



Kommentar zu einer Studie aus England

Neue Ansätze beim Morbus Menière: Kortison statt Gentamycin ins Mittelohr?

von Dr. Helmut Schaaf und Dr. Georg Kastellis

Zur Publikation von Patel, M., Agarwal, K., Arshad, Q., Hariri, M., Rea, P., Seemungal, B. M., Golding, J. F., Harcourt, J. P., Bronstein, A. M. (2016): **Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial**, *Lancet* 2016; 388: 2753-62

(Deutsch: Intratympanale Gabe von Methylprednisolon versus Gentamycin bei Patienten mit einseitigem Morbus Menière: eine randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudie)

In der renommierten medizinischen Fachzeitschrift The Lancet erschien Ende 2016 ein Artikel über eine Studie, in der die intratympanale Gabe des Kortisons Methylprednisolon mit der intratympanalen Gabe von Gentamycin bei Patienten mit Morbus Menière verglichen wird. Die Untersuchung kommt zu dem erstaunlichen Ergebnis, dass beide Methoden den gleichen Effekt zeigen. Dr. Helmut Schaaf und Dr. Georg Kastellis stellen diese interessante Studie vor und bewerten sie für die TF-Leser.

Als wenn das Leiden am Tinnitus noch nicht genug wäre, sind Patienten mit Morbus Menière darüber hinaus vornehmlich von Innenohr-bedingtem, attackenweisem Schwindel und einer zunehmenden Höreinschränkung betroffen. 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 län-

ger 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 Endo-

lymphanteils 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 folgenden, auf Ausschaltung der Innenohr-

funktionen abzielenden Maßnahmen: Die Neurektomie (Durchtrennung des Gleichgewichtsnerven) und die Gabe des ototoxischen (ohrengiftigen) Antibiotikums Gentamycin. Letzteres kann – allerdings noch gar nicht so lange – durch das Trommelfell in das Mittelohr (intratympanal) gegeben werden (Abb. 1).

Gentamycin ist in der Lage, aus dem Mittelohr über das runde und das ovale Fenster in das Innenohr einzudringen. Dort hemmt es oder zerstört sogar vornehmlich die Sinnesstrukturen des Gleichgewichtsanteils. Nun ist der Gleichgewichtsanteil anatomisch mit dem Höranteil verbunden und hat diesen sogar evolutionär hervorgebracht. So ist es nicht zu vermeiden, dass zumindest auch Anteile des ohrengiftigen Medikamentes in den schon durch den Morbus Menière geschädigten Höranteil dringen. Das Gentamycin **und** die weiter bestehende Menièresche Erkrankung können dann dazu führen, dass der Hörschaden größer wird. Tatsächlich kommt dies glücklicherweise bei den heutzutage eingesetzten kleinen Mengen an Gentamycin kaum noch vor, ist 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 Gentamycin-gabe gut überlegt werden, eben weil sie ja ein Organ zerstört (siehe ausführlich: Schaaf, 2017: Morbus Menière, Kapitel 7).

Kortison ins Mittelohr: effektiv und ohne Hörfähigung?

Ein Medikament, das bei Hörverlusten eingesetzt wird, ist Kortison. Dies wird zunehmend – wenn auch „off label“, das heißt 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 Morbus 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 M. Menière Kortison ins Mittelohr zu geben, um zu schauen, ob sich nicht doch ein positiver Effekt auf die Anfallshäufigkeit zeigen lässt.

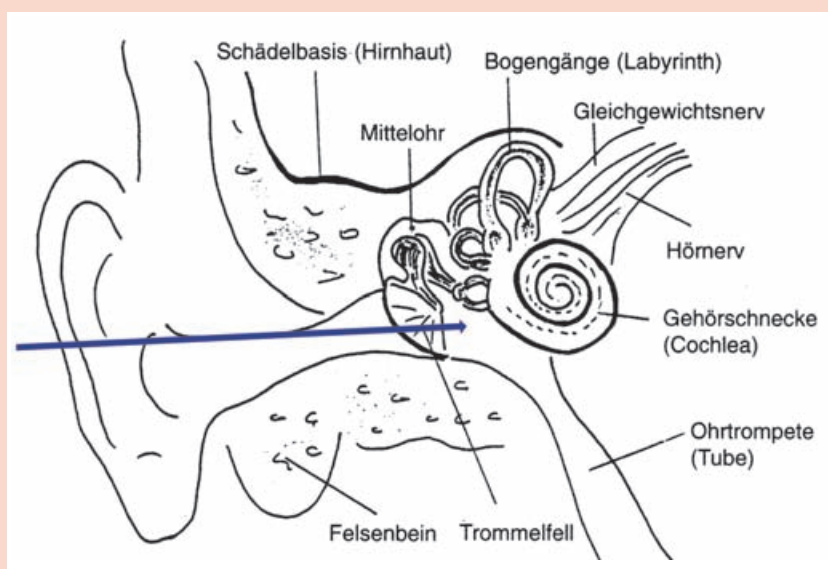


Abb. 1: Intratympanale Injektion nach einer lokalen Betäubung des Trommelfells.

Dabei fanden Phillips und Westerberg (2011) für die Cochrane Vereinigung eine Studie von Garduno-Anaya et al. (2005), die eine begrenzte Aussagekraft für einen möglichen Erfolg für dieses Vorgehen denkbar erscheinen lässt. Eine prospektive, randomisierte Studie von Casani et al. (2012) hingegen zeigte eine deutlich bessere Kontrolle des Anfallsschwindels durch die intratympanale Gentamycin-Applikation als bei dem gleichen Vorgehen mit Kortikoiden. McRackan et al. (2014) beschreiben bei wiederholter Kortison-Gabe im jeweils erneuten Anfall eine Schwindelreduktion. Nicht berücksichtigt wurde die Beobachtung, dass die Anfälle auch ohne Interventionen mit dem Faktor Zeit (bis zum „Ausbrennen“ der Erkrankung) weniger werden.

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 wird.

Nun konnte eine Untersuchungsgruppe aus England mit Unterstützung der Selbsthilfeorganisation Ménière's Society und des National Institute for Health Research Imperial Biomedical Research Centre in einem überzeugenden und bis jetzt beispiellosen

Studienaufbau die intratympanale Gabe von Gentamycin mit der von Kortison bei Menière-Patienten vergleichen.

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) infrage kamen. Diese wurden doppelblind in zwei Gruppen eingeteilt und einem der beiden Verfahren zugeordnet. So wussten weder die Patienten noch die behandelnden HNO-Ärzte, welches Medikament sie – geplant zweimal – 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 Gentamycin-Gruppe reduzierte sich die Anfallshäufigkeit von durchschnittlich 19,9 Anfällen in den letzten sechs Monaten vor der Intervention auf 2,5, in der Kortison-Gruppe von durchschnittlich 16,4 Anfällen auf 1,6, allerdings jeweils mit großen individuellen Unterschieden.

Obwohl die subjektive Gleichgewichts- und Schwindelempfindung nicht unbedingt

mit den klinischen und apparativen Befunden in der Gleichgewichtsdiagnostik übereinstimmt, wurden auch objektive und aufwendige Gleichgewichtsuntersuchungen durchgeführt. Diese bestanden in der kalorischen Prüfung (Spülung mit kaltem und warmem Wasser), der Ableitung der vestibulär evozierten Potentiale (VEMPs) und einer speziellen Überprüfung des Utrikulus mittels Zentrifugation.

Wie zu erwarten, mindert 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 Hörverlustes. 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.

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 laut der Studie von Patel et al. überwiegend spekulativ.

Mitte der Neunzigerjahre des vorigen Jahrhunderts wurde erstmals beschrieben, dass sich im menschlichen Innenohr in hoher Zahl Kortikoidrezeptoren finden (Farhood und Lambert, 2016).

Von Patel und Bronstein (2016) angenommen werden eine Immunmodulation und ein

Einfluss auf das Ionenungleichgewicht. Bei der Ratte bekannt ist ein Effekt auf die sogenannten Aquaporine, die für den Wassertransport durch die Membran zuständig sind. Ebenso spielen sie eine Rolle bei der Regulierung der Endolymph-Flüssigkeit und sie scheinen einen Effekt auf die Resorption und die Osmolarität des Wasserflusses zu haben (Patel et al., 2016).

Plontke und Gürkov hatten 2015 ausführlich die möglichen Wirkmechanismen diskutiert, wobei sie gute Argumente gegen die Vorstellung eines Autoimmunprozesses beim M. Menière anführen. 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 (Nevoux et al., 2015). Beachtenswert ist die Frage, warum eine intravenöse Gabe anscheinend keine erkennbaren bleibenden Effekte aufweist.

Was folgt aus dieser Studie?

Was folgt nun aus dieser qualitativ hochwertigen und in einer anerkannten Zeitschrift zum freien Herunterladen veröffentlichten Studie? Auch wenn der Studie eine Vergleichsgruppe mit Placebo oder einem offensichtlichen Abwarten ohne Medikamentengabe 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 (2011) unter der Vielzahl der Untersuchungen die von Postema et al. (2008) sowie Stokroos und Kingma (2004) als prospektiv, doppelblind und Placebo kontrolliert aus.

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 Ménière'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 verständliche 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 Gentamycin-Gabe 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 Kortison-Gabe raten dürfen. Dadurch würde man – theoretisch – schneller zu einem deutlich besseren Umgang mit einer Erkrankung kom-



men, 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 Cortison gegen Placebo“ einen Beobachtungszeitraum von 16 Wochen mit fünf Untersuchungsterminen an.

So muss die 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 möglich sind, sind bei uns kaum vorstellbar.

In der Theorie wird dabei auch wieder überlegt werden müssen, welcher Wirkmechanismus im Weiteren zu Morbus Ménière 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 Morbus Ménière

sowohl diagnostisch wie therapeutisch in die HNO-Heilkunde zurückgekehrt.



Dr. med.
Helmut Schaaf



Dr. Georg
Kastellis

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Helmut Schaaf
Leitender Oberarzt der
Tinnitus-Klinik Dr. Hesse und
der Gleichgewichtsambulanz
der Tinnitus-Klinik Dr. Hesse
im Stadt Krankenhaus Bad Arolsen
Große Allee 50
34454 Bad Arolsen
E-Mail:
hschaaf@tinnitus-klinik.net
www.tinnitus-klinik.net
www.drhschaaf.de

Quelle:

Patel, M., Agarwal, K., Arshad, Q., Hariri, M., Rea, P., Seemungal, B. M., Golding, J. F., Harcourt, J. P., Bronstein, A. M. (2016): Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet* 2016; 388: 2753–62

Zum Download verfügbar unter:
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31461-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31461-1)

Das gesamte Literaturverzeichnis kann unter dem Stichwort „Schaaf, TF 2/2017“ in der TF-Redaktion angefordert werden.

OPTIMALER SERVICE FÜR GUTES HÖREN.



Ganzheitliche Hilfe für Betroffene

- Individuelle Beratung
- Hörtraining / Bewältigungstraining
- Vermittlung spezieller Hilfen
- Kurse für Hörgeschädigte

Optimale Anpassung von Hörgeräten und Tinnitus-Maskern

- modernste Anpasstechniken
- Otoplastiken aus eigenem Labor
- sinnvolles Zubehör
- vertrauensvolle Nachbetreuung
- Lieferant aller Kassen
- Reparatur und Service

Zubehör für Hörgeschädigte

- Lösungen für besseres Telefonieren
- Lichtsignalanlagen
- Infrarot- und Funksysteme
- Gehörschutz- und Verstärkungsanlagen
- Reinigungs- und Pflegeprodukte

Mit 58 Filialen sicher auch in Ihrer Nähe.

Verwaltung:
Hohenzollernring 2-10, 50672 Köln
Tel.: 02 21 - 20 232-0
Fax: 02 21 - 20 232-99
E-Mail: info@koettgen-hoerakustik.de
koettgen-hoerakustik.de

Köttgen
Hörakustik 
...wieder gut hören.