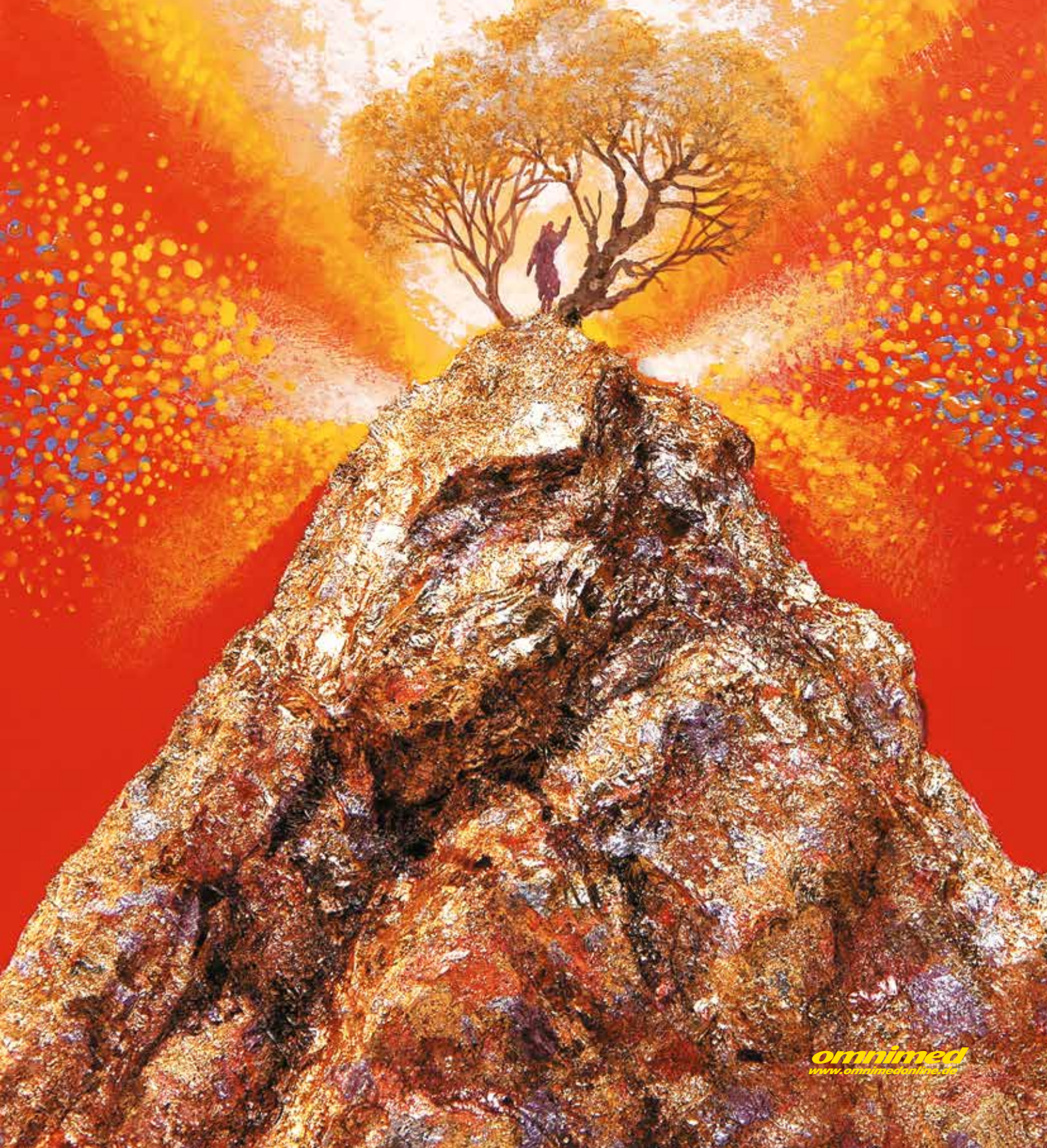


1/2017 Februar

C 51932

forum

Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde



omnimed
www.omnimedonline.de

Effektive Schwindelreduktion beim M. Menière: Kortison oder Gentamycin ins Mittelohr? Kommentar zu einer englischen Studie

H. Schaaf

Vorstellung und Kommentar zur Studie: Patel M, Agarwal K, Arshad Q, Hariri M, Rea P, Seemungal BM, Golding JF, Harcourt JP, Bronstein AM (2016): Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. Lancet 388 (10061), 2753–2762. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31461-1.

Patienten mit Morbus Menière leiden vornehmlich an (innenohrbedingtem) attackenweisem Schwindel und einer zunehmenden Höreinschränkung sowie – unterschiedlich ausgeprägt – an einem meist tieffrequenten Tinnitus.

Es wird unterschieden zwischen einem definitiven (»definite«) und einem wahrscheinlichen (»probable«) M. Menière (6).

Die Diagnose eines definitiven M. Menière basiert auf klinischen Kriterien und setzt die Beobachtung* von wiederholten Dreh-Schwindel-Syndromen (Vertigo!) mit – durch Audiogramme – dokumentierte Tieftonverlusten (über 30 dB zwischen 250 und 2.000 Hz) und schwankende Ohrsymptome (Hören, Tinnitus, Ohrdruckgefühl) in dem betroffenen Ohr voraus.

»The diagnosis of definite Ménière's disease is based on clinical criteria and requires the observation of an episodic vertigo syndrome associated with low-to medium-frequency sensorineural hearing loss and fluctuating aural symptoms (hearing, tinnitus and/or fullness) in

* Im Zeitalter filmender Handys kann dabei auch eine entsprechende Aufzeichnung der Augenbewegungen helfen, wenn der Anfall nicht beim Arzt auftritt

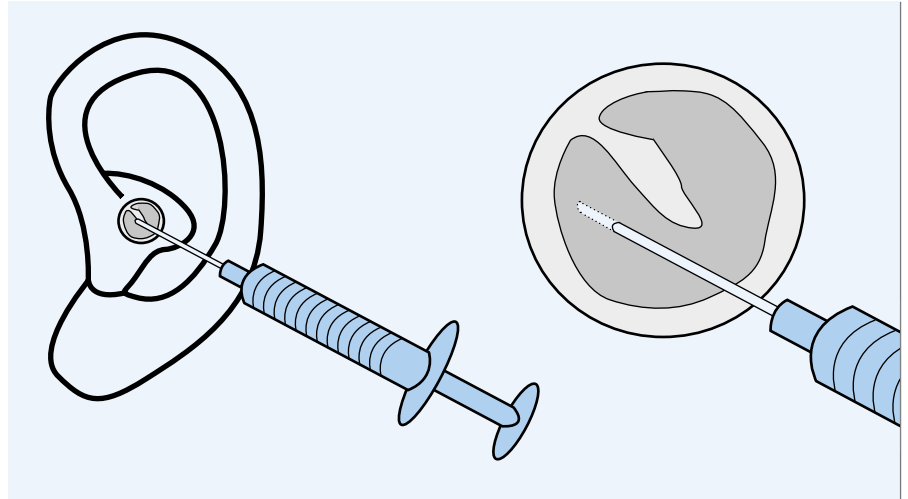


Abb. 1: Intratympanale Injektion nach einer lokalen Betäubung des Trommelfells

the affected ear. Duration of vertigo episodes is limited to a period between 20 minutes and 12 hours.«

Die Dauer des Schwindels muss zwischen 20 Minuten und 12 Stunden liegen.

Die Annahme eines wahrscheinlichen M. Menière schließt – in der Erweiterung der obigen Bedingungen - auch unspezifischere, wiederholte Gleichgewichtsprobleme mit Drehschwindel (»vertigo«), aber auch sonstige »unbestimmte« Schwindelformen (»dizziness«) mit schwankenden Ohrsymptomen ein, die zwischen 20 Minuten und 24 Stunden andauern.

»Probable Ménière's disease is a broader concept defined by episodic vestibular symptoms (vertigo or dizziness) associated with fluctuating aural symptoms occurring in a period from 20 minutes to 24 hours.«

Dabei kann der unvorhersehbar auftretende Schwindel besonders in den ersten Jahren sehr heftig sein und länger anhalten, während sich der Hörverlust

anfangs meistens noch erholt. Je länger die Krankheit andauert, desto seltener und weniger heftig werden in der Regel die Anfälle, wobei der Hörverlust fortschreitet. So stellt sich meistens eine mittel- bis hochgradige Schwerhörigkeit oder gar eine an Taubheit grenzende Schwerhörigkeit ein.

Obwohl man inzwischen sehr sicher sagen kann, dass die Anfälle beim Morbus Menière durch eine Veränderung des Endolymphanteils im Innenohr bedingt sind, bleiben die dazu führenden Ursachen für dieses Geschehen weiter im Unklaren. Dementsprechend ist die Anzahl der Therapieansätze hoch und die dabei realen Erfolgsraten für – fast – alle Ansätze gleich niedrig oder ähnlich wie bei einem Placebo.

Die großen Ausnahmen waren bisher die auf Ausschaltung der Innenohrfunktionen zielenden Maßnahmen: Die Neurektomie (die Durchtrennung des Gleichgewichtsnerven) und die Gabe des ototoxischen (ohrengiftigen) Antibiotikums Gentamycin. Letzteres kann – allerdings noch gar nicht so lange – durch das Trommelfell in das Mit-

telohr (intratympanal) gegeben werden.

Gentamycin ist in der Lage, aus dem Mittelohr über das runde und das ovale Fenster in das Innenohr zu diffundieren (einzudringen). Dort hemmt oder zerstört es sogar vornehmlich die Sinnesstrukturen des Gleichgewichtsanteils. Nun ist der Gleichgewichtsanteil anatomisch mit dem Höranteil verbunden ist und hat diesen sogar evolutionär hervorgebracht. So ist es nicht zu vermeiden, dass zumindestens auch Anteile des ohrengiftigen Medikaments in den – schon durch den M. Menière geschädigten – Höranteil dringen. Das Gentamycin und die weiter bestehende Menièresche Erkrankung können dann dazu führen, dass der Hörschaden größer wird. Tatsächlich ist dies glücklicherweise bei den heutzutage eingesetzten kleinen Mengen an Gentamycin kaum noch zu sehen, aber eben nicht auszuschließen.

Auch wenn die zu erwartende – nahezu sichere – Minderung und meist Freiheit von Anfallsschwindelattacken einen weiteren Hörverlust oft vergessen lässt, muss aus diesem Grunde die intratympanale Gentamycingabe gut überlegt werden, eben weil sie ja ein Organ zerstört (siehe ausführlich: 14).

Kortison ins Mittelohr: effektiv und ohne Hörgefährdung?

Ein Medikament, das bei Hörverlusten eingesetzt wird, ist Kortison. Dies wird zunehmend – wenn auch »Off-Label«, ohne direkte Zulassung hierfür – bei größeren Hörverlusten eingesetzt. Seitdem Entzündungsreaktionen am endolymphatischen Sack als Komponente für das Menière-Leiden diskutiert werden, hat Kortison in der Behandlung des M. Menière immer wieder Einsatz gefunden. Allerdings konnte Kortison beim M. Menière – auch in großen Mengen über die Infusion gegeben – keinen verlässlichen positiven Einfluss auf das Anfallsgeschehen zeigen. Dennoch wurde in den letzten Jahren der Versuch unternommen, beim

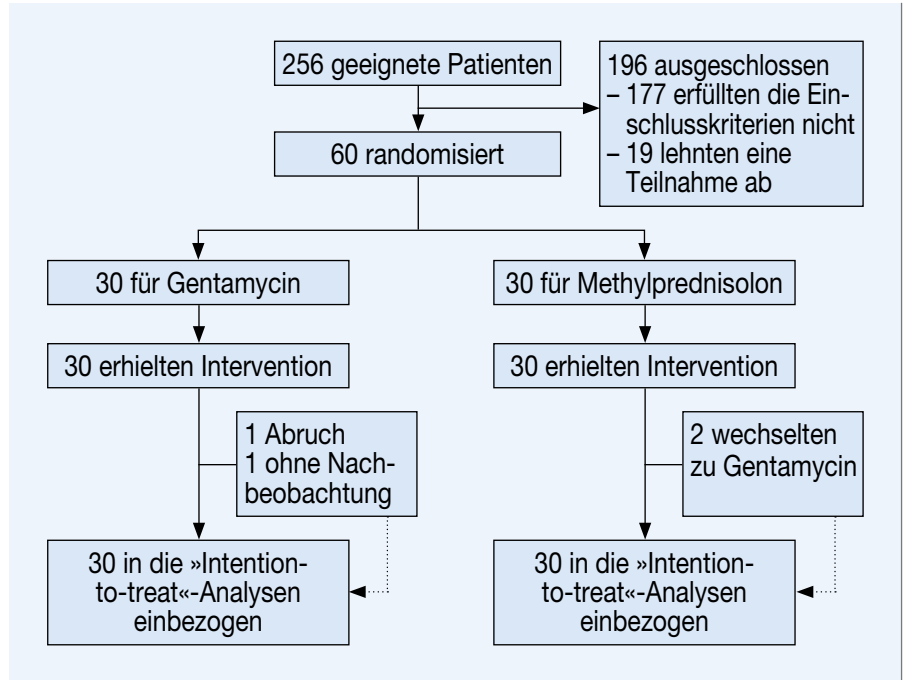


Abb. 2: Studiendesign

M. Menière Kortison ins Mittelohr zu geben, um zu schauen, ob sich nicht doch ein positiver Effekt auf die Anfallshäufigkeit zeigen lässt.

Dabei fanden Phillips und Westerberg (10) für die Cochrane-Vereinigung eine Studie von Garduno-Anaya et al. (3), die eine begrenzte Aussagekraft für einen möglichen Erfolg für dieses Vorgehen denkbar erscheinen lässt.

Eine prospektive randomisierte Studie von Casani et al. (2) hingegen zeigte eine deutlich bessere Kontrolle des Anfallsschwindels durch die intratympanale Gentamycinapplikation als bei dem gleichen Vorgehen mit Kortikoiden.

McRackan et al. (7) beschreiben bei wiederholender Kortisongabe im jeweils erneuten Anfall eine danach erhöhte Schwindelreduktion. Nicht berücksichtigt wurde die Beobachtung (s.o.), dass die Anfälle auch ohne Interventionen mit dem Faktor »Zeit« (bis zum »Ausbrennen« der Erkrankung) weniger werden.

Jumali et al. (2017) fanden bei 18 Patienten ohne Kontrollgruppe eine Reduktion der Schwindelrate.

So konnten Anwender dieser Methode bislang zunehmend Ergebnisse veröffentlichen, die zeigten, dass ihre Patienten über eine Symptomreduktion berichten. Sie konnten aber bisher nicht davon überzeugen, dass die Anfallsminderung nicht auch ohne Kortison eingetreten wäre, da die Anzahl der Schwindelattacken auch im »natürlichen Verlauf« weniger werden.

Nun konnte eine Untersuchergruppe aus England mit Unterstützung der Selbsthilfeorganisation »Ménière's Society« und des »National Institute for Health Research Biomedical Research Centre« in einem überzeugenden und bis jetzt beispiellosen Studienaufbau die intratympanale Gabe von Gentamycin mit der von Kortison bei Menière-Patienten vergleichen (9) (Abb. 2).

Dabei wurden zwischen 2009 und 2013 aus insgesamt 256 Patienten 60 Patienten ermittelt, die für eine Gentamycin-Ausschaltung (Gentamycin 40 mg/ml) oder alternativ eine intratympanale Methylprednisolon-Gabe (Methylprednisolon 62,5 mg/ml) in Frage kamen.

Diese wurden doppelblind in zwei Gruppen eingeteilt und einem der bei-

den Verfahren zugeordnet. So wussten weder die Patienten noch die behandelnden HNO-Kollegen, welches Medikament sie – geplant zwei Mal – mit einer Woche Abstand durch das Trommelfell in das Mittelohr gaben.

Auch für die Untersucher erstaunlich zeigten beide Methoden den gleichen Effekt. In beiden Gruppen reduzierte sich die Anzahl der Schwindelattacken schon sehr früh nach den Injektionen und blieb zwei Jahre lang stabil.

In der Gentamycingruppe reduzierte sich die Anfallshäufigkeit von durchschnittlich 19,9 in den letzten sechs Monaten vor der Intervention auf 2,5, in der Kortisongruppe von durchschnittlich 16,4, auf 1,6, allerdings jeweils mit großen Streubreiten.

Obwohl die subjektive Gleichgewichts- und Schwindelempfindung nicht unbedingt mit den klinischen und apparativen Befunden in der Gleichgewichtsdagnostik übereinstimmen, wurden auch objektive und aufwendige Gleichgewichtsuntersuchungen durchgeführt. Diese bestanden in der kalorischen Prüfung (Kalt- und Warm-Wasser-Spülung), der Ableitung der vestibulär evozierten Potenziale (VEMPs) und einer speziellen Überprüfung des Utrikulus mittels Zentrifugation.

Wie zu erwarten, minderte das Gentamycin – auch messbar – die periphere Gleichgewichtsfunktion, während Kortison diese erhält. So fanden sich bei der Gentamycin-Gabe tatsächlich eingeschränkte schlechtere Ergebnisse, während bei den Kortison-Patienten die Gleichgewichtsfunktionen »objektiv« gleich blieben.

Beide Gruppen unterschieden sich – wieder erstaunlich – nicht signifikant hinsichtlich des Hörverlusts. Spekuliert werden kann hier, ob sich dabei so oder so das Fortschreiten der Grunderkrankung ausgewirkt hat. Ebenso darf es dem Umstand angerechnet werden, dass – wie zunehmend üblich – nur wenig Gentamycin eingesetzt wurde. Dies zieht weniger relevante Hörschäden

nach sich als noch in den Anfangszeiten der Methode, als hohe Mengen bis zum Ausfallschwindel gegeben wurden (siehe auch 14).

Wieso könnte Kortison bei der Anfallsminderung wirksam sein?

Während der Wirkmechanismus beim Gentamycin gut erforscht ist und vor allen Dingen darin besteht, dass insbesondere die Typ-I-Haarzellen der Gleichgewichtssinneszellen geschädigt werden, sind die Wirkmechanismen des Kortisons auf das Anfallsgeschehen überwiegend spekulativ. »The action of steroids on the inner ear remains speculative.«

Mitte der 1990er Jahre wurde erstmals beschrieben, dass sich im menschlichen Innenohr in hoher Zahl Kortikoidrezeptoren finden (zit. n. 4).

Von den Autoren werden eine Immunmodulation und ein Einfluss auf das Ionengleichgewicht angenommen. Bei der Ratte ist ein Effekt auf Aquaporine bekannt, die für den Wassertransport durch die Membran zuständig ist. Ebenso spielen sie eine Rolle bei der Regulierung der Endolymphflüssigkeit und scheinen einen Effekt auf die Resorption und die Osmolarität des Wasserflusses zu haben (9).

Plontke und Gürkov hatten 2015 ausführlich die möglichen Wirkmechanismen diskutiert, wobei sie gute Argumente gegen die Vorstellung eines Autoimmunprozesses beim M. Menière anführen (12). Stattdessen wägen sie ab, wie eventuell die Produktion der Endolymphflüssigkeit beeinflusst werden könnte, sei es über eine »Stabilisierung der Gefäßbarriere« oder etwa eine Einwirkung auf das Hormon Vasopressin.

Untersuchungen an Zellkulturen von menschlichen Zellen aus dem Utrikulus, die während einer (notwendigen) Operation an einem Neurinom des Gleichgewichtsnerven entnommen

wurden, zeigen Hinweise darauf, dass Glukokortikoide möglicherweise bei Regulation des Endolymphvolumens über Aquaporin 3 wirken könnten (8).

Beachtenswert ist die Frage, warum eine intravenöse Gabe anscheinend keine erkennbaren bleibenden Effekte aufweist.

Was folgt nun aus dieser qualitativ hochwertigen und in einer anerkannten Zeitschrift zum freien Herunterladen veröffentlichten Studie?

Auch wenn dieser Studie eine Vergleichsgruppe mit Placebo oder einem offensichtlichen Abwarten fehlt, ist der harte Vergleich mit einer inzwischen etablierten Methode (intratympanales Gentamycin), die bereits ausreichend gegen Placebo untersucht wurde, aussagekräftig genug. Für die »Cochrane Collaboration« werteten Pullens und van Benthem (13) unter der Vielzahl der Untersuchungen die von Postema et al. (11) sowie Stokroos und Kingma (16) als prospektiv, doppelblind und placebokontrolliert.

Wenn man auf der Suche ist, wo »der Haken liegen könnte«, darf man sicher fragen,

- was mit den 196 Patienten war, die nicht zur Behandlung kamen,
- ob die Unterstützung der englischen Selbsthilfeorganisation »Menière's Society« einen Einfluss auf die Patientenzusammensetzung hatte und
- ob der – im Vergleich zum englischen Gesundheitswesen – hier doch eher hohe Betreuungsaufwand eine (positive) Rolle gespielt hat.

In der erlebten Praxis berichten auch Patienten nach einer intratympanalen Kortison-Behandlung weiter über Schwindel, wobei dies natürlich eine »Negativauswahl« derer darstellt, die eben nicht profitiert haben. Es melden sich kaum Patienten, die anderswo profitiert haben.

Am Ende bleibt empirisch – trotz aller Verwunderung und der Fragen an den nicht bekannten Wirkmechanismus – ein gutes Ergebnis für das Methylprednisolon.

So besteht nun neben der sicher ausschaltend wirkenden Gentamycin-Gabe bei Morbus Menière eine gute zweite Option zur Minderung der Schwindelattacken. Diese hat zudem den Vorteil, dass sie das Hörvermögen nicht beeinträchtigt.

Dementsprechend eröffnet sich die Möglichkeit, individuell mit jedem Patienten zu überlegen, ob erst eine Kortisongabe sinnvoll ist, auch um ein vorhandenes Hörvermögen zumindest zu unterstützen. Es bleibt weiter die Option, über Gentamycin eine ebenso verstehbare wie sichere Ausschaltung durchzuführen. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn der Hörverlust schon soweit fortgeschritten ist, dass so oder so keine weiteren Einschränkungen zu erwarten sind – oder eben doch keine Anfallsfreiheit eintritt. So benötigten immerhin 15 (von 30) Patienten in der Methylprednisolon-Gruppe mehr als zwei Injektionen und zwei mussten am Ende zur Gentamycingabe wechseln.

Berücksichtigt man die nun nachgewiesene Wirkungslosigkeit der Betahistine, wird man nach einer – nach wie vor schwierigen Diagnosefindung – in einem Stufenplan sicher schnell(er) zu einer intratympanalen Kortisongabe raten dürfen. Dadurch würde man – theoretisch – schneller zu einem deutlich besseren Umgang mit einer Erkrankung kommen, die vor allem durch die unvorhersehbaren Schwindelattacken die Lebensqualität und die psychische Befindlichkeit einschränkt.

Dieser Studie wird sich in dieser Qualität mit diesen Nachuntersuchungsmöglichkeiten und dem langen Nachuntersuchungszeitraum so schnell keine weitere anschließen können. Eine derzeit laufende Studie in Deutschland strebt bei der Frage: Intratympanales Kortison gegen Placebo einen Beobachtungszeitraum von 16 Wo-

chen mit fünf Untersuchungsterminen an (<http://www.erkrankunginnenohr.de/about.html>).

So muss die weitere Praxis jetzt zeigen, ob sich dieser hoffnungsvolle Ansatz sichern lässt. Dabei wird es darauf ankommen, dass die Anwender möglichst auch kontrolliert nachuntersuchen – soweit es ihnen möglich ist. Untersuchungsbedingungen, so wie sie in England mit seinem doch sehr anders strukturierten Gesundheitswesen zumindest möglich sind, sind bei uns kaum vorstellbar.

In der Theorie wird dabei auch wieder überlegt werden müssen, welcher Wirkmechanismus im Weiteren zu Morbus Menière diskutiert werden kann. Beachtenswert ist dabei die Frage, warum eine intravenöse Gabe anscheinend nicht den gleichen Effekt aufweist.

Die neue Erkenntnislage könnte noch eine berufspolitische Auswirkung haben: Sollte sich das Vorgehen als hilfreich erweisen, ist der M. Menière sowohl diagnostisch wie therapeutisch in die HNO-Heilkunde zurückgekehrt.

Literatur

1. Adrion C, Fischer CS, Wagner J, Gürkov R, Mansmann U, Strupp M; BEMED Study Group (2016): Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial). *BMJ* 352, h6816
2. Casani AP, Piaggi P, Cerchiai N, Seccia V, Franceschini SS, Dallan I (2012): Intratympanic treatment of intractable unilateral Meniere disease: gentamicin or dexamethasone? A randomized controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 146 (3), 430–437
3. Garduño-Anaya MA, Couthino De Toledo H, Hinojosa-González R, Pane-Pianese C, Ríos-Castañeda LC (2005): Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Meniere's disease: a two-year prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 133 (2), 285–294
4. Farhood Z, Lambert PR (2016): The physiologic role of corticosteroids in Ménière's disease. *Am J Otolaryngol* 37 (5), 455–458
5. Jumaily M, Faraji F, Mikulec A (2017): Intratympanic Triamcinolone and Dexamethasone in the Treatment of Ménière's Syndrome. *Otology & Neurotology*, im Druck
6. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalá M, Newman-Toker DE, Strupp M, Suzuki M, Trabalzini F, Bisdorff A (2015): Diagnostic criteria for Ménière's disease. *J Vestib Res* 25 (1), 1–7
7. McRackan TR, Best J, Pearce EC, Bennett ML, Dietrich M, Wanna GB, Haynes DS, Labadie RF (2014): Intratympanic Dexamethasone as a Symptomatic Treatment for Ménière's Disease. *Otol Neurotol* 35, 1638–1640
8. Nevoux J, Viengchareun S, Lema I, Lecoq AL, Ferrary E, Lombès M (2015): Glucocorticoids stimulate endolymphatic water reabsorption in inner ear through aquaporin 3 regulation. *Pflugers Arch* 467 (9), 1931–1943
9. Patel M, Agarwal K, Arshad Q, Hariri M, Rea P, Seemungal BM, Golding JF, Harcourt JP, Bronstein AM (2016): Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet*, 388 (10061): 2753–2762
11. Postema RJ, Kingma CM, Wit HP (2008): Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Ménière's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol* 128 (8), 876–880
12. Plontke SK, Gürkov, R (2015): Morbus Menière. *Facharztwissen HNO. Laryngo-Rhino-Otol* 94, 530–554
13. Pullens B; van Benthem PP (2011): Intratympanic gentamicin for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (3), CD008234
14. Schaaf (2017): *M. Meniere*. 8. Auflage. Springer, Heidelberg
15. Schaaf H, Hesse G (2016): Morbus Menière. Betahistin nicht wirksamer als Placebo. *HNO Nachrichten* 46 (2), 16–17; und *Tinnitus-Forum* 2, 26–27
16. Stokroos R; Kingma H (2004): Selective vestibular ablation by intratympanic gentamicin in patients with unilateral active Ménière's disease: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Acta Oto-Laryngologica* 124 (2), 172–175

Anschrift des Verfassers:

*Dr. med. Helmut Schaaf
Tinnitus Klinik Dr. Hesse
Große Allee 50
34454 Bad Arolsen
E-Mail hschaaf@tinnitus-klinik.net*