

# Prävalenz von Komorbiditäten bei Lymphödemerkrankungen

## Prevalence of Comorbidities in Lymphedema

### Autoren

Anett Reißhauer, Leon Schuester, Annelies Kling, Max Emanuel Liebl

### Institut

Physikalische Medizin und Rehabilitation, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin

### Schlüsselwörter

Lymphödem, Primäres Lymphödem, Sekundäres Lymphödem, Komorbidität, Risikofaktoren

### Key words

lymphoedema, primary lymphoedema, secondary lymphoedema, comorbidity, risk factors

eingereicht 18.03.2019

akzeptiert 27.03.2019

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0885-1868>

Online-Publikation: 19.7.2019

Phys Med Rehab Kuror 2019; 29: 282–289

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0940-6689

### Korrespondenzadresse

Dr. Max Emanuel Liebl

Physikalische Medizin und Rehabilitation

Charité Universitätsmedizin Berlin

Charitéplatz 1

10117 Berlin

max.liebl@charite.de

### ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund** Komorbiditäten sind Erkrankungen, die nebeneinander auftreten, entweder voneinander unabhängig, oder als Folgeerkrankung einer Indexerkrankung. Bekannte Ursachen oder Risikofaktoren für Lymphödeme (LÖ) sind u. a. maligne Erkrankungen und ihre Behandlung, Adipositas, chronisch-venöse Insuffizienz und das Lipödem. Bekannte Folgeerkrankungen sind u. a. Erysipele sowie Haut- und Nagelpilzkrankungen. Ziel ist die Erhebung der Prävalenz von Komorbiditäten bei Lymphödem-Erkrankungen.

**Methoden** Retrospektive Analyse von 457 konsekutiven Fällen der Sprechstunde für Lymphödemerkrankungen der Hochschulambulanz einer Universitätsklinik hinsichtlich der Prävalenz von Komorbiditäten.

**Ergebnisse** n = 391 Fälle kamen zur Auswertung, getrennt nach Ödemgenese, darunter n = 51 primäre Lymphödeme (pL) (Ver-

dacht und gesichert, davon 8 gesicherte syndromale Erkrankungen) und n = 340 sekundäre Lymphödeme (sL). Das Geschlechterverhältnis in der Stichprobe war 9:1 (w:m). Während die pL-PatientInnen einen BMI vergleichbar der altersentsprechenden Referenzgruppe der Allgemeinbevölkerung aufweisen, zeigen PatientInnen mit sL einen durchschnittlichen BMI von 33,8 und einen Anteil von 64% adipöser Patientinnen (21% mit BMI über 40). Die Prävalenz rezidivierender Erysipele ist mit 7,8 bzw. 7,9% zwischen pL und sL vergleichbar häufig. Weitere Prävalenzen wie Diagnosen aus dem muskuloskeletalen Bereich (ICD-Kapitel XIII/„M“) zeigten sich in der Stichprobe in altersgerechter Verteilung. Eine besonders hohe Prävalenz zeigen in der Gruppe der sL Schilddrüsenerkrankungen (30%), dabei überwiegend die Schilddrüsenunterfunktion.

**Diskussion** Nur z. T. kann das Patientenalter und Geschlecht die Prävalenzen der Komorbiditäten erklären. Auffällig beim sekundären LÖ ist die Prävalenz der Adipositas, die als Kofaktor bei der Entstehung und als aggravierender Faktor bekannt ist. Von Interesse ist auch die vergleichbare Prävalenz von Erysipelen zwischen den primären und sekundären Lymphödemem. Offenbar spielt die Genese des LÖ für die Entstehung eines Erysipels keine Rolle. Bislang kaum beschrieben, aber höchst auffällig ist die hohe Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere der Hypothyreose, bei sekundären LÖ.

### ABSTRACT

**Aim** To analyse the prevalence of comorbidities in lymphoedema patients.

**Methods** Retrospective analysis of 457 consecutive cases of the lymphoedema clinic at a university hospital in Berlin, Germany.

**Results** N = 391 lymphoedema cases could be analysed. N = 51 primary lymphoedema (pL) and n = 340 secondary lymphoedema (sL) cases. The overall female to male ratio was 9 : 1. Patients with sL showed an average body mass index of 33,8 and a proportion of 64% obese (21% had a BMI over 40). The prevalence of recurring erysipelas was comparable in pL (7,8%) and sL (7,9%). In the group of sL there could be observed a 30% prevalence of thyroid diseases, mostly hypothyroidism.

**Discussion** Age and sex can partly explain the observed prevalences. Obesity, a well-known risk factor for the development of Lymphoedema, shows noticeable prevalence rates in sL. Prevalence of recurring erysipelas is comparable in both groups and does not seem to be dependent of the lymphoedema cause. The high prevalence of hypothyroidism in sL should be subject to further prospective studies.

## Hintergrund

Komorbidität bezeichnet die Koexistenz von 2 oder mehr klinisch bedeutsamen Erkrankungen im Sinne einer Begleiterkrankung oder auch als Doppel- oder Mehrfacherkrankung [1]. Dabei können komorbide Erkrankungen chronologisch synchron, überlappend oder sequenziell bestehen. Sie können unabhängig voneinander oder in unterschiedlichem ätiologischen Zusammenhang zu einander stehen [1].

Beim Lymphödem besteht ein eiweißreiches Ödem im Interstitium mit chronisch entzündlicher Veränderung des interstitiellen Raumes in Folge einer anlagebedingten oder erworbenen Störung des Lymphgefäßsystems [2].

Verschiedene Komorbiditäten bei Lymphödemerkrankungen sind ätiologisch begründet. Bei primären Lymphödemem kommt es durch verschiedene – bislang nur teilweise aufgeklärte – genetische Mutationen zu Lymphödemem, auch als Teil eines Syndroms [3]. Ursachen oder Risikofaktoren für sekundäre Lymphödemerkrankungen sind u. a. maligne Tumore und ihre Behandlung, chronisch-venöse Insuffizienz, Adipositas und auch das Lipödem. Bekannte Folgeerkrankungen von Lymphödemem sind bspw. bakteriell und mykotisch ausgelöste Hauterkrankungen. Auch psychosoziale Folgen und körperliche Funktionseinschränkungen können als abhängige Komorbiditäten definiert werden. Allerdings ist die Abgrenzung zu Symptomen oder Störungen der Funktionsfähigkeit durch die Grunderkrankung oftmals nicht einfach zu treffen [2, 3].

Bei verschiedenen chronischen Erkrankungen hat es sich als sinnvoll erwiesen, Stichproben von Erkrankten auf Komorbiditäten zu untersuchen, um interdisziplinär relevante – im Falle des Lymphödems auch interprofessionell relevante – Begleiterkrankungen leichter zu identifizieren oder deren Prävention zu ermöglichen. So konnte beispielhaft die COMORA-Studie im Falle der Rheumatoiden Arthritis eine Reihe von Komorbiditäten identifizieren und Empfehlungen für Screening und Prävention ableiten [4].

Eine strukturierte Literaturanalyse der Metadatenbank Pubmed mit den Stichworten „lymphedema [title] AND (comorbidity [title] OR morbidity [title] OR sequelae [title] OR factors [title] OR condition [title] OR prevalence [title])“ mit dem Limit „Humans“ und beschränkt auf 10 Jahre sowie Artikel in Englisch, Französisch oder Deutsch, ohne Beschränkung des Artikeltyps, ergab am 13.08.2018 n = 87 Treffer. Davon konnten nach inhaltlicher Analyse der Abstracts 45 Artikel identifiziert werden, die sich vordringlich mit ätiologischen Faktoren, Komorbiditäten oder Folgeerkrankungen des Lymphödems befassen. 24 Arbeiten (53 %) davon thematisierten sekundäre Lymphödeme nach Mammakarzinom [5–28], 15 Arbeiten (33 %) sekundäre Lymphödeme nach anderen gynäkologischen Malignomen [29–43]. Drei Arbeiten (7 %) betrachteten sekundäre Lymphödeme bei nicht-gynäkologischen Erkrankungen (Kopf-Hals-Karzinom, Melanom, Lymphangioliomyomatose). Zwei Arbeiten beschäftigten sich mit Infektionen als Folgeerkrankung des Lymphödems, eine Arbeit mit Krankheitsfolgen von primären Lymphödemem [44–49].

Überwiegend wurden krankheits- und therapieinhärente Faktoren als Risikofaktoren identifiziert. Beim Mammakarzinom konnten Autoren insbesondere Adipositas und arterielle Hypertonie als Komorbiditäten identifizieren. Diese stellen ebenfalls unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Lymphödems dar. [5, 8, 11, 12, 15, 20, 25]

Beinlymphödeme nach Behandlung gynäkologischer Tumore zeigen vergleichbare therapieabhängige Risikofaktoren. Mehrere Autoren geben an, dass hier bereits Übergewicht mit einem BMI über 25 als Komorbidität einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung eines Lymphödems darstellt [29, 40]. Weitere Komorbiditäten wurden nicht dargestellt.

Beim Lymphödem nach Therapie des malignen Melanoms wurde das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit als Komorbidität identifiziert [44].

Bei Kopf- und Hals-Tumoren konnten lediglich therapiebezogene Faktoren, nicht jedoch Komorbiditäten, als Risikofaktoren für innere oder äußere Lymphödeme identifiziert werden [45].

Weitere Daten zu Komorbiditäten konnten aus der strukturierten Literatursuche nicht gewonnen werden. Aus dieser Einseitigkeit der Forschung hinsichtlich Risikofaktoren für die Entstehung sekundärer Lymphödeme nach Therapie maligner Erkrankungen, ergibt sich die Notwendigkeit, Lymphödemerkrankungen ungeachtet ihrer Ätiologie näher auf Komorbiditäten zu untersuchen.

## Material und Methoden

In einer monozentrischen, explorativen Querschnittsstudie wurden konsekutiv alle Fälle der Sprechstunde für Lymphödemerkrankungen in der Hochschulambulanz am Arbeitsbereich Physikalische Medizin und Rehabilitation der Charité Universitätsmedizin Berlin gesichtet. Es wurden die sogenannten Erstvorsteller, also in der Sprechstunde neue Patienten, eingeschlossen und gebeten, sämtliche anamnestisch bekannten Diagnosen und Nebendiagnosen anzugeben. Der Erhebungszeitraum wurde durch organisatorische Parameter begrenzt. Die Auswertungsperiode begann am 01.01.2018 und endete mit Beginn der Gültigkeit der Europäischen Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) am 25.05.2018.

Es erfolgte eine Darstellung der erhobenen Daten in den 2 Gruppen. Dabei wurden primäre und sekundäre Lymphödeme sowie die Referenzdaten der Allgemeinbevölkerung gegenübergestellt. Es wurden demografische Daten (Alter und Geschlecht) erhoben, sowie die Größe und das Gewicht bestimmt und daraus der Body Mass Index (BMI) berechnet.

Die anamnestisch angegebenen Diagnosen und die erhobenen lymphologischen Diagnosen wurden dokumentiert. Die Überführung dieser Daten in eine Datenbank wurde von einer Person durchgeführt, die die PatientInnen nicht im Behandlungsverlauf betreute.

Weitere Einschlusskriterien waren eine Vorstellung in der Lymphödemsprechstunde der Hochschulambulanz mit einem Alter  $\geq 18$  Jahren. Ausschlusskriterien waren eine Vorstellung wegen Lipödems, der erfolgte Ausschluss eines Lymphödems, sowie fehlende Daten.

In der Auswertung wurden die demografischen Daten nach Gruppen deskriptiv dargestellt, die Daten zu Komorbiditäten wurden nach Gruppen dargestellt und Referenzdaten der Allgemeinbevölkerung gegenübergestellt, insoweit diese erhältlich waren.

Die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigte die retrospektive Auswertung dieser Hochschulambulanzdaten. Die Darstellung der Datenauswertung erfolgte inhaltlich in der durch die Checkliste im STROBE Statement zur Darstellung von Ergebnissen aus Beobachtungsstudien vorgegebenen Form [50].

## Ergebnisse

Im angegebenen Rekrutierungszeitraum konnten  $n = 457$  konsekutive Patienten der Lymphödemsprechstunde mit einem Alter über 18 Jahren identifiziert werden. Davon wurden 66 Fälle ausgeschlossen: 33 Ausschlüsse erfolgten, weil PatientInnen sich wegen eines Lipödems vorstellten, in 28 weiteren Fällen konnte die vorstellungsrelevante Verdachtsdiagnose eines Lymphödems ausgeschlossen werden. Bei 5 Fällen waren die Datensätze nicht vollständig. Es verblieben  $n = 391$  Fälle zur Auswertung (Flow Chart in ► **Abb. 1**), davon  $n = 51$  primäre Lymphödeme (pL) und  $n = 340$  Fälle mit sekundären lymphostatischen (sL) Erkrankungen. Die pL-Fälle enthielten formal klinische Verdachtsdiagnosen und molekulargenetisch gesicherte Diagnosen, davon 8 (15,6%) gesicherte syndromale Erkrankungen.

### Demografische Daten, Geschlechterverhältnis

Die demografischen Daten zeigten, dass das Geschlechterverhältnis sowohl bei primären als auch bei sekundären Lymphödem deutlich verschoben war. So fanden sich überwiegend Frauen in beiden Gruppen (pL: 92%, sL: 89%) mit einer Ratio (männlich zu weiblich) von circa 1:9. Publierte Daten für das Geschlechterverhältnis sind beim primären Lymphödem mit 1:4,5 bis 1:6,1 ange-

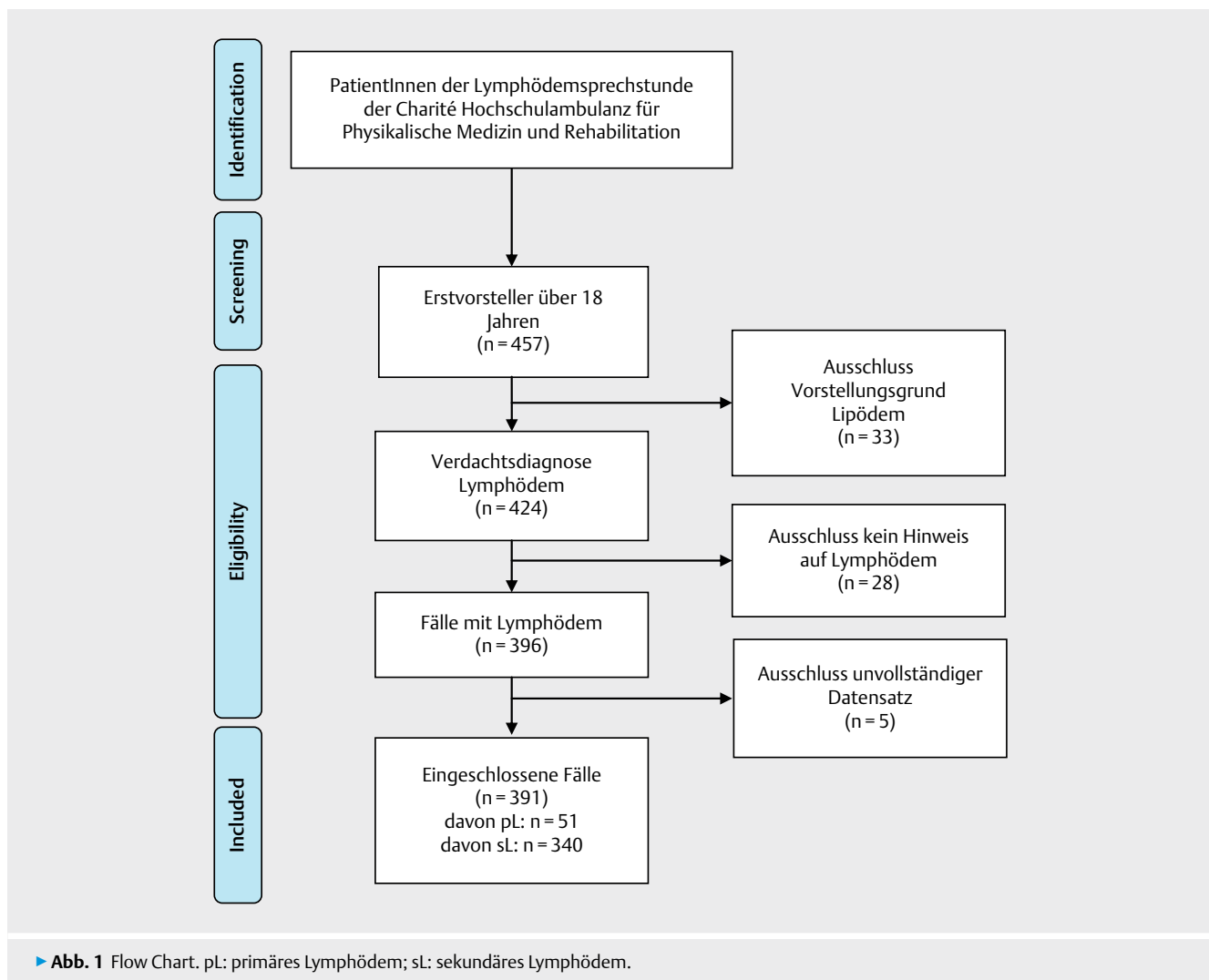
geben [3]. Die durchschnittlichen Alterswerte waren 38,8 Jahre in der pL-Gruppe und 55,3 Jahre in der sL-Gruppe.

### Bekannte Risikofaktoren und Komorbiditäten

Die verschiedenen Ursachen der als sekundär eingestuften Lymphödeme werden in ► **Tab. 1** dargestellt. Dabei werden 15% der Fälle ( $n = 51$ ) durch die Behandlung maligner Erkrankungen, nur 0,3% (ein Fall) durch einen Tumor selbst („malignes Lymphödem“) verursacht. Die zugrundeliegenden Malignome sind überwiegend das Mammakarzinom ( $n = 20$ ) und weitere gynäkologische Tumore ( $n = 20$ ). Maligne Tumore der männlichen Geschlechtsorgane waren in 6 Fällen ursächlich; dabei v. a. das Prostatakarzinom ( $n = 4$ ). Lymphome, Melanome und Kopf-/Hals-Tumore traten selten auf (zusammen  $n = 5$ ).

Häufig stellten sich PatientInnen mit phlebolymphostatischer Insuffizienz als alleinige Schwellungsursache vor ( $n = 52$ ; 15,2%).

Die bislang als Risikofaktor und häufige Komorbidität beschriebene Diagnose Adipositas wurde in 10 Fällen (2,9%) als alleinige Ursache eines Lymphödems eingeschätzt. Die mit Abstand häufigste Ursachenkombination war jedoch mit 36,2% ( $n = 123$ ) eine vorliegende Adipositas und gleichzeitig bestehende chronisch venöse Insuffizienz.



► **Tab. 1** Ursachen sekundärer Lymphödeme. CVI: chronisch venöse Insuffizienz.

		n	%
Gewebeschädigung	durch OP, Radiatio bei malignen Tumoren	51	15,0
Malignom	direkte Schädigung	1	0,3
CVI	ohne Adipositas	52	15,2
Adipositas	ohne CVI	10	2,9
CVI + Adipositas		123	36,2
Anderes Mischödem		41	12,1
Andere Ursachen	posttraumatisch, postentzündlich, postthrombotisch, postoperativ, weitere Abklärung	63	18,5
Gesamt		340	

Andere oder unklare Ursachen wurden in 63 Fällen (18,5%) beschrieben. Ein Mischödem in Kombination mit internistischen (kardialen und nephrogenen) Ödemursachen wurde in 41 Fällen (12,1%) beschrieben.

Zur Adipositas liegen für relativ gut vergleichbare Vergleichsgruppen anthropometrische Daten vor. Während die pL-PatientInnen einen BMI von 26,2 und damit – inklusive Ödemvolumen – einen der alters- und geschlechtsentsprechenden Referenzgruppe der Allgemeinbevölkerung vergleichbaren BMI aufweisen, zeigen PatientInnen mit sL einen durchschnittlichen BMI von 33,8. 64% der sL-PatientInnen zeigten eine Adipositas (Referenzgruppe Frauen, 50–59 Jahre: 27,3%). Davon wurden bei 21% der Untersuchten ein BMI über 40, entsprechend einer Adipositas <sup>III</sup>, festgestellt (Referenzgruppe Frauen, 50–59 Jahre: 4,6%) [51].

### Folgerkrankungen

Die Erysipelrate (anamnestische Angabe einer oder mehrerer Episoden eines Erysipels) ist mit 7,8 bzw. 7,9% zwischen der primären und sekundären Genese vergleichbar. Hier ließen sich keine Referenzdaten für die deutsche Allgemeinbevölkerung finden.

### Weitere Komorbiditäten

Prävalenzen von Erkrankungen aus dem muskuloskelettalen Bereich (ICD-Kapitel XIII/„M“) zeigten sich in den Stichproben weitgehend altersgerecht. So litten nur 13,7% der pL-Gruppe an muskuloskelettalen Erkrankungen, wohingegen in der durchschnittlich älteren sL-Gruppe 40,9% mit diesbezüglich positiver Anamnese identifiziert wurden. In der Referenzgruppe (Allgemeinbevölkerung, weiblich über 50J.) wird von einer Prävalenz von 49%, für Arthrose allein bereits mit 29,9%, berichtet [52].

Für die Osteoporose ließ sich in der pL-Gruppe eine Prävalenz von 3,9% erheben. Mit 2,9% lag in der sL-Gruppe eine unterdurchschnittliche Prävalenz vor. Für die Referenzgruppe der 50–65-jährigen Frauen wird eine Prävalenz von 9% (50–65J.) im RKI-Gesundheitssurvey DEGS1 angegeben [52].

Für Schilddrüsenerkrankungen in der Anamnese zeigte sich eine Prävalenz von 16% bei pL, sowie von 30% bei sL. Von den 340 sL-Fällen wurden demnach in 102 Fällen Schilddrüsenerkrankungen angegeben. Davon waren 7 Hyperthyreose-Fälle (darunter M. Basedow: n = 2), 2 Fälle mit anamnestisch unklarer Schilddrüsenfehl-

funktion, 2 Fälle mit Knoten oder Zysten ohne nähere Angabe (o.n.A.), sowie 91 Fälle mit beschriebener Hypothyreose (darunter abgelaufene Hashimoto-Thyreoiditis: n = 9, Z.n. Thyreidektomie o.n.A.: n = 6, Struma o.n.A. n = 2, Z.n. Radiojodtherapie: n = 1, Hypothyreose o.n.A.: n = 73). Analysiert man die Subgruppe der 102 Fälle mit Angabe von Schilddrüsenerkrankungen nach Lymphödemtyp, so ergibt sich folgendes Verteilungsmuster: 8,8% Gewebeschädigung durch Malignomtherapie; 10,8% chronisch venöse Insuffizienz; 2,9% Adipositas; 45,1% Kombination von Adipositas und chronisch venöser Insuffizienz; 13,7% Mischödem; 21,5% andere. Klinisch relevante Unterschiede dieser Verteilung zwischen der Subgruppe mit Schilddrüsenerkrankung und der Stichprobe aller sL ließen sich dabei nicht identifizieren.

Prävalenzdaten zu Schilddrüsenerkrankungen lassen sich vor allem für die hier besonders relevante Hypothyreose identifizieren. Die Prävalenz der manifesten Hypothyreose wird in den USA auf 1–3% und jene der subklinischen Hypothyreose auf 6–10% geschätzt [53]. In Deutschland wird über niedrigere Hypothyreose-Prävalenzraten berichtet. In einer epidemiologischen Untersuchung in einem ehemaligen Jodmangelgebiet (Study of Health in Pomerania, SHIP) konnte lediglich bei 0,5% eine subklinische und bei 0,7% eine manifeste Hypothyreose festgestellt werden [54]. Diese Einstufungen beruhen jedoch auf der Analyse laborchemischer TSH-Werte.

Die in der ► **Tab. 2**) einzeln dargestellten Prävalenzen für Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sind aufgrund niedriger Fallzahl in den Stichproben nicht reliabel mit den Referenzdaten vergleichbar [55–58].

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie entspricht in der pL-Gruppe mit 17,6% fast exakt den Referenzdaten für die Allgemeinbevölkerung. In der sL-Gruppe liegt die Prävalenz mit 39,1% deutlich unter der der Referenzgruppe (59%) [59].

## Diskussion

### Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die dargestellten Daten geben Hinweise zu Komorbiditäten bei PatientInnen mit primärem und sekundärem Lymphödem im Vergleich mit vorliegenden Prävalenzen in der Allgemeinbevölkerung.

► **Tab. 2** Demografische Daten und Komorbiditäten. pL: primäres Lymphödem; sL: sekundäres Lymphödem.

	pL n = 51	sL n = 340	Referenzwerte Allgemeinbevölkerung
<b>Demografische Daten</b>			
Geschlecht weiblich	92%	89%	–
Geschlecht männlich	8%	11%	–
Ratio m:w	ca. 1 : 9	ca. 1 : 9	1 : 4,5 bis 1 : 6,1 [3]
Alter (Jahre)	38,8	55,3	–
BMI (inkl. Ödemvolumen)	26,2	33,8	25,2 (w., 30–38 J.) [51] 27,4 (w., 50–59 J.) [51]
<b>Prävalenz von Komorbiditäten</b>			
Adipositas (BMI ≥ 30)	18%	63,5%	17,9% (w., 30–38 J.) [51] 27,3% (w., 50–59 J.) [51]
Adipositas °III (BMI ≥ 40)	2,0%	21,2%	2,3% (w., 30–38 J.) [51] 4,6% (w., 50–59 J.) [51]
Schilddrüsenerkrankung	16%	30%	
davon: Hypothyreose	75%	89%	0,5% Manifeste Hypothyreose [54] 0,7% Subklinische Hypothyreose [54]
Erysipelrate, anamnestisch	7,8%	7,9%	keine Daten für D
gesicherte genetische Syndrome	15,6%	0,6%	keine exakten Daten
Rheumatoide Arthritis	3,9%	2,1%	ca. 0,8% (0,3–1%) [55]
Psoriasisarthritis	0	1,5%	0,2% [55]
Kollagenosen	0	0,9%	<1% [56]
Osteoporose	3,9%	2,9%	4,1% (w., 50–59 J.) [52]
Muskuloskeletale Erkrankung	13,7%	40,9%	49% (w., über 50 J.) [52] 29,9% (allein Arthrose, w., 50–59 J.) [52]
Fibromyalgiesyndrom	0	3,5%	1–2% nach ACR-Kriterien [57]
Venenthrombose	0	4,7%	keine exakten Daten
Polyneuropathie	0	4,7%	5–8% [58]
Bluthochdruck	17,6%	39,1%	17% (w., 30–39 J.) [59] 59% (w., 50–59 J.) [59]

Die erhobenen Daten bestätigen die bekannten Risikofaktoren und Komorbiditäten [3]. Allen voran wird die Bedeutung der Adipositas sowohl für die Entstehung als auch für die Aggravation eines Lymphödems unterstrichen, und zwar unabhängig von der Genese des sekundären Lymphödems. Es wurden auch Fälle beobachtet, in denen allein die Adipositas Ursache eines sekundären Lymphödems war. Bei primären Lymphödem scheint die Adipositasprävalenz nicht unterschiedlich zur Allgemeinbevölkerung zu sein.

Eine gefürchtete Komplikation von Lymphödem ist das Erysipel. Dessen Prävalenz war in den untersuchten Gruppen mit pL und sL vergleichbar.

Auffällig waren die hohen Prävalenzen von Schilddrüsenerkrankungen in der Anamnese, insbesondere die der Hypothyreose, assoziiert mit sekundärem Lymphödem. Eine solche Komorbidität ist in der Literatur allenfalls spärlich beschrieben. So stellten Lurkevich et al. in einer gemischten Stichprobe (n = 1191 primäre und sekundäre Lymphödempatienten) eine Prävalenz von 80% für Hypothyreose-ähnliche Schilddrüsensyndromen dar [61]. Für pL sind Assoziationen von kongenitaler Hypothyreose und Lymphödem beschrieben [62]. Khader und Aber berichten einen Zusammen-

hang zwischen „idiopathischen Ödemen“ und Hypothyreose [63]. Wu et al. beschreiben das Auftreten von Hypothyreose bei Patienten mit massivem lokalisiertem Lymphödem (massive localized lymphedema, MLL) [64].

### Limitationen

Als limitierende Faktoren für die Analyse der vorliegenden Daten ist vordringlich die Fallzahl zu nennen, die nicht systematisch berechnet, sondern durch externe Faktoren bestimmt wurde. Konsequenz ist nur eine explorative Darstellung möglich. Ein systematischer Bias ist in der Selektion der Stichproben denkbar, da nur Patienten eingeschlossen wurden, die in einer Spezialambulanz für Lymphödemerkrankungen vorstellig wurden. Möglicherweise ist auch ein reporting bias seitens der Patienten bedeutsam, die natürlich freiwillig entscheiden, welche Unterlagen und Informationen sie in der Hochschulambulanz zur Verfügung stellen. Dieser, auch apriori erwartete, reporting bias war der Grund dafür, die psychosozialen Konsequenzen einschließlich der komorbiden Diagnosen nicht auszuwerten. Psychische Erkrankungen und psychosoziale Belastungsfaktoren werden zudem überwiegend

nicht als Diagnosen angegeben und verschlüsselt, ebenso konsekutive Hauterkrankungen wie Onychomykosis und andere. Zudem sind gerade bei Patienten mit sekundären Lymphödemen nach Therapie einer malignen Erkrankung die Krankheitsfolgen häufig nicht kausal oder allein dem Lymphödem zuzuordnen. Autoren, die die psychosozialen Folgen von Lymphödemen untersuchten, empfehlen eine umfassende individuelle anamnestische und diagnostische Aufarbeitung, um psychosoziale Folgen und Folgeerkrankungen identifizieren und behandeln zu können [65]. Hier wären Screeninguntersuchungen mit validierten Assessments zielführend.

Heterogen, über alle Subgruppen von sekundären Lymphödemen hinweg, zeigte sich eine auffällige Häufung von Schilddrüsenerkrankungen, besonders der Hypothyreose. Da im Vergleich zu den Männern Frauen etwa bis zu 4-mal häufiger erkranken, besteht hier angesichts der oben beschriebenen Geschlechterasymmetrie in der Stichprobe auch eine höhere zu erwartende Hypothyreoseprävalenz [53]. Eine Vergleichbarkeit mit den anamnestischen Prävalenzdaten aus der Diagnosenhistorie der Patienten ist allenfalls eingeschränkt möglich, da die Prävalenz üblicherweise mittels laborchemischer Screenings bestimmt wird.

## Interpretation

Komorbidität spielt bei primären wie auch bei sekundären Lymphödemen eine entscheidende Rolle, häufig besteht auch Multimorbidität. Komorbiditäten haben Einfluss auf das Outcome, sowie auf die Therapie und deren Wirksamkeit. Umgekehrt erhöht ein Lymphödem das Risiko für andere Erkrankungen. Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen und der Allgemeinbevölkerung lassen sich z. T. durch die Altersdifferenz und Anteil an adipösen Patienten erklären. Insbesondere im Bereich der muskuloskelettalen Beschwerden sind höhere Prävalenzraten auch durch die einseitige, asymmetrische Volumenbelastung im Bereich der Extremitäten erklärbar. Eigene, hier nicht beschriebene, Daten zeigen die Häufigkeit der Verordnung von manueller Therapie begleitend zur Verordnung von Entstauungstherapie bei der Versorgung von PatientInnen mit Lymphödemerkrankungen.

Der Einfluss des Geschlechts ist besonders hervorzuheben, da in der vorliegenden Stichprobe in beiden untersuchten Gruppen der Anteil an weiblichen Betroffenen deutlich höher liegt, als in der Literatur für Lymphödeme beschrieben. Dass bei sekundären Lymphödemen der Frauenanteil durch gynäkologische Tumoren in Überzahl vertreten ist, scheint verständlich. Der Frauenanteil liegt jedoch auch bei den Mischödemen und Adipositas-bedingten Lymphödemen besonders hoch. Dies lässt sich nicht ohne Weiteres aus den Daten erklären, zumal bei der chronisch venösen Insuffizienz ab Stadium C4-C6 gemäß CEAP-Klassifikation das Geschlechterverhältnis per se ausgeglichen ist [66]. Ebenso besteht bei der Adipositas im Allgemeinen bei den über 50-Jährigen ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis [51]. Hier sind hormonell beeinflusste Gewebeeigenschaften ebenso als Einflussfaktoren zu diskutieren, wie auch ein Bias durch geschlechtsunterschiedliche Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen [67].

In der als Mischödeme charakterisierten Untergruppe der sekundäre Lymphödeme subsumieren sicherlich auch noch Fälle mit weiteren Komorbiditäten durch internistische Erkrankungen, die ein interstitielles Ödem verursachen (und zusammen dann als Mischödem

klassifiziert werden), jedoch aufgrund der geringen Fallzahl in der vorliegenden Darstellung nicht weiterverfolgt wurden.

Die PatientInnen mit primärem Lymphödem sind nicht überdurchschnittlich häufig adipös, selbst unter Einbezug des Ödemvolumens zum Gesamtkörpergewicht. Beinahe zwei Drittel der PatientInnen mit sekundärem Lymphödem jedoch sind adipös, jede fünfte dieser PatientInnen ist morbid adipös (Adipositas permagna). Dies impliziert für die Behandlung dieser Klientel, dass die lymphologische bzw. entstauende Therapie nur ein Teil eines multiprofessionellen und interdisziplinären therapeutischen Behandlungskonzeptes sein kann. Die konservative bis hin zur bariatrisch-chirurgischen Behandlung der Adipositas muss ebenso im ganzheitlichen Behandlungsplan berücksichtigt werden, wie die mit der Adipositas wiederum verknüpften Komorbiditäten und Risiken, insbesondere die der kardiovaskulären Erkrankungen. Der Aufklärung der PatientInnen bezüglich der Wechselwirkung von Adipositas und Lymphödem sollte, ähnlich der Aufklärung zum Erysipel, zum Aufklärungsstandard werden.

Für die Erysipelprävalenz scheint die Ursache des Lymphödems keine Rolle zu spielen. In beiden untersuchten Gruppen traten Erysipelen etwa gleich häufig auf. Da für Deutschland keine Referenzwerte der Allgemeinbevölkerung existieren, kann hier kein Vergleich von Häufigkeiten gezogen werden. Eine koreanische Stichprobe weist eine vergleichbare Prävalenzrate von 7,95 % und für rezidivierende Episoden von 3,93 % aus [60]. Es sollte in einer größeren Stichprobe untersucht werden, ob die dargestellten Zahlen belastbar sind.

Trotz der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Prävalenz der Schilddrüsenerkrankungen erscheint die dargestellte Rate auffällig hoch. Bei Patienten mit einer hohen Prätestwahrscheinlichkeit für Schilddrüsenerkrankungen, wie etwa Patienten mit Typ-1-Diabetes, organspezifischen Autoimmunerkrankungen oder unerfülltem Kinderwunsch, sind TSH-Tests empfohlen. Da weitergehende Empfehlungen zu einem TSH-Screening ohnehin nicht einheitlich sind, sollten die vorliegenden Ergebnisse zumindest nahelegen LymphödempatientInnen einem TSH-Screening zuzuführen. Zusätzlich sollte bei bekannt hoher Rate an insuffizient eingestellten HypothyreosepatientInnen bei vorliegendem Lymphödem darauf geachtet werden eine bekannte Hypothyreose regelmäßig zu kontrollieren und die Behandlung gegebenenfalls zu optimieren.

Weiterhin muss diskutiert werden, ob die hohe Hypothyreoseprävalenz auch pathophysiologisch mit der Lymphödementstehung oder -aggravation in Verbindung gebracht werden kann. Bekanntermaßen ist eine oft früh auftretende klinische Manifestation der Hypothyreose das Myxödem. Diese subcutane Akkumulation von Glykosaminoglykanen und Wasser wird von erhöhten transkapillären Albuminverlusten ins Gewebe begleitet, und führt ebenfalls zu einer Schwellung. Weitere Untersuchungen hierzu sollten folgen [68, 69].

## Übertragbarkeit der Ergebnisse

Trotz des explorativen Charakters der Studie ist die Interpretation der Bedeutung der drei Komorbiditäten Adipositas, Erysipel und Hypothyreose für die Prävalenz der Komorbiditäten sicher relevant.



## Danksagungen

Teile dieser Arbeit wurden auf dem Jahreskongress der DGPMR in Jena vom 20.–22.09.2018 in Form eines Posters präsentiert. Die Studie wurde aus Abteilungsmitteln finanziert. Frau Sarah Reda sei herzlich gedankt für die Unterstützung bei Eingabe und Pflege der Datenbank.

## Interessenkonflikt

AR und ML erhielten Vortragshonorare für Fortbildungsveranstaltungen der Firma Julius Zorn GmbH

## Literatur

- [1] Valderas J, Starfield B, Sibbald B et al. Defining Comorbidity: Implications for Understanding Health and Health Services. *Annals of Family Medicine* 2009; 4: 357–363
- [2] ISL. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2013; 46: 1–11
- [3] AWMF. S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme. AWMF Reg.-Nr 2017; 058–001
- [4] Dougados M, Soubrier M, Antunez A et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 62–68
- [5] Ribeiro Pereira ACP, Koifman RJ, Bergmann A. Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up. *Breast*. 2017; 36: 67–73
- [6] Kim M, Shin KH, Jung SY et al. Identification of Prognostic Risk Factors for Transient and Persistent Lymphedema after Multimodal Treatment for Breast Cancer. *Cancer Res Treat* 2016; 48: 1330–1337
- [7] Dean LT, Kumar A, Kim T et al. Race or Resource? BMI, Race, and Other Social Factors as Risk Factors for Interlimb Differences among Overweight Breast Cancer Survivors with Lymphedema. *Journal of Obesity*, vol. 2016, Article ID 8241710, 9 pages, 2016
- [8] Das N, Baumgartner RN, Riley EC et al. Treatment-related risk factors for arm lymphedema among long-term breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2015; 9: 422–430
- [9] Rebegea L, Firescu D, Dumitru M et al. The incidence and risk factors for occurrence of arm lymphedema after treatment of breast cancer. *Chirurgia (Bucur)* 2015; 110: 33–37
- [10] Jung SY, Shin KH, Kim M et al. Treatment factors affecting breast cancer-related lymphedema after systemic chemotherapy and radiotherapy in stage II/III breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148: 91–98
- [11] Zhu YQ, Xie YH, Liu FH et al. Systemic analysis on risk factors for breast cancer related lymphedema. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 6535–6541
- [12] Togawa K, Ma H, Sullivan-Halley J et al. Risk factors for self-reported arm lymphedema among female breast cancer survivors: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2014; 16: 414
- [13] Monleon S, Murta-Nascimento C, Bascuas I et al. Lymphedema Predictor Factors after Breast Cancer Surgery: A Survival Analysis. *Lymphat Res Biol* 2015; 13: 268–274
- [14] Boughey JC, Hoskin TL, Cheville AL et al. Risk factors associated with breast lymphedema. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1202–1208
- [15] Ugur S, Arici C, Yaprak M et al. Risk factors of breast cancer-related lymphedema. *Lymphat Res Biol* 2013; 11: 72–75
- [16] Kim M, Kim SW, Lee SU et al. A model to estimate the risk of breast cancer-related lymphedema: combinations of treatment-related factors of the number of dissected axillary nodes, adjuvant chemotherapy, and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 498–503
- [17] Dominick SA, Madlensky L, Natarajan L et al. Risk factors associated with breast cancer-related lymphedema in the WHEL Study. *J Cancer Surviv* 2013; 7: 115–123
- [18] Bar Ad V, Dutta P, Solin L et al. Time-course of arm lymphedema and potential risk factors for progression of lymphedema after breast conservation treatment for early stage breast cancer. *Breast J* 2012; 18: 219–225
- [19] Shah C, Wilkinson JB, Baschnagel A et al. Factors associated with the development of breast cancer-related lymphedema after whole-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 1095–1100
- [20] Ahmed RL, Schmitz KH, Prizment AE et al. Risk factors for lymphedema in breast cancer survivors, the Iowa Women's Health Study. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130: 981–991
- [21] Goldberg JJ, Riedel ER, Morrow M et al. Morbidity of sentinel node biopsy: relationship between number of excised lymph nodes and patient perceptions of lymphedema. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2866–2872
- [22] Hayes SC, Rye S, Battistutta D et al. Prevalence of upper-body symptoms following breast cancer and its relationship with upper-body function and lymphedema. *Lymphology*. 2010; 43: 178–187
- [23] Norman SA, Localio AR, Kallan MJ et al. Risk factors for lymphedema after breast cancer treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2734–2746
- [24] Goldberg JJ, Wiechmann LI, Riedel ER et al. Morbidity of sentinel node biopsy in breast cancer: the relationship between the number of excised lymph nodes and lymphedema. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3278–3286
- [25] Clough-Gorr KM, Ganz PA, Silliman RA. Older breast cancer survivors: factors associated with self-reported symptoms of persistent lymphedema over 7 years of follow-up. *Breast J* 2010; 16: 147–155
- [26] Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF et al. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1959–1972
- [27] Yen TW, Fan X, Sparapani R et al. A contemporary, population-based study of lymphedema risk factors in older women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 979–988
- [28] Meeske KA, Sullivan-Halley J, Smith AW et al. Risk factors for arm lymphedema following breast cancer diagnosis in Black women and White women. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113: 383–391
- [29] Kuroda K, Yamamoto Y, Yanagisawa M et al. Risk factors and a prediction model for lower limb lymphedema following lymphadenectomy in gynecologic cancer: a hospital-based retrospective cohort study. *BMC Womens Health* 2017; 17: 50
- [30] Hayes SC, Janda M, Ward LC et al. Lymphedema following gynecological cancer: Results from a prospective, longitudinal cohort study on prevalence, incidence and risk factors. *Gynecol Oncol*. 2017; 146: 623–629
- [31] Lindqvist E, Wedin M, Fredrikson M et al. Lymphedema after treatment for endometrial cancer - A review of prevalence and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 211: 112–121
- [32] Kim M, Suh DH, Yang EJ et al. Identifying risk factors for occult lower extremity lymphedema using computed tomography in patients undergoing lymphadenectomy for gynecologic cancers. *Gynecol Oncol*. 2017; 144: 153–158
- [33] Ki EY, Park JS, Lee KH et al. Incidence and Risk Factors of Lower Extremity Lymphedema After Gynecologic Surgery in Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 1327–1332

- [34] Hareyama H, Hada K, Goto K et al. Prevalence, classification, and risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in women with gynecologic malignancies: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 751–757
- [35] Beesley VL, Rowlands IJ, Hayes SC et al. Australian National Endometrial Cancer Study Group. Incidence, risk factors and estimates of a woman's risk of developing secondary lower limb lymphedema and lymphedema-specific supportive care needs in women treated for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 87–93
- [36] Yost KJ, Cheville AL, Al-Hilli MM et al. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstet Gynecol* 2014; 124 (2 Pt 1): 307–315
- [37] Deura I, Shimada M, Hirashita K et al. Incidence and risk factors for lower limb lymphedema after gynecologic cancer surgery with initiation of periodic complex decongestive physiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 556–560
- [38] Graf N, Rufibach K, Schmidt AM et al. Frequency and risk factors of lower limb lymphedema following lymphadenectomy in patients with gynecological malignancies. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013; 34: 23–27
- [39] Akita S, Mitsukawa N, Rikihisa N et al. Early diagnosis and risk factors for lymphedema following lymph node dissection for gynecologic cancer. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131: 283–290
- [40] Kim JH, Choi JH, Ki EY et al. Incidence and risk factors of lower-extremity lymphedema after radical surgery with or without adjuvant radiotherapy in patients with FIGO stage I to stage IIA cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 686–691
- [41] Ohba Y, Todo Y, Kobayashi N et al. Risk factors for lower-limb lymphedema after surgery for cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2011; 16: 238–243
- [42] Todo Y, Yamamoto R, Minobe S et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 60–64
- [43] Tada H, Teramukai S, Fukushima M et al. Risk factors for lower limb lymphedema after lymph node dissection in patients with ovarian and uterine carcinoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 47
- [44] Friedman JF, Sunkara B, Jehnsen JS et al. Risk factors associated with lymphedema after lymph node dissection in melanoma patients. *Am J Surg* 2015; 210: 1178–1184 discussion 1184
- [45] Deng J, Fu MR, Armer JM et al. Factors Associated with Reported Infection and Lymphedema Symptoms among Individuals with Extremity Lymphedema. *Rehabil Nurs* 2015; 40: 310–319
- [46] Teerachaisakul M, Ekataksin W, Durongwatana S et al. Risk factors for cellulitis in patients with lymphedema: a case-controlled study. *Lymphology* 2013; 46: 150–156
- [47] Okajima S, Hirota A, Kimura E et al. Health-related quality of life and associated factors in patients with primary lymphedema. *Jpn J Nurs Sci* 2013; 10: 202–211
- [48] Hoshika Y, Hamamoto T, Sato K et al. Prevalence and clinical features of lymphedema in patients with lymphangioliomyomatosis. *Respir Med* 2013; 107: 1253–1259
- [49] Deng J, Ridner SH, Dietrich MS et al. Factors associated with external and internal lymphedema in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: e319–e328
- [50] von Elm E, Altman DG, Egger M et al. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007; 4: e296
- [51] Mensink G, Schienkiewitz A, Haftenberger M et al. Übergewicht und Adipositas in Deutschland – Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56: 786–794
- [52] Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C. Prävalenz ausgewählter muskuloskelettaler Erkrankungen – Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56: 678–686
- [53] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489–499
- [54] Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM et al. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2003; 13: 803–810
- [55] Zink A, Albrecht K. Wie häufig sind muskuloskelettale Erkrankungen in Deutschland? *Z Rheumatol* 2016; 75: 346–353
- [56] Simard JF, Costenbader KH. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematoses. In Hochberg MC, Silman AJ et al., (Hrsg.). *Rheumatology*. (6th edition) Philadelphia (Elsevier) 2015; Chapter 124, 1021–1025
- [57] Brückle W. Fibromyalgiesyndrom – die neue Leitlinie. In: *Z Rheumatol* 2009; 68: 451–458
- [58] Hanewinkel R, Drenthen J, van Oijen M et al. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology* 2016; 87: 1892–1898
- [59] Janhsen K, Strube H, Starker A. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Hypertonie. Robert Koch-Institut. Berlin 2008: 43: 10
- [60] Park SI, Yang EJ, Kim DK et al. Prevalence and Epidemiological Factors Involved in Cellulitis in Korean Patients With Lymphedema. *Ann Rehabil Med* 2016; 40: 326–333
- [61] Iurkevich NP, Savchenko TV. Lymphedema and hypothyroidism. *Klin Med (Mosk.)* 1994; 72: 33–36
- [62] Jones AL, Webb DJ. Selective IgA deficiency, hypothyroidism and congenital lymphoedema. *Scott Med J* 1996; 41: 22–23
- [63] Al-Khader AA, Aber GM. The relationship between the 'idiopathic oedema syndrome' and subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1979; 10: 271–279
- [64] Wu D, Gibbs J, Corral D et al. Massive localized lymphedema: additional locations and association with hypothyroidism. *Hum Pathol* 2000; 31: 1162–1168
- [65] Fu M, Ridner S, Hu S et al. Psychosocial impact of lymphedema: a systematic review of literature from 2004 to 2011. *Psycho-Oncology* 2013; 22: 1466–1484
- [66] Rabe E, Bauersachs RM, Pannier F et al. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Venenerkrankungen der Beine. Robert Koch-Institut. Berlin 2009: 44
- [67] Göpner-Reinecke C. Wissenschaftliches Institut der AOK. Frauen häufiger in physiotherapeutischer Behandlung als Männer. Pressemitteilung, 2017. (Verfügbar unter [https://aok-bv.de/presse/pressemitteilungen/2017/index\\_19784.html](https://aok-bv.de/presse/pressemitteilungen/2017/index_19784.html) zugegriffen am 28.09.2018)
- [68] Ritter S, Storrer D, Weigl M, Krischak G. Status Quo der Wissenschaft und Forschung in der Physikalischen Medizin und Rehabilitation in Deutschland. *Phys Med Rehab Kuror* 2018; 28: 219–223. DOI: 10.1055/a-0596-7918
- [69] Liebl M, Schuester L, Reißhauer A. Prävalenz von Komorbiditäten bei Lymphödemerkrankungen. *Phys Med Rehab Kuror* 2018; 28: 246. DOI: 10.1055/s-0038-1668280