptsächliche Route in das Innenohr angenommen, stellt es doch anatomisch die offenkundigste und scheinbar „durchlässigste“ Verbindung dar. Die Rundfenstermembran besteht aus drei Schichten [5]: Das äußere Epithel auf der Paukenhöhlenseite ist aus einschichtigen kubischen Zellen aufgebaut, welche durch „tight junctions“ miteinander verbunden sind. Die mittlere Bindegewebsschicht besteht aus Kollagen und elastischen Fasern sowie Fibroblasten, Blut- und Lymphgefäßen. Die innere Schicht auf Seite der Scala tympani setzt sich aus Plattenepithelzellen zusammen, welche über „tight junctions“ und „gap junctions“ miteinander verbunden sind. Diese Schicht weist aber auch Lücken auf, welche teilweise einen direkten Kontakt zwischen der Bindegewebsschicht und der Perilymphe zulassen.

Das ovale Fenster ist hingegen nicht sichtbar „offen“, sondern mit der Fußplatte des Steigbügels bedeckt. Daher wurde es über lange Zeit nicht als potenzielle Eintrittsroute beachtet und nur sehr spärlich untersucht. Der Stapes ist am Rand des ovalen Fensters über das Ligamentum anulare befestigt, ein Netzwerk aus elastischen und kollagenen Fasern. Ein Schleimhautepithel bedeckt die Mittelohrseite, ähnlich dem runden

Fenster. Daher erscheint das ovale Fenster ähnlich geeignet für eine Diffusion von Wirkstoffen zu sein. Dennoch blieb dies über lange Zeit unbeachtet, bis schließlich Magnetresonanztomografie (MRT)-Studien mit Gadolinium eindeutig zeigten, dass das ovale Fenster eine Hauptroute für Medikamente auf dem Weg ins Innenohr darstellt [6].

Ein Transport von Substanzen durch die otische Kapsel hindurch in die Perilymphe wurde bei Meerschweinchen beobachtet, da diese eine sehr dünne Knochenschicht besitzt. Beim Menschen spielt dieser Weg vermutlich eine untergeordnete Rolle, da die humane otische Kapsel deutlich dicker ist.

Das Mittelohrepithel transportiert Substanzen aus der Paukenhöhle mittels Zilienschlag in Richtung der Tuba Eustachii, wodurch diese in Richtung Pharynx eliminiert werden. Dies geschieht am effektivsten in der normalen aufrechten Körperhaltung und in Kombination mit dem Schluckreflex. Um die Substanz hingegen länger im Mittelohr zu halten, mit dem Ziel einer längerdauernden und gleichmäßigeren Diffusion in das Innenohr, wurden Gelformulierungen entwickelt, z. B. auf Basis von Hyaluronsäure oder Poloxamer.

Vier Anwendungsbereiche klinisch etabliert

Die Anwendungsgebiete der intratympanalen Medikamentenapplikation sind breit gefächert: Aminoglykoside, Anästhetika, Neurotransmitter und Neurotransmitter-Antagonisten für Tinnitus, monoklonale Antikörper für die Autoimmun-Innenohrerkrankung, Apoptosehemmer (AM-111) für lärminduzierten Hörverlust. Steroide sind jedoch die mit Abstand am weitesten verbreiteten Medi-

kamente bei intratympanalen Therapien. Weiterhin sind derzeit diverse Verabreichungstechnologien in Entwicklung (z. B. Mikropumpen zur dauerhaften Verabreichung, direkte intracochleäre Verabreichung, Verabreichung über Innenohrimplantate). Für die ambulante HNO-Praxis spielen sie aktuell jedoch keine nennenswerte Rolle.

In der klinischen Praxis haben sich vier Anwendungsbereiche der intratympanalen Therapie durchgesetzt:

- Intratympanale Steroidgabe bei Hörsturz
- Intratympanale Steroidgabe bei hydropischer Ohrerkrankung (Menière)
- Intratympanale Gentamicingabe bei hydropischer Ohrerkrankung
- Intratympanale Kontrastmittelgabe bei Verdacht auf hydropische Ohrerkrankung

Intratympanale Steroidgabe bei Hörsturz

Zur Therapie des Hörsturzes gilt die systemische (intravenös oder oral) Steroidtherapie als Standardverfahren, trotz nach wie vor fehlender hochwertiger Evidenz für deren Wirksamkeit. Eine Cochrane-Analyse [7] schloss drei placebokontrollierte Studien ein, welche ihre Einschlusskriterien erfüllten. Davon fanden zwei Studien keine signifikante Hörverbesserung und eine Studie fand eine signifikante Hörverbesserung bei 61 % der behandelten Patienten gegenüber 32 % der Patienten in der Kontrollgruppe. Alle drei Studien hatten ein hohes Risiko für Bias (Verzerrung).

Eine Alternative dazu stellt die intratympanale Kortikosteroid-Applikation (ITC) dar, welche von Silverstein [8] und Parnes [89] in den 1990er-Jahren eingeführt wurde. Insbesondere bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine hochdosierte systemische Kortikoidtherapie (z. B. manifeste Psychose, unkontrollierter Diabetes mellitus) sowie nach erfolglosem Behandlungsversuch mit systemischen Kortikoiden wird die ITC angewendet. Mögliche Nebenwirkungen der ITC sind Schmerzen sowie eine bleibende Trommelfellperforation. Typische Substanzen für eine ITC sind Dexamethason und Methylprednisolon. Im Vergleich zur systemischen Verabreichung erscheint nach aktueller Studienlage die ITC als primäre Therapie als gleichwertig. Im Falle einer sekundären Therapie, also nach erfolglosem Behandlungsversuch mit systemischer Therapie, erscheint hingegen nach aktueller Studienlage die ITC als wirksamer im Vergleich zu Placebo, mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit einer Hörverbesserung. In einer Metaanalyse [10], welche sechs randomisierte kontrollierte Studien einschloss, fand sich ein deutlicher Therapieeffekt, wenn Steroide – nach erfolgloser Primärtherapie – intratympanal verabreicht wurden. Allerdings wurde die Qualität der vorhandenen Studien als gering eingestuft.

Die letzte AWMF-Leitlinie „Hörsturz“ empfahl die ITC als Alternative zur systemischen Therapie, wenn es geboten erscheint, systemische Nebenwirkungen zu vermeiden, sowie als sekundäre The-

rapie nach ungenügendem Erfolg der systemischen Erstbehandlung.

Eine häufig verwendete Dosierung ist Dexamethason 4 mg/ml. Jedoch gibt es Hinweise auf eine höhere Wirksamkeit bei höheren Konzentrationen [11], wobei diese aktuell in Deutschland nicht erhältlich sind. Die ITC-Gabe erfolgt typischerweise drei- bis viermal, mit jeweils einem Intervall von einem Tag bis eine Woche.

Intratympanale Steroidgabe bei hydropischer Ohrerkrankung

Der Morbus Menière ist eine der häufigsten Innenohrerkrankungen und eine der häufigsten Ursachen für rezidivierende Schwindelattacken [12]. Die alte Terminologie beschreibt die klinischen Manifestationen der Erkrankung nur unzureichend [13, 14], weshalb das Konzept der hydropischen Ohrerkrankung [15] entwickelt wurde, welches sich in der klinischen Praxis bewährt hat.

Traditionell steht bei der Erstdiagnose der Erkrankung die Bemühung im Vordergrund, zunächst mittels oraler medikamentöser Therapie die Anzahl der Schwindelattacken zu reduzieren. Jedoch hat sich die früher populäre Beta-histidin-Therapie, auch in der dreifachen Hochdosis, im Rahmen einer sehr hochwertigen und aussagekräftigen Multicenter-Studie als wirkungslos erwiesen [16]. Dadurch sind andere Therapieansätze wie z. B. lokale Medikamentenapplikationen noch stärker in den Fokus der Menière-Therapie gerückt.

Glukokortikoidrezeptoren werden an vielen Stellen des Innenohres, z. B. in der Cochlea, den vestibulären Geweben sowie im Ligamentum spirale exprimiert. Glukokortikoide sind daher potenziell geeignet, die molekularen Prozesse (z. B. bei Entzündungsreaktionen) sowie den Flüssigkeitshaushalt (z. B. beim endolymphatischen Hydrops) positiv zu beeinflussen. Die ITC bei der hydropischen Ohrerkrankung hat sich inzwischen weltweit verbreitet, jedoch ist auch bei dieser Indikation die Datenlage nicht eindeutig. Eine Cochrane-Analyse [17] konnte aus einer Vielzahl von Publikationen nur eine einzige randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie einschließen [18]. Hier wurde bei 22 Patienten eine signifikante Reduktion der Schwindel-

Tab. 1: Vergleich intratympanaler und intravenöser Kontrastmittelgabe

Intratympanale Kontrastmittelgabe	Intravenöse Kontrastmittelgabe
hohe Signalintensität	niedrige Signalintensität
exzellente Bildqualität	gute Bildqualität
Gesamtdosis ca. 1/1.000 verglichen mit i. v.	meistens double-dose
Punktion des Trommelfells	Punktion der Vene
20–28-Stunden-Intervall	3–5-Stunden-Intervall
off-label	off-label?
ein Ohr sichtbar	beide Ohren sichtbar
abhängig von gesundem Mittelohr	abhängig von Blut-Labyrinth-Schranke
i. v. = intravenös	

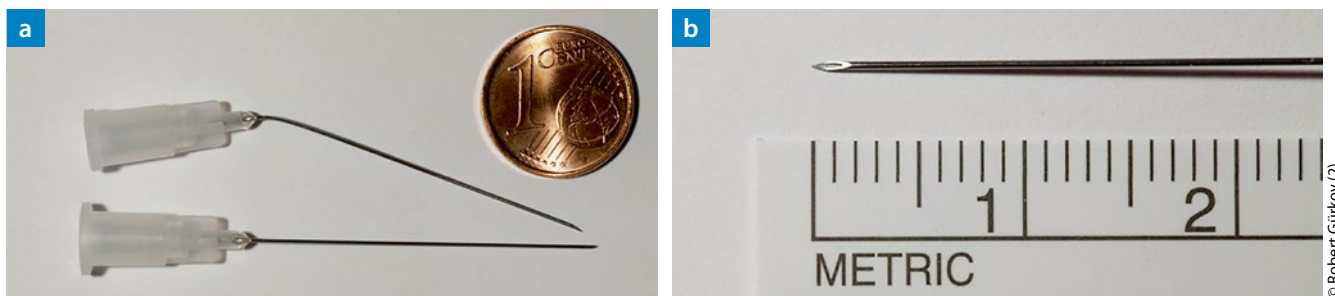


Abb. 1: Die ultradünne Kanüle besitzt einen schrägen Schliff, ist gebogen, 0,4 mm dick und 40 mm lang.

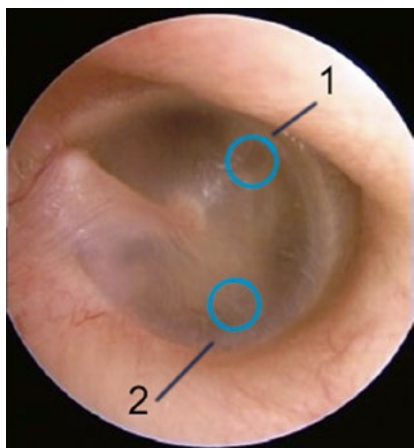


Abb. 2: Transtympanale Injektion zur Medikamentenapplikation an das Innenohr: Rechtes Ohr, liegend. Zunächst wird im vorderen unteren Quadranten, also an der höchsten Stelle, ein Entlüftungsloch gesetzt (1). Dieses wirkt als Überdruckventil während der Injektion. Danach erfolgt die Injektion des Medikamentes im hinteren unteren Quadranten (2). Während der Injektion wird beobachtet, wie der Flüssigkeitsspiegel in der Paukenhöhle bis knapp unter das Belüftungsloch ansteigt.

symptome gefunden, nach einer ITC mit Dexamethason 4 mg/ml über fünf aufeinanderfolgende Tage. Eine Hörverbesserung wurde von den Patienten subjektiv angegeben, jedoch nicht audiometrisch nachgewiesen.

Ein grundsätzliches Problem bei der intratympanalen Therapie von chronischen Erkrankungen wie der hydropischen Ohrerkrankung stellt die kurze Verweildauer der Steroide im Innenohr nach ITC dar, welche Stunden bis Tage beträgt. Ein Durchbruch gelang mit der Kopplung von Dexamethason an den Trägerstoff Poloxamer 407. Dieses thermoreversible Gel verhält sich bei Zim-

mertemperatur flüssig, nimmt jedoch nach der Injektion in der Paukenhöhle einen gelartigen Zustand an und gibt von dort allmählich den Wirkstoff frei. Dadurch können wirksame Konzentrationen in der Perilymphe über mehrere Wochen erreicht werden [19]. Diese neue ITC-Entwicklung ist aktuell noch nicht zur klinischen Anwendung zugelassen und wird derzeit in klinischen Studien untersucht.

Gabe von Gentamicin bei der hydropischen Ohrerkrankung

Bereits 1956 führte Schuknecht die intratympanale ablative Therapie der hydropischen Ohrerkrankung mittels Aminoglykosiden ein [1]. Ablative Therapien, also solche die die vestibuläre (Fehl-) Funktion des erkrankten Ohres zumindest teilweise irreversibel zerstören, gelten hierbei traditionell als die zuverlässigsten Methoden zur Reduktion der anfallsartigen Schwindelsymptome. Allerdings wird heute empfohlen, vor der Anwendung ablativer Therapien funktionserhaltenden Ansätzen den Vorzug zu geben (z. B. Salzrestriktion, Diuretika, Paukendrainage, Saccotomie).

Eine Cochrane-Analyse konnte zwei doppelblinde randomisierte placebo-kontrollierte Studien mit insgesamt 50 Patienten einschließen [20]. Beide Studien zeigten eine signifikante Reduktion der Schwindelattacken. Eine Studie fand eine Hörverschlechterung von durchschnittlich 8,1 dB, während in der anderen Studie (mit geringerer kumulativer Gentamicin-Dosis) keine signifikante Hörverschlechterung berichtet wurde.

Zur Dosierung wurde eine schier unüberschaubare Vielzahl an Protokollen vorgeschlagen, um einen schwerwiegenden Hörverlust als Nebenwirkung mög-

lich zu vermeiden, von der „Shot Gun“-Methode bis zur „Low-Dose Titration“. In der Neurotologie der LMU München (2004–2018) hat sich folgendes Verfahren bewährt: Gemäß dem Motto „so viel wie nötig, aber so wenig wie möglich“ wird ein Titrations-Protokoll empfohlen. Mit der unten beschriebenen Injektionstechnik wird Gentamicin (40 mg/ml) zunächst einmalig appliziert. Über die nächsten ein bis vier Wochen wird der Patient nachuntersucht. Wird dabei ein eindeutiger ablativer Effekt festgestellt (bewegungsverstärkter Dauerschwindel, Spontannystagmus, Reduktion der vestibulären Funktion gemessen per Kalorik, Kopfpulstest und/oder VEMP, signifikante Hörverschlechterung), so werden weitere Injektionen zunächst pausiert. Bei Ausbleiben des ablativen Effektes wird im Abstand von mindestens einer Woche eine erneute Injektion durchgeführt und im Anschluß dieselbe Nachuntersuchung gemacht. Tritt der gewünschte Effekt auch nach mehreren Injektionen nicht ein, kann über eine Tympanotomie ein potenzielles Diffusionshindernis (z. B. Pseudomembranen über dem runden Fenster) entfernt und der Wirkstoff direkt auf die Rund-/Ovalfenstermembran appliziert werden.

Kontrastmittelgabe bei Verdacht auf hydropische Ohrerkrankung

Ein wegweisender Durchbruch bei der Diagnostik des M. Menière gelang 2007 mit der MRT-Darstellung des endolymphatischen Hydrops nach intratympanaler Kontrastmittelgabe [21]. In zahlreichen Untersuchungen konnte daraufhin die Korrelation des endolymphatischen Hydrops mit audiovestibulärer Funktion sowie die Bedeutung des Hydrops-Nachweises im MRT für die Dia-

agnostik und Klassifikation der hydroptischen Ohrerkrankung gezeigt werden [14, 15, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39]. Auch nach intravenöser Verabreichung des Kontrastmittels ist eine Darstellung des Hydrops möglich. Jedoch ist hierbei die Signalintensität der Perilymphe (und damit die Bildqualität) geringer als nach intratympanaler Applikation. Beide Verfahren haben jeweils Vor- und Nachteile (**Tab. 1**), sodass in jeder klinischen Situation das passende Verfahren individuell ausgewählt werden sollte.

Praktische Durchführung der intratympanalen Applikation

Zur intratympanalen Medikamentenapplikation hat die Neurologie der LMU München (2004–2018) eine ultradünne Kanüle eingeführt: Sie besitzt einen schrägen Schliff, ist 40 mm lang bei einem Außendurchmesser von 0,4 mm (27G). Diese Kanüle wird leicht gebogen, damit die Hand des Operateurs das Sicht-

feld nicht einschränkt (**Abb. 1**). Durch den geringen Kanüledurchmesser von nur 0,4 mm entsteht eine winzige Trommelfellperforation, welche in der Regel bereits nach einigen Stunden wieder verschlossen ist.

Eine Applikation über eine Parazentese oder eine liegende Paukendrainage wird nicht empfohlen, weil dadurch eine zweite „große“ Öffnung der Paukenhöhle (neben der Tuba Eustachii) geschaffen wird. Dies hat zur Folge, dass ein Medikament evtl. zu schnell aus dem Mittelohr abfließt, um suffizient in das Innenohr aufgenommen werden zu können („Getränkekarton-Effekt“).

Weiterhin haben wir bei Anwendung der ultradünnen Kanüle keine einzige bleibende Trommelfellperforation beobachtet, im Gegensatz zu einer in der Literatur berichteten Perforationsquote von 3,9 % [40]. Zunächst wird im vorderen unteren Quadranten, also an der höchsten Stelle, ein Entlüftungsloch gesetzt (**Abb. 2**). Dieses wirkt als Über-

druckventil während der Injektion, da ein Überdruck schmerzhaft und potentiell gefährlich sein kann. Danach erfolgt die Injektion des Medikamentes im hinteren unteren Quadranten (**Abb. 2**). Während der Injektion wird beobachtet, wie der Flüssigkeitsspiegel in der Paukenhöhle bis knapp unter das Belüftungsloch ansteigt. Der Patient bleibt noch 20–30 Minuten in derselben Position und vermeidet dabei zu schlucken.

Literatur

Als Zusatzmaterial unter www.springermedizin.de/hno-nachrichten

Prof. Dr. med. Robert Gürkov

HNO-Klinik, Klinikum der Universität Bielefeld
HNO-Zentrum Fürstentfeldbruck
Ludwig-Maximilians-Universität München
E-Mail: guerkov@arcor.de

Dr. med. Martin Holzer

Klinikum der Universität München
Campus Großhadern, München

Hier steht eine Anzeige.