

Die aurikuläre Vagus Nerv Stimulation in der Schmerztherapie

Univ. Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

**Vorstand der Abteilung für Anästhesiologie,
allgemeine Intensivmedizin, Notfallmedizin,
interdisziplinäre Schmerztherapie und Palliativmedizin
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
LKH Wolfsberg**

**Lehrabteilung der Medizinischen Universität
Graz, Innsbruck, Wien**

Lehrstuhl für Palliativmedizin SFU

SFU Fakultät für
Medizin

KABEG

KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

AGENDA

- 01** Schmerz und der Vagus Nerv
- 02** Das VIVO-System
- 03** Klinische Studien

Der Vagus Nerv

Der **Vagus Nerv** zählt zu den **wichtigsten Nerven** des parasympathischen Nervensystems und **leitet Informationen** von den **Organen** ans **Gehirn** und umgekehrt.

Der Vagus Nerv spielt in der **Schmerzwahrnehmung und Verarbeitung** eine wesentliche Rolle.

Der Vagus Nerv **reguliert** auch **Ruhe- und Erholungsphasen** in unserem Körper.

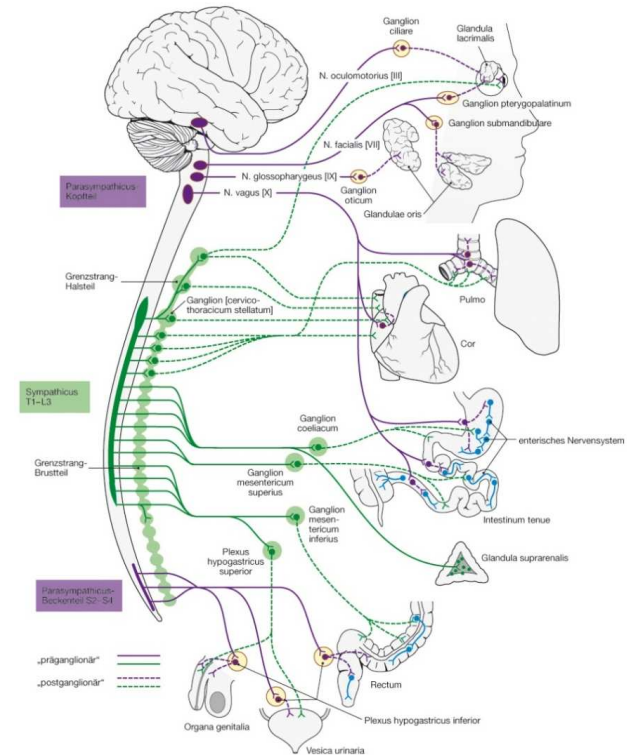


Der Vagus Nerv

80% afferente Fasern | 20% efferente Fasern

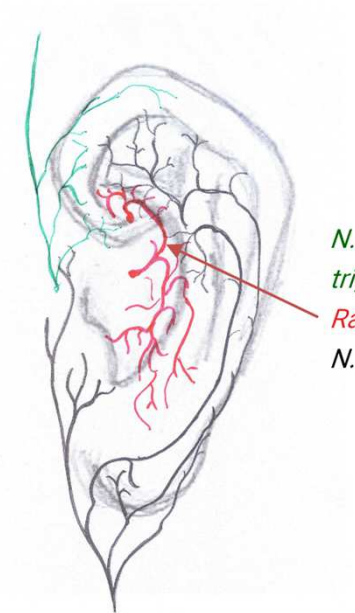
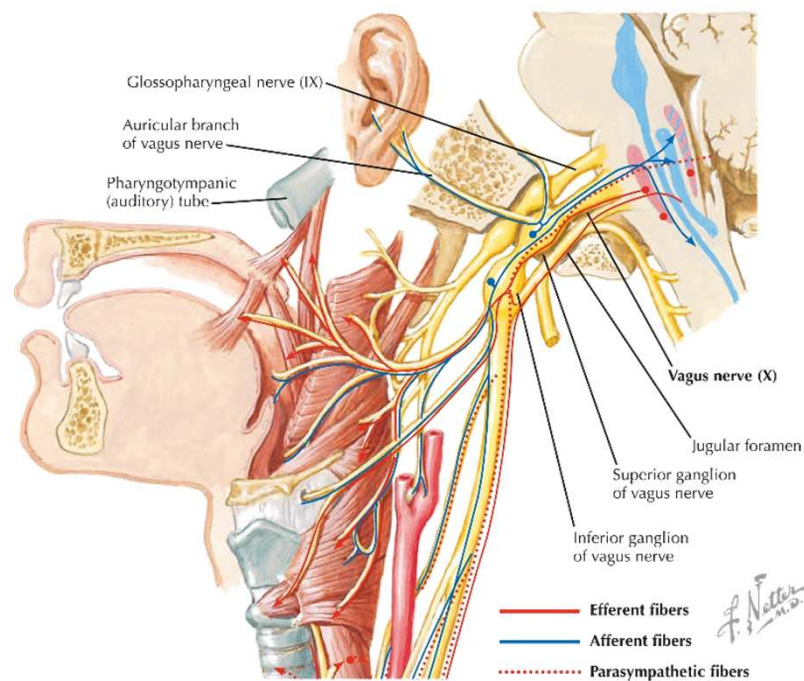
Faserqualitäten

- Somatomotorisch (Pharynx, Larynx)
- Somatosensibel (Ohr)
- Sensibel (Geschmack)
- Viszerosensibel/motorisch (parasymphatisch)



Der Vagus Nerv

Innervierung des menschlichen Ohres



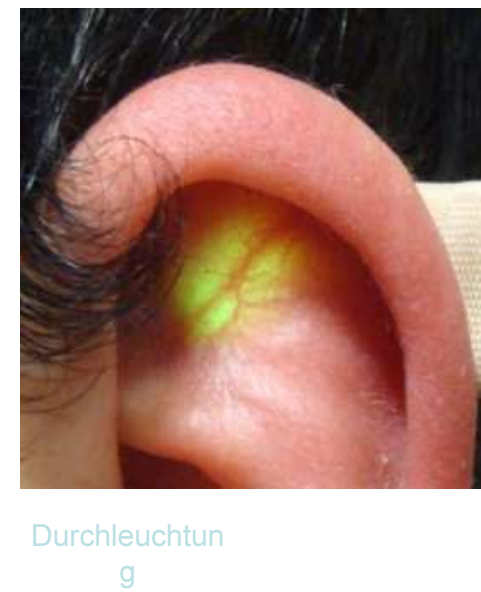
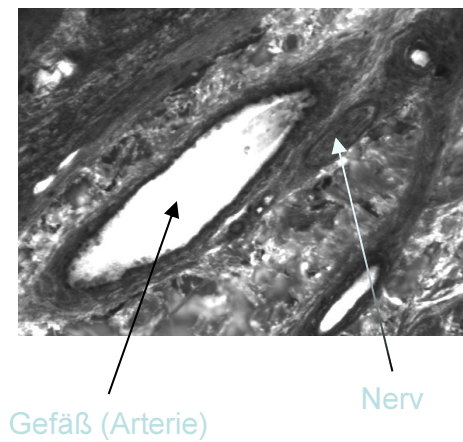
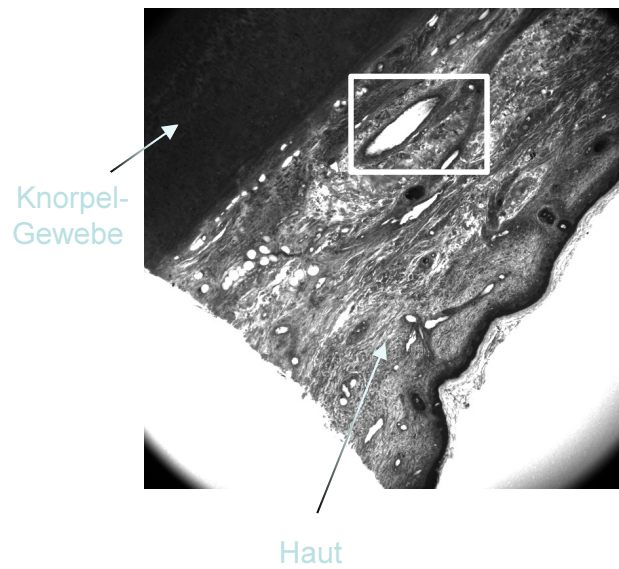
N. auriculotemporalis from *N. trigeminus*

Rami auricularis of *N. vagus*

N. auricularis magnus

Der Vagus Nerv

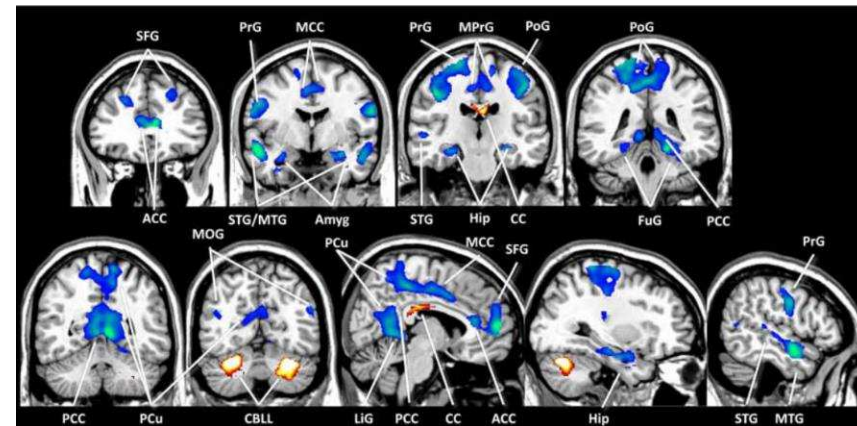
Auffinden der Vagus Nerv Fasern im Ohr – Nerv-Gefäß-Bündel



Der Vagus Nerv

Stimulation des aurikulären Vagus Nerv moduliert spezifisch:

- Nucleus Tractus Solitarii
- Nucleus Spinalis Nervi Trigemini
- **Projektionen zu**
 - Locus Ceruleus (noradrenerg)
 - Raphe Nuclei (serotonerg)
 - Amygdala
 - Thalamus
 - Periaquäduktales Grau
 - etc.



Yakunina et al. 2017. Optimization of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Using Functional MRI. *Neuromodulation* 20(3):P290-300

Der Vagus Nerv

Analgetische Wirkung der aurikulären Vagus Nerv Stimulation (aVNS):

- Modulation der **Schmerzweiterleitung** durch Gating
- Modulation der **absteigenden Schmerzbahnen**
- Modulation der Schmerzwahrnehmung über das **limbische System**
- Modulation der **parasympathischen Aktivität** und sympatholytische Wirkung
- Modulation entzündlicher Prozesse durch den cholinergen **anti-inflammatorischen Reflex**



Der Vagus Nerv

Die **aVNS ermöglicht** damit eine

- nicht medikamentöse
- minimal invasive
- personalisierbare
- gut verträgliche

Therapie von versch. **Schmerzzuständen** wie z.B.

- Kreuzschmerzen
- Zervikalsyndrom
- Migräne
- Postoperativen Schmerzen



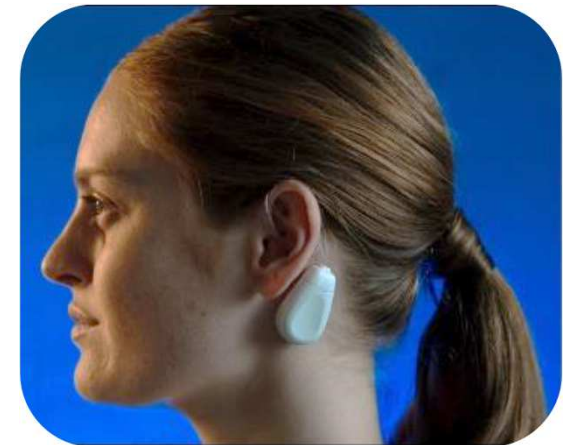
Das VIVO System

Ein mögliches Gerät zur Anwendung der aVNS ist das **VIVO System** (AURIMOD GmbH):

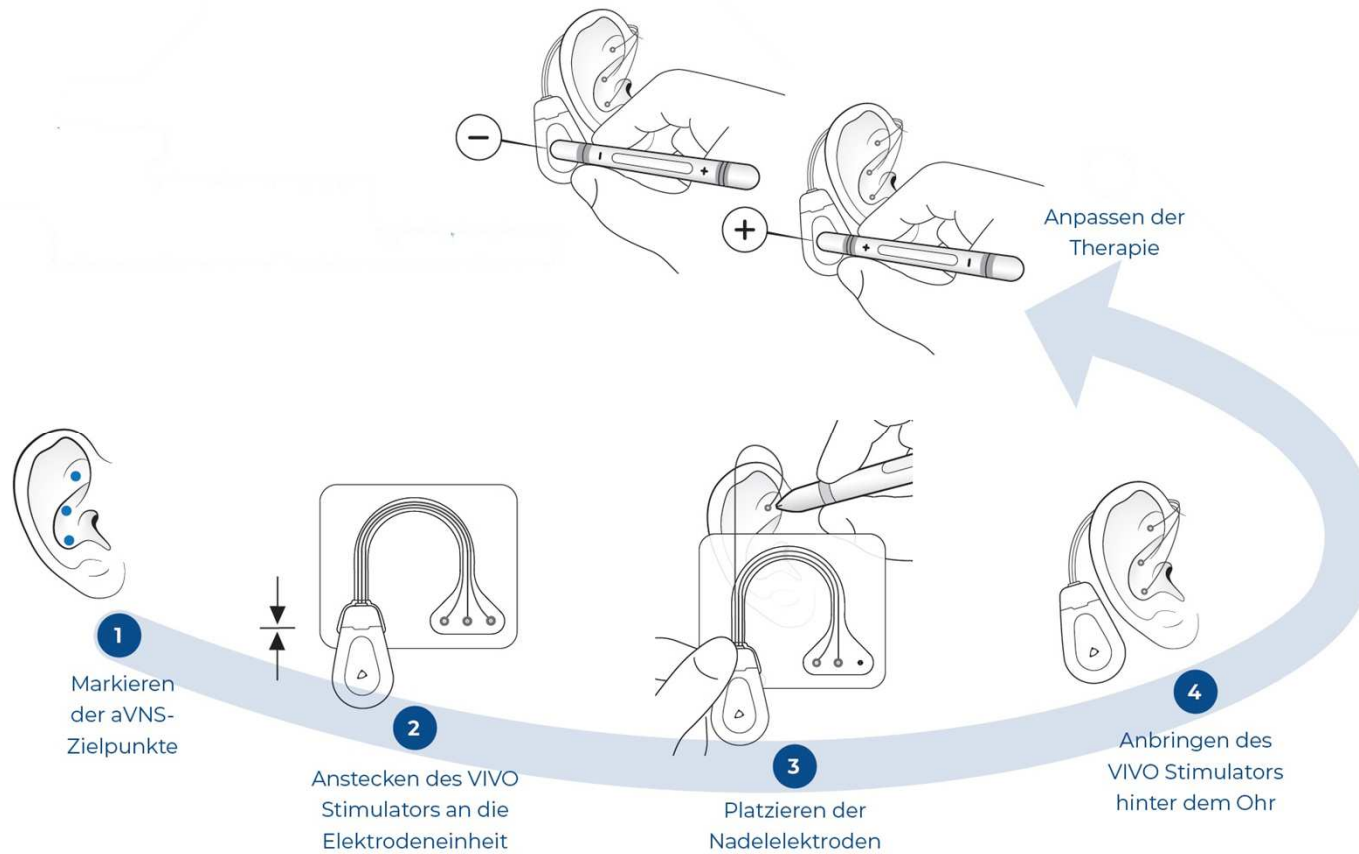
- **Kompaktes, modulares & personalisiertes System**
- **Einfach in der Anwendung** im ambulanten Umfeld
- Nachgewiesene **Evidenz**

Ablauf der Therapie:

- Tragedauer: 7-10 Tage
- Therapiedauer Best Practice: 6-8 Wochen Best Practice
- Anwendung alternierend am linken/rechten Ohr



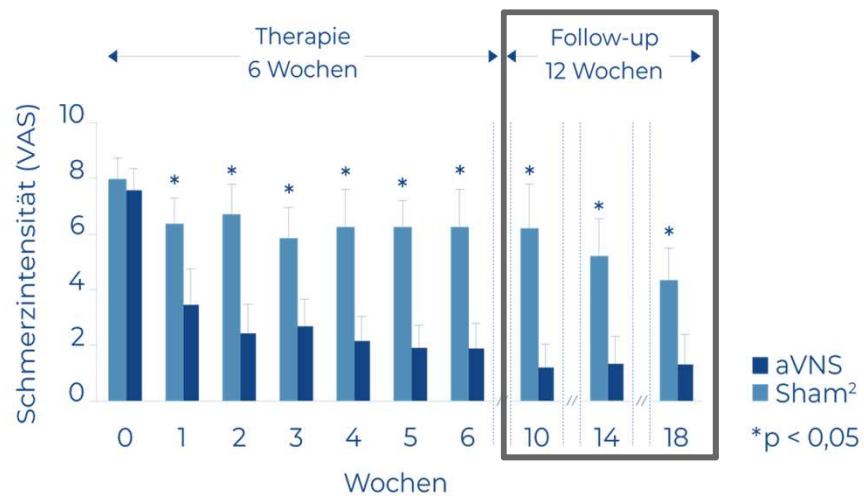
Das VIVO System



Klinische Evidenz

Signifikante Verbesserung bei chronischem Rückenschmerz

83% Nachhaltige Schmerzreduktion

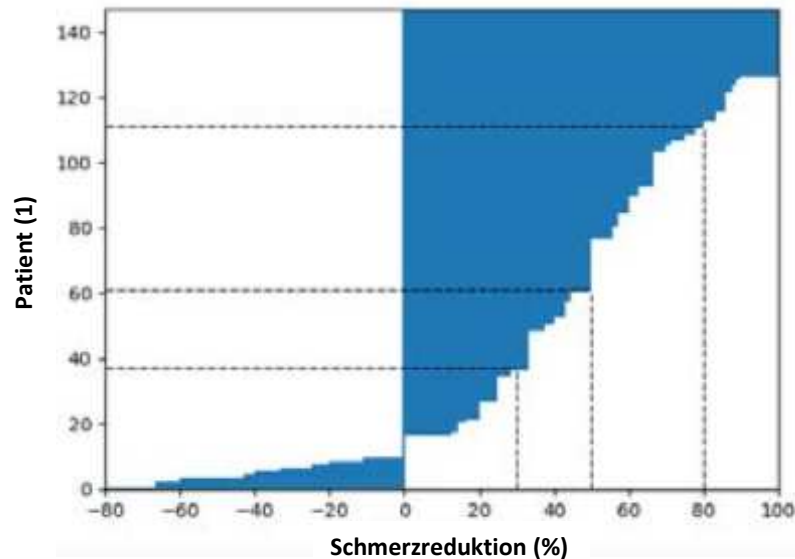


- aVNS (n = 31) vs. Sham² (n = 30)
- 6 Wochen Stim + 12 Wochen Follow-up
- Signifikante Verbesserung von
 - Schmerz
 - Wohlbefinden
 - Aktivität und Schlaf
- Reduktion der Analgetika

Klinische Evidenz

Signifikante Verbesserung bei chronischem Rückenschmerz

59% Responder (>50% Schmerzreduktion)

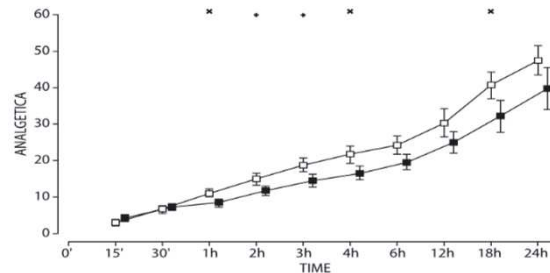
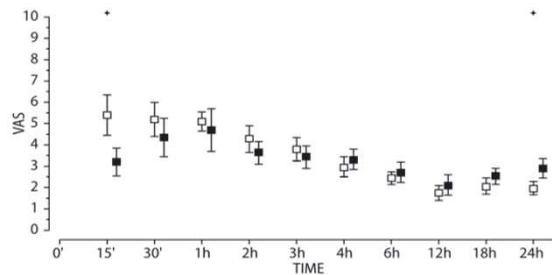


- aVNS, retrospektive Analyse
- 6 Wochen Stim
- Signifikante Verbesserung von Schmerz
- VAS 6.3 zu VAS 3.2 nach 3Wochen

Klinische Evidenz

Signifikante Verbesserung post-OP nach Nephrektomie

Signifikante Analgetikareduktion



- aVNS (n = 21, schwarz) vs. Sham² (n = 20)
- 1 Stunde pre-OP bis 96 Stunden post-OP
- Reduktion des Schmerzes auf VAS Skala
- Signifikante Reduktion der Analgetika

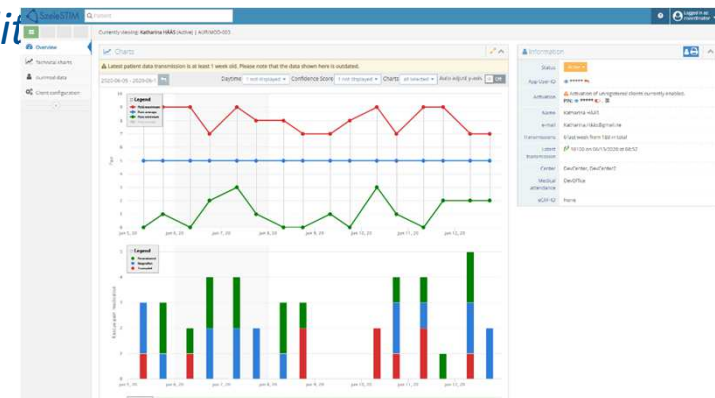
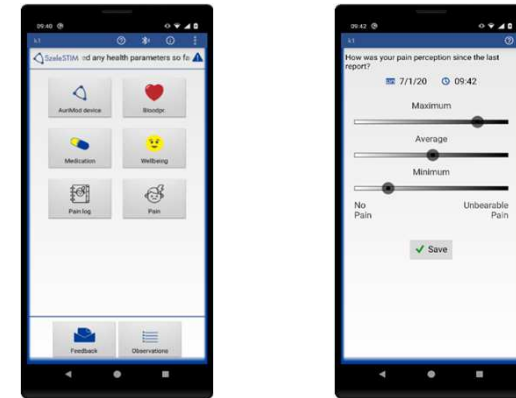
²Sham = Scheinanwendung ohne Stimulation

R. Likar et al.: Electrical point stimulation (P-STIM) via ear acupuncture: a randomized, double-blind, controlled pilot study in patients undergoing laparoscopic nephrectomy; Schmerz 2007; 21:154-159.

Klinische Evidenz

Klinische Studie bei chronischem Kreuzschmerz

- Personalisierte aVNS über 8 Wochen, 12 Wochen Follow-Up
- Primärer Endpunkt: **VAS Reduktion**
- **Messung** von *Ruheherzrate, Herzratenvariabilität* und *Bewegung* während Therapie
- **Erfassung** von Schmerz, Wohlbefinden, Medikation, Blutdruck über **Smartphone**
- Überwachung mittels online **Therapiemanagementsystem**



Die AuriMod Studie



personalisierter pVNS bei Patient*innen mit **chronischem Kreuzschmerz** in einer multizentrischen, prospektiven, offenen, randomisierten, kontrollierten **Pilotstudie**.

Studienzentren: Klinikum Klagenfurt am Wörthersee (Univ.-Prof. Dr. Likar) | La Tour Hopital Genf (PD Dr. Perruchoud)

Studienaufbau:

Screening Phase: Evaluierung der Schmerzqualität, Anpassung der Schmerzmedikation, Beurteilung der Compliance im Therapiemanagementsystem (TMS)

8 Wochen Behandlung mit pVNS in 3 Gruppen (untersch. Grad der Personalisierung)

12 Wochen Follow-Up

Visit / Assessment	Screening	Base line	Treatment							EoT/ ET ⁱ	FU		
Visit	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
Time Window (W=week, D=day)	-1W ±2D	0	1W ±2D	2W ±2D	3W ±2D	4W ±2D	5W ±2D	6W ±2D	7W ±2D	8W ± 2D	EOT+4W ±7D	EOT+8W ±7D	EOT+12W ±7D



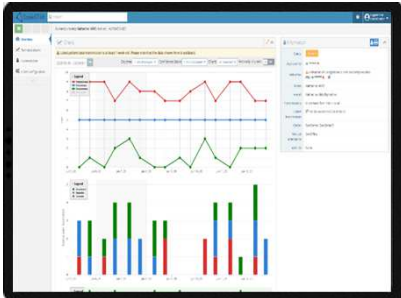


Studiengruppen:

Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Personalisierung (Dosis)	Personalisierung (Stärke)	Aktive Kontrolle
Amplitude & Behandlungszyklus	Amplitude	einmalige Einstellung der Amplitude zu V1



AuriMod CT01
(AURIMOD GmbH)



Patient*innen dokumentieren

- VAS
- Notfallmedikation
- Wohlbefinden
- Blutdruck
- **Herzrate, HRV, Schritte, Schlafdauer** (vom Gerät)



Primärer Endpunkt: Veränderung der **mittleren VAS** von Baseline zu EoT

Sekundäre Endpunkte: Follow-Up | **Notfallmedikation** | **painDETECT** | **EQ-5D-5L** | **HADS** | **Schlafqualität** | Veränderung Herzrate, Herzratenvariabilität, Motilität | unerwünschte Ereignisse

Einschlusskriterien: m/w | 18-65 Jahre | **chronischer Kreuzschmerz für min. 3 Monate** | konstante Schmerztherapie in Screening Woche | **mittlere VAS ≥ 4** in Screening Woche

Ausschlusskriterien: Indikation zur Operation | hochgradige Spinalstenose | autonome Dysfunktion | Diabetes | Beta-Blocker | vorherige VNS | Arrhythmien

Notfallmedikation: Ibuprofen (400-800 mg) | Naproxen (500 mg) | Tramadol (50 mg / 15% der tägl. Dosis)

Details siehe Poster 

Personalisierte aurikuläre Vagus Nerv Stimulation in Patient:innen mit chronischem unteren Rückenschmerz: erste Daten der Aurimod CT01 Studie

Rudolf Likar^{1,2}, Christophe Penichoud³, Eugénie Karimau⁴, Stefan Neuwensch-Sommergruber⁵, Diane Ruschmann⁶, and Stefan Kampusch⁷

¹Department for Neurology and Clinical Care, Medical Research and Innovation, Hospital, Austria; ²Paracelsus Salzburg University, Salzburg, Austria; ³Centre for Neurology, University of Vienna, Austria; ⁴Department of Neurology, University of Vienna, Austria; ⁵Department of Neurology, University of Vienna, Austria; ⁶Department of Neurology, University of Vienna, Austria; ⁷Department of Neurology, University of Vienna, Austria

Einleitung
Chronischer unterer Rückenschmerz (chronic low back pain, CLBP) ist eines der größten globalen sozialen Gesundheitsprobleme [1]. Der derzeitige Versorgungsstandard [2] führt für die Patient:innen oft nur geringfügige temporäre Verbesserungen an.
Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen, dass die **perkutane aurikuläre Vagus Nerv Stimulation (pAVNS)** eine vielversprechende ergänzende Therapieoption darstellen kann, ZUNEHMEND eine innovative Technologie in Entwicklung, die eine neuere invasive Neuromodulation durch elektrische Stimulation des aurikulären Aulus des VN bewirkt [3]. Studien zeigen, dass die **ANWEN- DUNG DER BEHANDLUNG VON CLBP WIRKSAM UND SICHER IST** [4,5]. Personalisierung der Stimulationsparameter könnte die Wirksamkeit verbessern. Zusätzlich besteht abgewandelter Bedarf an verbesserten Schmerzmanagement mit Zugang zu Patient:innen und damit zusammenhängende therapeutische Ergebnisse [6].
In dieser klinischen Phasestudie wurde die klinische Sicherheit, Wirksamkeit und Durchführbarkeit der personalisierten pAVNS in CLBP mit integriertem Therapiemanagementsystem (TMS) an Patient:innen-Reported outcome (RSC), physiologische Daten, und Biomarker Daten zu verstehen.

Prinzipien der pAVNS Behandlung
Elektrische Stimulation über den aurikulären Aulus des Vagus Nerv erfolgt über die Myringotomie über mehrere Tage oder Verwendung eines integrierten Stimulators. Die Stimulationszeit wird individuell angepasst auf eine angenehme kardiobale Verträglichkeit, um die abgewandelter Faszien (epifaszien) zu modifizieren [7, 8].
Modulation der Hirnstamm-Nucleus-ähnlichen Hirnregionen
Innovativ **biomarker-gesteuert** und **autonome Kontrolle**
Nachhaltiger Effekt **bei patient-reported outcome measures**
Effektive Modulation von, z.B. kardiovaskulären Funktionen
Objektive Biomarker für **biomarker um die Therapie zu optimieren**, z.B. Herzfrequenz, Herzratenvariabilität, Schlaf und Energieverbrauch.

Methoden
Einschlusskriterien: Alter ≥ 18 und ≤ 65 Jahre, CLBP seit mehr als 3 Monate, ausreichende Computerkenntnisse, Computer, standardisierte Schmerzskala und täglicher durchschnittlicher VAS ≥ 4 während der Screeningphase.
Nach einer 1-Wöchigen Screeningphase für generalisierte Alltagsaktivitäten eingeschlossenen Patient:innen aurikuläre VNS für 8 Wochen. Die **Randisierung** wurde in einer der 2- Behandlungsgruppen erfolgt in 2-Zentren (Vienna Hospital und Medical de la Tour).

Parameter	Gruppe A	Gruppe B
Therapieart	Behandlung	Keine Personalisierung
Apparatur (VNS)	Behandlung	Keine Personalisierung
Behandlungsdauer	Angewandte 10-15%	Keine Personalisierung
Stimulationszeit (min)	Angewandte 10-15%	Keine Personalisierung

Primärer Endpunkt: Änderung des durchschnittlichen VAS von V1-Behandlungsgruppe (Baseline) zu V8-Behandlungsgruppe (EoT).
Sekundäre Endpunkte: Evaluation von VAS, Einwirkung von Notfallmedikation, Wirksamkeit, well-being, painDETECT, EQ-5D-5L, HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), AHRQ Patient-Reported Outcomes Measurement System (PROMIS) und Schlafqualität.
Therapiemanagementsystem
Patient:innen wurden zusätzlich mit einem Handy mit einer Tag- und Nacht-App, um physiologische Parameter (VNS, HRV, Schlaf, Herzfrequenz, zusätzliche Schmerzmedikation) und Daten zum allgemeinen Wohlbefinden zu dokumentieren. Diese Daten werden in eine auf der Cloud-basierte Health Plattform basierendes System integriert [9].
Ziel
Die Aurimod Studie (ClinicalTrials.gov: NCT04723252) ist eine multizentrische, prospektive, offene, randomisierte, kontrollierte Phase IIa zur Bewertung der klinischen Sicherheit, Wirksamkeit und Durchführbarkeit der personalisierten **VNS-gesteuerten pAVNS** in Patient:innen mit CLBP (Outcome).
Finanzierung der Studie: Diese Studie wurde von der Europäischen Union (European Union) und dem Österreichischen Bundesministerium für Wissenschaft, Forschung und Innovation (BWF) finanziert. Die Studie wurde von der Europäischen Union (European Union) und dem Österreichischen Bundesministerium für Wissenschaft, Forschung und Innovation (BWF) finanziert. Die Studie wurde von der Europäischen Union (European Union) und dem Österreichischen Bundesministerium für Wissenschaft, Forschung und Innovation (BWF) finanziert.

Ergebnisse
22 Patient:innen wurden randomisiert, 22 Patient:innen erhielten Behandlungsgruppe (B1). 21 Patient:innen wurden in die Per-Praxi-Gruppe aufgenommen.
% der Patient:innen wurden als Non-Responder klassifiziert. 18 Patient:innen in die Response-Gruppe aufgenommen (Effekt des pAVNS im Vergleich zu Basis-Werte bei V1 (Behandlungsbeginn)).
EoT-Veränderung von VAS (Outcome) ist die absolute Veränderung der Mittelwerte (mean) und median (Med) der VAS-Werte. Die Ergebnisse sind in der Abbildung dargestellt. Die Ergebnisse sind in der Abbildung dargestellt.
Die **Ansprechbarkeit** wurde von Patient:innen als sehr gut bewertet (ES: 11,8 von 100) mit der **Verträglichkeit** als gut bewertet (21,8 + 4,5 von 60 Punkte).
Die Ergebnisse sind in der Abbildung dargestellt.
Die Ergebnisse sind in der Abbildung dargestellt.

Therapie Management System
Im Zuge der Studie wurde eine Patient:innen-App zur Dokumentation des Krankheitsverlaufs und ein integriertes Online-Therapie-Management-System für CLBP entwickelt. Das TMS ermöglicht Gesundheitspersonal eine detaillierte klinische, kognitive, funktionelle und Therapieaufzeichnung, so wie das Wohlbefinden der Patient:innen.
Die Ergebnisse sind in der Abbildung dargestellt.

Schlussfolgerungen
Ergebnisse dieser pAVNS-Therapie auf VAS, Lebensqualität, Schlaf und im HADS Score (Depression & Anxiety), jedoch nur teilweise auch nachhaftig im Follow-up messbar.
Patient:innen mit höherem Baseline-VAS und neurophysiologischer Schmerzempfindlichkeit sprachen besser über den Verlauf der pAVNS.
Perkutane VNS ist sicher und gut verträglich, die Antwortbarkeit und Benutzerfreundlichkeit von Aurimod CT01 in Verbindung mit App (Tag- und Nacht) und TMS wurde gezeigt und als sehr gut bewertet.
Die geringe Patient:innen-Reported Outcome (RSC) zeigt geringe subjektive Therapieerfolge im Vergleich zu anderen Behandlungsgruppen bei Randomisierung.
Zukünftige Studien sollten auf Patient:innen-Reported Outcome (RSC) und objektive Biomarkerparameter auf Behandlungsgruppen basieren.



Demographie:

	Statistic	Not Randomized Subjects (N=10)	Group A (N=13)	Group B (N=10)	Group C (N=10)	Randomized Subjects (N=33)	All Subjects in Database (N=43)
Screened	n (%)	10 (100)	13 (100)	10 (100)	10 (100)	33 (100)	43 (100)
Randomized	n (%)	0 (0.0)	13 (100)	10 (100)	10 (100)	33 (100)	33 (76.7)
Full Analysis Population	n (%)	0 (0.0)	13 (100)	10 (100)	10 (100)	33 (100)	33 (76.7)
Performance Population	n (%)	0 (0.0)	11 (84.6)	9 (90.0)	8 (80.0)	28 (84.8)	28 (65.1)
Per Protocol Population	n (%)	0 (0.0)	7 (53.8)	7 (70.0)	7 (70.0)	21 (63.6)	21 (48.8)
Study site							
Hopital de la tour	n (%)	1 (10.0)	5 (38.5)	3 (30.0)	3 (30.0)	11 (33.3)	12 (27.9)
KABEG-Klinikum	n (%)	9 (90.0)	8 (61.5)	7 (70.0)	7 (70.0)	22 (66.7)	31 (72.1)
Klagenfurt am WS							

bis EoT (n=25)
inkl. Follow-Up

Performance Population: n = 28, **22 Frauen** | 46.9 (± 10.75) Jahre | BMI = 28.5 (± 5.41)

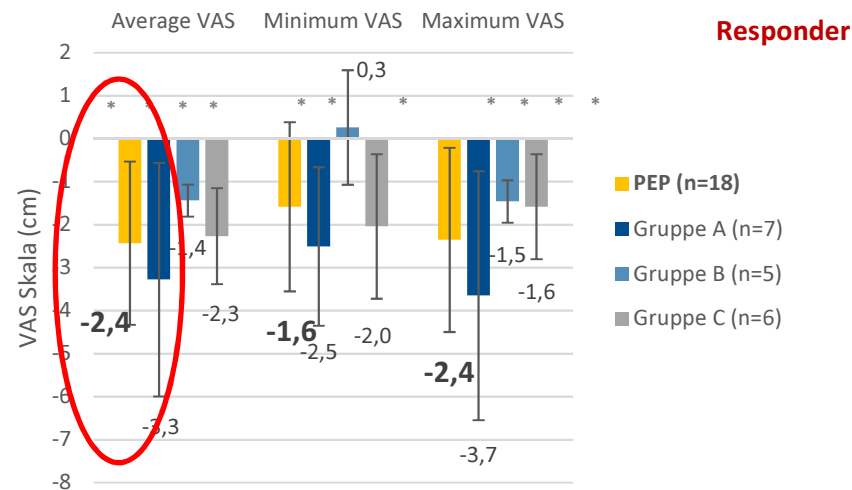
signifikante Unterschiede bei BMI in den Gruppen (p = 0.0154)

Gruppe A übergewichtig | Gruppe B normalgewichtig | Gruppe C stark übergewichtig



Primärer Endpunkt – VAS EoT:

- **Signifikante Reduktion mittlere VAS Werte EoT vs. Baseline Performance Population sowie Gruppe A und C**
 - **Stärkste Reduktion in Gruppe A**, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen
- **72%** der Patient*innen zeigen eine Reduktion der VAS (**Responder**) | **28% Non-Responder**
- Subanalyse Responder (n=18) | Veränderung mittlere **VAS -2.4 Punkte** | mittlere Schmerzreduktion um 36%





Sekundärer Endpunkt – Notfallmedikation:

- 11 von 25 Patient*innen haben **Notfallmedikation** genommen (**44%**)
- 3 von 25 Patient*innen haben während der Therapie **Tramadol** genommen (**12%**)
- Patient*innen konnten **Notfallmedikation mit Ibuprofen** in allen Gruppen von Screening vs. EoT **reduzieren**
- In der **Respondergruppe** bleibt dieser Trend in Gruppe A und C **auch im Follow-Up erhalten**

Ibuprofen	n	Screening Mean/Tag (SD)	EoT Mean/Tag (SD)	Relative Änderung
Gruppe A	4	375 mg (±249)	301 mg (±193)	-20% (±40)
Gruppe B	3	375 mg (±288)	262 mg (±346)	-30% (±41)
Gruppe C	1	113 mg	24 mg	-79%

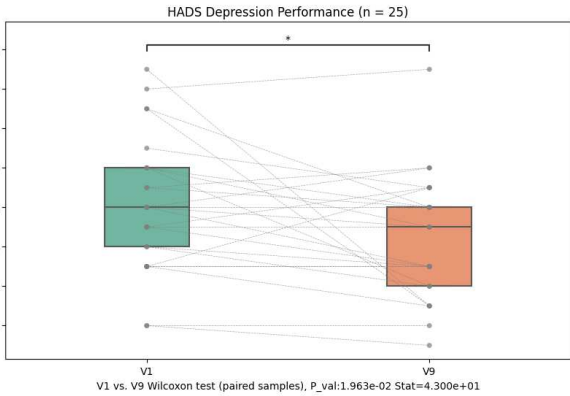
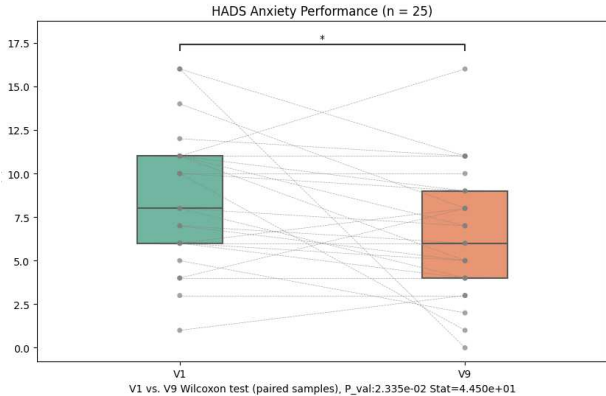
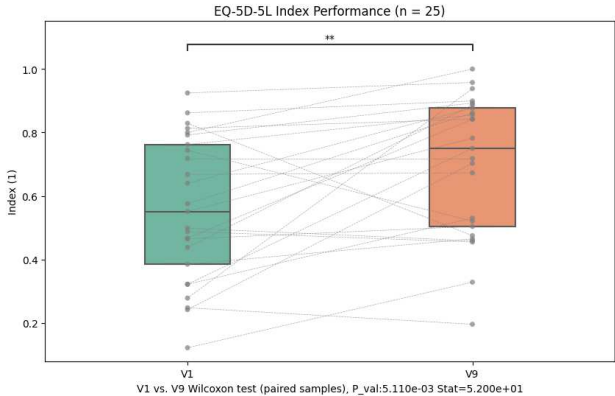
Tramadol	n	Screening Mean/Tag (SD)	EoT Mean/Tag (SD)
Gruppe A	1	0	4,46 mg
Gruppe B	2	0	4,04 mg (±4,57)
Gruppe C	0	0	0





Sekundärer Endpunkt – Fragebögen:

- **EQ-5D-5L & HADS: signifikante Verbesserung** bei EoT, Trend hält an über Follow-Up
- **Schlafqualität** verbessert sich in Gruppe A und C bei EoT
- **painDETECT**: neuropathische Schmerzkomponenten weniger frequent bei EoT






Sicherheit und Verträglichkeit:


- 60 NW: davon **23 NW in Verbindung mit der Behandlung** (mild/moderat)

23 Behandlungsrelevante NW	n
Lokal (Stimulationsort)	11
Kopfschmerz	3
Schwindel	1
Tinnitus	2
Übelkeit	1
Infektion am Stimulationsort	1
Hypertonie	1
Prozeduraler Kopfschmerz	2

- Die **Anwendbarkeit** wurde von Proband*innen als **sehr gut** bewertet (84,1 ± 15,6 von 100)
- Die **Verträglichkeit** wurde als **gut** bewertet (31,9 ± 4,6 von 40 Punkten).



- 
- **Bestätigt bisherige Wirksamkeit pVNS bei chronischem Kreuzschmerz**
 - **Signifikante Verbesserung** VAS | EQ-5D-5L | HADS | Schlafqualität
 - pVNS ist **sicher und gut verträglich** – Einsatz digitales Tagebuch wurde als sehr gut bewertet
 - Patient*innen mit **höherem Baseline VAS (6-8)** und **neuropathischem Schmerz** scheinen **besser anzusprechen**

 - *Detailanalyse* noch ausstehend inkl. Follow-Up
 - Die *geringe Fallzahl* und *heterogene Patientengruppe* erlaubt nicht genug statistische Trennschärfe um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu detektieren
 - > Ergebnisse werden nun für das Design weiterer Studien herangezogen
 - > weitere Erforschung optimaler Patientenauswahl und objektiver Biomarker
- 

Vielen Dank!