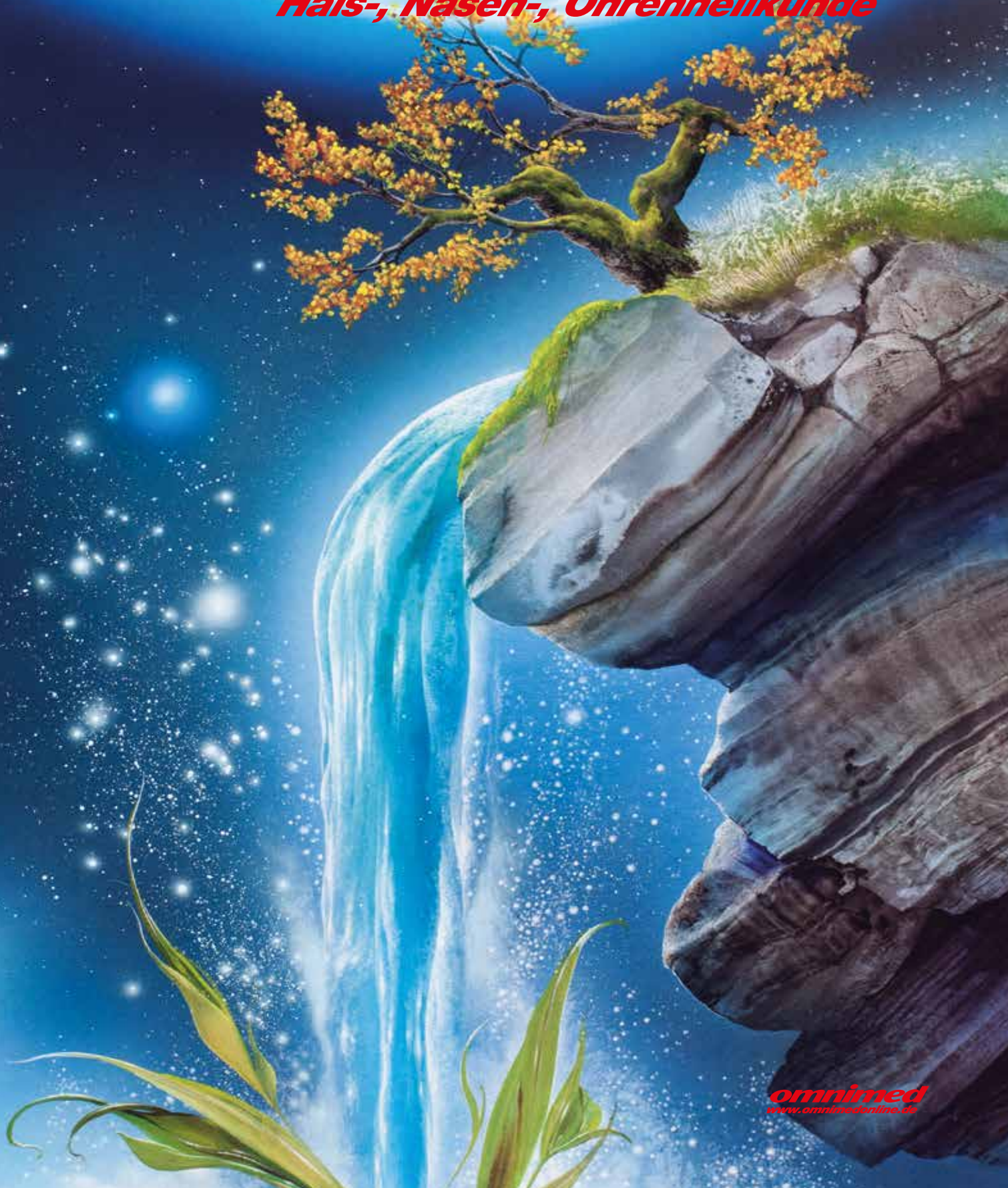


1/2020 Februar

C 51932

# *forum*

*Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde*



**omnimed**  
[www.omnimedonline.de](http://www.omnimedonline.de)



# Reduktion des Attacken-Schwindels durch intratympanal appliziertes Kortison – Kommentar zu einer Nachuntersuchung von *Harcourt et al., 2019*

Helmut Schaaf

## Summary

This article reviews the topic »Reduction of Attack Dizziness by Intratympanically Applied Cortisone«, based on the results of an extended follow-up from England.

The original publication is called: Harcourt JP, Lambert A, Wong PY, Patel M, Agarwal K, Golding JF, Bronstein AM (2019): Long-Term Follow-Up of Intratympanic Methylprednisolone Versus Gentamicin in Patients With Unilateral Menière's Disease. *Otology & Neurotology* 40 (4), 491–496.

## Keywords

Meniere's disease, attack dizziness, cortisone.

## Zusammenfassung

In diesem Artikel wird das Thema »Reduktion des Attacken-Schwindels durch intratympanal appliziertes Kortison«, basierend auf den Ergebnissen einer verlängerten Nachuntersuchung aus England, kommentiert.

Die Original-Publikation lautet: Harcourt JP, Lambert A, Wong PY, Patel M, Agarwal K, Golding JF, Bronstein AM (2019): Long-Term Follow-Up of Intratympanic Methylprednisolone Versus Gentamicin in Patients With Unilateral Menière's Disease. *Otology & Neurotology* 40 (4), 491–496.

## Schlüsselwörter

Morbus Menière, Attackenschwindel, Kortison.

## Einleitung

Patienten mit Morbus Menière leiden vornehmlich an (innenohrbedingtem) attackenweisem Schwindel und einer zunehmenden Höreinschränkung sowie – unterschiedlich ausgeprägt – an einem meist tieffrequenten Tinnitus. 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. Gleichzeitig 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 Endolymph-Anteils 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 konservativen Ansätze gleich niedrig oder ähnlich wie bei einem Placebo.

Medikamentös werden immer noch Betahistine eingesetzt, obwohl diese in einer groß angelegten Doppelblindstudie nicht besser abschneiden als ein Placebo – ob niedrig- oder hochdosiert (1). Nach über 50 Jahren Anwendung beschreibt *Strupp*, dass Betahistine einen hohen »first-pass effect« (ca. 99 %) haben. So werde Betahistin, oral genommen, von der Monoaminoxidase (MAO) weitestgehend abgebaut. Um den Abbau von Betahistin zu unterbinden, soll nach *Strupps* Vorstellungen

ein MAO-Hemmer (Selegilin: Markennamen u.a. Movergan®, Antiparkin® und Xilopar®) gegeben werden, das diesen Abbau – irreversibel – mindert.

MAO-Hemmer werden in der symptomatischen Mitbehandlung des M. Parkinson gegeben, um Dopamin in ausreichender Form wirksam werden zu lassen. Dabei kommt es zu einer irreversiblen Hemmung des Enzyms Monoaminoxidase B (MAO-B). Der Preis für die bessere Betahistin-Aufnahme – nicht für seine Wirksamkeit, die noch niemand valide überprüfen konnte – wäre die Inkaufnahme der möglichen Nebenwirkungen des MAO-Hemmers.

Etabliert hat sich inzwischen bei konservativ nicht beherrschbarem Schwindel die Verwendung von niedrig dosiertem intratympanalen Gentamicin. Dies ist eine (1) verlässliche Möglichkeit, dem Attacken-Schwindel die organische Grundlage zu entziehen. Der Preis dafür ist die Gefahr des weiteren Hörverlusts und der weiteren Schwächung eines (1) vestibulären Anteils im Gleichgewichtssystem, auch wenn davon ausgegangen werden muss, dass dies auch ohne Intervention im Verlauf der Erkrankung erwartet werden muss (5).

## Die intratympanale Kortisongabe bei einem gesicherten M. Menière

2016 machte eine Studie aus England Hoffnung, dass sich mit intratympanalen Kortisongaben die Schwindelhäufigkeit verlässlich mindern lassen könnte, ohne den verbliebenen Höranteil gefährden zu müssen (3, 6).

Die Londoner Arbeitsgruppe um *Bronstein* untersuchte zunächst über zwei

Jahre in einer Doppelblind-Studie je 30 Patienten. Zuvor wurden zwischen 2009 und 2013 insgesamt 256 Patienten ermittelt, die für eine Ausschaltung mit Gentamicin 40 mg/ml oder alternativ für eine intratympanale Gabe von Methylprednisolon (62,5 mg/ml) in Frage kamen. Diese 60 Patienten wurden doppelblind je einem der beiden Verfahren zugeordnet.

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. Beide Gruppen unterschieden sich – wieder erstaunlich – nicht signifikant hinsichtlich des Hörverlusts.

Natürlich gab es durchaus kritische Fragen, wie:

- Was war mit den 196 Patienten, die nicht für die Behandlung in Frage kamen?
- Hatte die Unterstützung der englischen Selbsthilfeorganisation »Menière Society« einen Einfluss auf die Patientenzusammensetzung?
- Spielt der – im Vergleich zum englischen Gesundheitswesen – hier doch eher hohe Betreuungsaufwand eine (positive) Rolle für die beiden guten Ergebnisse?
- Warum weist eine intravenöse Gabe von Kortison – anders als bei Gentamicin – anscheinend keine erkennbaren bleibenden Effekte auf?
- Warum wirkt Kortison überhaupt bei diesem nach wie vor unklaren Krankheitsbild?
- Und vielleicht die wichtigste: Hat nicht das Fortschreiten der Grunderkrankung für das Endergebnis mehr Einfluss als das applizierte Medikament?

Bedauerlich war auch aus Sicht der Untersucher das Fehlen einer Vergleichsgruppe mit Placebo oder einem offensichtlichen Abwarten. Dies hielten sie für nicht zumutbar für die Patienten. Dennoch ist der Vergleich mit einer etablierten Methode (intratympanales

Gentamicin), die ausreichend gegen Placebo untersucht wurde (4), so aussagekräftig, dass am Ende empirisch – trotz aller Verwunderung und der Fragen an den nicht bekannten Wirkmechanismus – ein gutes Ergebnis für das Kortison bleibt.

Dies hat auch dazu geführt, dass wir in unserer Klinik zunehmend intratympanal Kortison anbieten, wenn ein ausreichender Verdacht auf ein Menière'sches Geschehen gegeben ist und die Patienten diesen Ansatz wünschen. Diagnostisch profitieren wir als Ergänzung unserer umfangreichen neurotologischen Diagnostik zunehmend von den Möglichkeiten der Kamerafunktion von Handys. So können »vor Ort« bei zu erwartenden Nystagmen bei einem Anfallsgeschehen oder -gefühl gefilmt werden, wenn eine andere, dazu fähige Person anwesend ist. Dies hilft als ein (1) Diagnosekriterium, das Geschehen gegen die vestibuläre Migräne oder reaktiv psychogene Schwindelempfindungen zu differenzieren (7).

In der nun veröffentlichten Nachuntersuchung wird berichtet, dass die vorgestellten Ergebnisse auch nach fünf Jahren Nachuntersuchung sehr stabil waren, das heißt nach wie vor bei großer Schwindelreduktion kein wesentlicher Unterschied zwischen der Gentamicin-Gruppe und der Kortison-Gruppe zu sehen war (2).

»Outcome measures: Primary: number of vertigo attacks in the 6 months prior to receiving this survey compared with the 6 months before the first trial injection. Secondary number of vertigo attacks over the previous 1 month; validated symptom questionnaire scores of tinnitus, dizziness, vertigo, aural fullness, and functional disability.

Results: Forty six of the 60 original trial patients (77 %) completed the survey, 24 from the gentamicin and 22 from the methylprednisolone group. Average follow-up was 70.8 months (standard deviation 17.0) from the first treatment injection. Vertigo attacks in the

6 months prior to receiving the current survey reduced by 95 % compared to baseline in both drug groups (intention-to-treat analysis, both  $p < 0.001$ ). No significant difference between drugs was found for the primary and secondary outcomes. Eight participants (methylprednisolone = 5 and gentamicin = 3) required further injections for relapse after completing the original trial.

Conclusion: Intratympanic methylprednisolone treatment provides effective long-lasting relief of vertigo, without the known inner-ear toxicity associated with gentamicin. There are no significant differences between the two treatments at long term follow-up.«

Allerdings war in der Kortison-Gruppe ein deutlich höherer Bedarf für Nachinjektionen zu verzeichnen. Gleichzeitig ist zu erwarten, dass – unabhängig von der Intervention – der »natürliche« Verlauf des M. Menière in beiden Gruppen zu einer zunehmenden Annäherung führt.

Aus unserer bisherigen Praxis können wir bestätigen, dass wir auch öfter Kortison applizieren, während beim Gentamicin selten mehr als drei Mal notwendig werden. Bei ausbleibendem Erfolg und insbesondere bei Verdacht auf (zusätzliche) Tumarkin'sche Drops steigen wir doch – eher zeitig – auf intratympanale Gentamicin-Gaben um.

## Was folgt nun aus diesen hochwertigen Studien von Patel und Harcourt?

Berücksichtigt man die nachgewiesene Wirkungslosigkeit der Betahistine (1), wird man in einem Stufenplan sicher schnell(er) und frühzeitiger 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.

Es bleibt weiter unter anderem die Option, über Gentamicin eine ebenso verstehbare, wie sichere Ausschaltung durchzuführen. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn der Hörverlust schon so weit fortgeschritten ist, dass so oder so keine weiteren Einschränkungen zu erwarten sind – oder eben doch keine Anfallsfreiheit eintritt.

Für beide Vorgehensweise wird es darauf ankommen, dass die Anwender möglichst auch kontrolliert nachuntersuchen – soweit es möglich ist. Dabei darf – und sollte – es nicht nur um die Anfallskontrolle gehen, sondern auch um die Verbesserung der (verbliebenen) Hörfähigkeit und Lebensqualität.

### Exkurs: Die Technik bei einer ambulanten intratympanalen Gabe

Wir führen die intratympanale Injektion ambulant durch.

Der Patient sitzt im Drehstuhl und dreht den Kopf um 45° zur gesunden Seite. Dann betäuben wir das Trommelfell mit einem mit Lidocain 2% getränkten Wattetupfer, den wir mindestens 10 Minuten vor der Injektion einlegen.

Überprüft werden kann die Anästhesie mit einem Wattestäbchen.

Wir punktieren danach das Trommelfell im vorderen oberen Quadranten des Trommelfells und injizieren Kortison oder Gentamicin unter mikroskopischer Kontrolle durch das Trommelfell.

Danach legen wir den Patienten mit dem gesunden Ohr nach unten auf den dazu abgeflachten Drehstuhl (alternativ auf eine Liege). Das kranke Ohr liegt dann oben, die Innenohrfenster des erkrankten Ohre bilden in dieser Position den tiefsten Punkt der Paukenhöhle.

– Das Medikamente sammelt sich so zwangsläufig in den Nischen der Innenohrfenster an.

– So mündet die Ohrtrompete ganz oben in die Paukenhöhle. Das flüssige Medikament kann so nicht – durch die in der Regel kleine Punktionsstelle – vorzeitig abfließen oder abtransportiert werden.

#### Aufklärung über die Nebenwirkungen für die Patienten

Fasst man die möglichen Risiken und damit auch die Nebenwirkungen ins Auge, so muss man an folgende, eher weniger schwere und auch sehr seltene Nebenwirkungen denken:

1. Bei der Lokalanästhesie zur Betäubung des Trommelfells kann es minimal im äußeren Gehörgang bluten oder ein kleiner Nerv irritiert werden.
2. Wie bei jedem Eingriff kann es zu lokalen Entzündungsreaktionen im Gehörgang oder am Trommelfell kommen.
3. Bei der Punktion (1 mm kleinen Durchstich des Trommelfells unter lokaler Betäubung) kann es zu einer minimalen Blutung und natürlich auch zu Irritationen oder Verletzungen der dahinterliegenden Strukturen kommen, wenn diese unsachgemäß durchgeführt wird oder ungünstige Verhältnisse vorliegen.

4. Durch die Gabe von Gentamicin ins Mittelohr gelangt das Gentamicin ins Innenohr und auch in den Höranteil, sodass es zu Hörverschlechterungen kommen kann. Diese Hörverschlechterungen sind bei entsprechend niedriger und nur gestückelter Gabe sehr gering. Meist erholen sie sich sogar wieder bis zum ursprünglichen Hörbefund vor der Gentamicingabe. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch eine deutliche Hörminderung eintreten kann, die im Zweifel auch bis zur Taubheit führen kann. Bei Kortison sind keine Hörverschlechterungen zu erwarten.

5. Eine gewollte Nebenwirkung einer Gentamicingabe ist die Ausschaltung oder zumindest die Minderung des Gleichgewichtsanteils im Innenohr. Dabei kommt es meistens zu Schwindelercheinungen, die bei den meisten Patienten nur kurzfristig anhalten (etwa ein Tag). Außerdem kann auch ein Drehschwindel wie beim Morbus-Menièr-Anfall auftreten, der dann aber typischerweise eine andere Richtung aufzeigt, das heißt, die Augenbewegung geht nicht in die Richtung des betroffenen Ohrs, sondern zeigt als Ausfallnistagmus zur entgegengesetzten Seite. Je nach Menge des Gentamicins und je nach Funktionsfähigkeit des Gleichgewichtsorgans kann dieser Schwindel

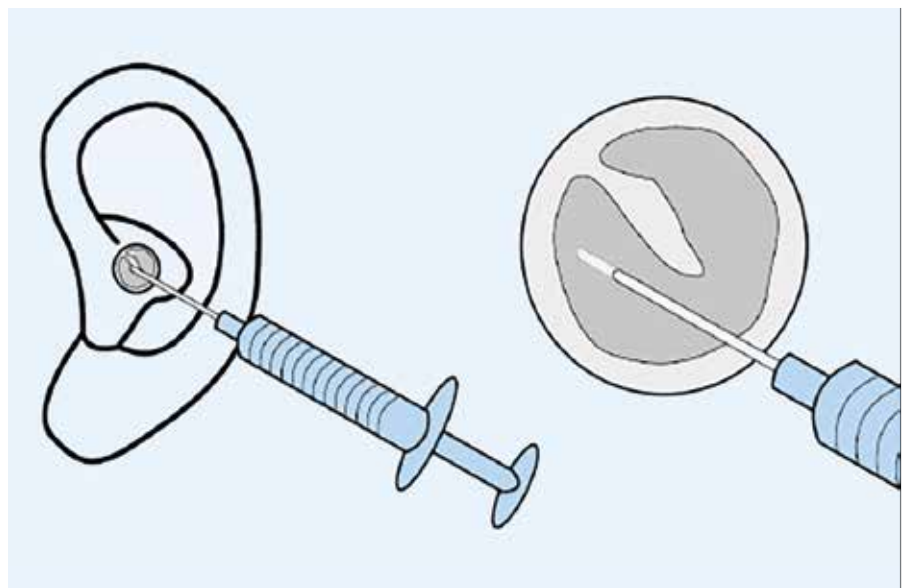


Abb.: Intratympanale Injektion nach einer lokalen Betäubung des Trommelfells

dann entweder nur wenige Stunden bis einen Tag anhalten oder es bleibt ein Unsicherheits- und Schwankschwindelgefühl für einen Tag, bei wenigen bis zu mehreren Tagen, was aber Stück für Stück und vor allen Dingen unter zunehmender Übung besser wird.

6. Wie schon bei der Meniere-Erkrankung selbst ist auch nach der Gentamicin-Gabe so lange von einer Fahrunfähigkeit auszugehen, bis die Schwindelbeschwerden sicher ausgeblieben sind und ausreichende Kompensationsmechanismen entwickelt wurden.

Der Patient muss einen Aufklärungsbogen gelesen und verstanden haben und auch unterschreiben, dass seine weitergehenden Fragen von dem behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin umfassend beantwortet worden sind.

#### Literatur

1. Adrion, Simone, Fischer, C., Wagner, J., Gürkov, R, Mansmann, U, Strupp M (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. Harcourt, J.P, Lambert, A Wong, PY, Patel, M, Agarwal, K, Golding JF, Bronstein AM (2019): Long-Term Follow-Up of Intratympanic Methylprednisolone Versus Gentamicin in Patients With Unilateral Ménière's Disease. *Otology & Neurotology* 40 (4), 491–496
3. 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, 2753–2762
4. Postema RJ, Kingma CM, Wit HP (2008): Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Menire's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol* 128 (8), 876–880
5. Ruckenstein MJ (2010): Ménière's Disease. Evidence and Outcomes. Plural publishing, San Diego, Oxford, Brisbane, 162
6. Schaaf, H (2017): Effektive Schwindelreduktion beim M. Menière: Kortison oder Gentamicin ins Mittelohr? Kommentar zu einer englischen Studie. *forum HNO* (19), 24 –28
7. Schaaf H (2017): M. Meniere. 8. Auflage, Springer, Heidelberg
8. Strupp M, Kraus L, Schautzer F, Rujescu D (2018): Ménière's disease: combined pharmacotherapy with betahistine and the MAO-B inhibitor selegiline – an observational study. *J Neurol* 265 (Suppl 1), 80–85

#### *Anschrift des Verfassers:*

*Dr. med. Helmut Schaaf  
Tinnitus Klinik Dr. Hesse  
Große Allee 50  
34454 Bad Arolsen  
E-Mail [hschaaf@tinnitus-klinik.net](mailto:hschaaf@tinnitus-klinik.net)*