

## Betahistine – eine nicht enden wollende Geschichte?<sup>1</sup>

Als dauerhaft eingesetztes Medikament erfreut sich die Substanzgruppe der Betahistine immer noch großer Beliebtheit bei denen, die es bei Endolymphschwankungen und bei M. Menière verschreiben. Dabei schneidet das Medikament – in einer von den Befürwortern durchgeführten größeren Studie – nicht besser ab als ein Placebo - ob niedrig- oder hochdosiert (Adrion et al 2016)<sup>2</sup>

Danach hätte man eigentlich erwarten müssen, dass damit eine über 30 jährige Diskussion beendet wäre. Das wären sie wohl auch, wenn dabei das gewünschte Ergebnis erzielt worden wäre – aber es kam anders.

### Zur Vor-Geschichte

Betahistine bzw. Betahistindimesilat sind dem Histamin verwandt. Dies sind Gewebshormone, die die Blutgefäße erweitern, aber auch verengen können. Im Jahr 1972 wurde unter experimentellen Bedingungen ein Wirkmechanismus nebulös **bei Tieren** gezeigt, dass Betahistin die Durchblutung innerhalb der Schnecke verstärken soll (Martinez 1972). Dadurch wurde die Hoffnung – bei Therapeuten und Patienten – genährt, dass Betahistin auch in dem nach wie vor komplexen und weitestgehend unklaren Geschehen, das zu einem M. Menière führen kann, eingreifen konnte. Dennoch konnte beim Menschen kein wirklich gesicherter Erfolg hinsichtlich der Häufigkeit und Schwere der Anfälle verzeichnet werden.

1991 stellte Paparella fest:

*"Es ist extrem zweifelhaft, dass irgendein sog. gefäßerweiterndes Medikament im Labyrinth signifikant den Blutfluss im Innenohr beeinflusst."* (Paparella 1991)<sup>3</sup> "und Morgenstern schreibt: „Selbst wenn man eine Durchblutungssteigerung erreichen könnte, wäre eine Beeinflussung des endolymphatischen Hydrops nur schwer vorstellbar.“<sup>4</sup>

Trotzdem blieb Betahistin bei denen, die es verschreiben, sehr beliebt. So sind viele Behandler froh, dass sie dem verzweifelten Patienten ein Medikament in die Hand geben können, dass zumindest keine ernsthaften Schäden zu zeigen scheint – wenn es nicht mit einem MAO-Hemmer kombiniert wird. Das ist verständlich, aber nicht rational.

Der (schlechte) Höhepunkt der bisherigen Geschichte ist, dass trotz – um es milde auszudrücken – „unsicherer Datenlage“ Betahistin „auf Grundlage einer offenen Anwendungsbeobachtung“ (Strupp et al. 2008) in der Leitlinie Schwindel der Neurologen 2008 als „indiziert“ ausgewiesen wurde:

---

<sup>1</sup> Eine Auskopplung aus Schaaf und Hesse: Endolymphschwankungen. Stau im Höranteil – Turbulenzen im Gleichgewichtsorgan. 2. Erweiterte Auflage. DTL 2019

<sup>2</sup> 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 2016;352:h6816 doi: 10.1136/bmj.h6816

<http://www.drhschaaf.de/Schaaf%20zum%20Ergebnis%20der%20Betahistin%20Studie%20bei%20M%20Meniere.pdf>.

<sup>3</sup>Paparella, M.M.: Methods of Diagnosis and Treatment of Menière's Disease. In: Huang, T.S. (Ed.): Menière's Disease: Recent Advances in Basic and Clinical Aspects. Acta Oto-Laryngol. Stockh (1991). Suppl. 485, S. 118

<sup>4</sup> Morgenstern C (1994a) Morbus Menière. In: Naumann HH et al. (Hrsg) Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis, Bd 1: Ohr, S 768–775. Thieme, Stuttgart

Die danach durchgeführte Studie hat dann – methodisch sauber – herausgefunden, dass Placebos zur Behandlung eines M. Menière genauso (wenig) „wirksam“ sind wie die bisherige Standarddosierung von Betahistinen und wie die Hochdosis-Therapie mit Betahistinen (Adrion et al. 2016).

Obwohl die Studie bereits 2012 abgeschlossen war, wurde sie erst 2016 veröffentlicht.

Seitdem wird heftig daran gebastelt, die Ergebnisse der Studie und die Studienbedingungen umzudeuten.

Der neueste Versuch, doch noch Betahistin bei Menière Patienten zu etablieren, kommt wieder aus der Arbeitsgruppe von Strupp. Ausgangspunkt ist jetzt, dass Betahistine einen hohen „first-pass effect“ (ca. 99%) haben<sup>5</sup> – eine späte Erkenntnis nach 50 Jahren.

So werde Betahistin als Tablette genommen, von einem Enzym, der sog. Monoaminoxidase (MAO), weitestgehend abgebaut. Entsprechend kommt nur eine minimale Menge ins Blut.

Diese späte Beobachtung wirft allerdings die Frage auf, welchen Wert die Publikationen haben, die „Wirknachweise“ von Betahistinen veröffentlicht haben, also von einem Medikament, was nicht weiter als bis zu Leber gekommen ist. Um den Abbau von Betahistin zu unterbinden, kann man ein Medikament geben, das diesen Abbau – irreversibel – mindert. Das sind die sogenannten MAO-Hemmer (Selegilin: Markennamen Movergan, Antiparkin und Xilopar). Diese werden in der symptomatischen Mit-Behandlung des M. Parkinson gegeben, um das dabei notwendige Medikament in ausreichender Form wirksam werden zu lassen. Dabei kommt es zu einer nicht rückgängig zu machenden (irreversiblen) Hemmung des Enzyms Monoaminoxidase B (MAO-B) und zu einer Hemmung des Dopamin- Abbaus.

Der Preis für die bessere Betahistin-Aufnahme – nicht für seine Wirksamkeit, die noch niemand valide überprüft hat - ist also die Inkaufnahme der möglichen Nebenwirkungen des MAO Hemmers.

Dies sind:

- Mundtrockenheit, Appetitverlust, Schwindel, Schlafstörungen, Verwirrtheit, Angst, Halluzinationen
- Transaminasenanstieg, orthostatische Hypotonie und Herzrhythmusstörungen
- Es kann zu einer Verstärkung der Wirkungen und Nebenwirkungen von Sympathomimetika, Psychostimulanzien, Nasentropfen, Antihypotonika, Antihypertonika, Sedativa und Ethanol kommen.
- Bei einer gleichzeitigen Einnahme von Selegilin und Antidepressiva (insbesondere SSRI) kann zu schwerwiegenden Reaktionen, wie z. B. Flush, Hyperthermie, Krampfanfälle, Herz-Kreislauf-Störungen, psychische Störungen (Verwirrtheit, Halluzinationen) bis hin zum Koma führen.

Allerdings scheinen viele Parkinsonpatienten MAO-Hemmer gut zu vertragen.

Aber die Interaktionen sind zu beachten, was in einem HNO-Setting weniger geübt sein könnte.

---

<sup>5</sup> Strupp M, Kraus L, Schautzer F, Rujescu D (2018) Menière's disease: combined pharmacotherapy with betahistine and the MAO-B inhibitor selegiline-an observational study. J Neurol. doi: 10.1007/s00415-018-8809-8.

Man muss also schon sehr überzeugt sein, um diese unseres Erachtens schweren Geschütze bei einer Erkrankung aufzufahren, die bei aller Schwindelpotenz einen deutlich anderen Schweregrad der Behinderung und Einschränkungen aufweist als ein M. Parkinson mit einem voranschreitenden Abbau im Gehirn.

Die bisherige Studienlage bietet unseres Erachtens keine Grundlage für diese Überzeugung.

- Außer in einem Tierexperiment, hat sich bisher keine wirklich überzeugende Wirkung gezeigt, und dabei ging es nicht um M. Menière, sondern um die Durchblutung in der Schnecke.
- Die vielfältigen „ungefähren“ Ergebnisse ohne Kontrollgruppe sind durch die großangelegte Strupp-Studie hinfällig.
- Wenn es stimmt, dass Betahistin zu 99% verstoffwechselt wurde, bevor 1% ins Blut gelangt, muss man feststellen, dass alle diese ungefähren Ergebnisse de facto mit einem Placebo gemacht wurden.

Und jetzt kommt die Rettung **des Medikamentes** über ein Medikament, das selbst nicht wenig an Nebenwirkungen hat?

### **Was bleibt?**

Es ist mehr als verständlich, wenn Endolymph-Patienten einen - bisher sicher nebenwirkungsarmen Versuch unternehmen, um nichts auszulassen, was helfen könnte oder von dem man gehört hat, es würde helfen.

Verständlicherweise sind viele Behandler froh, dass sie einem verzweifelten Patienten mit viel Sicherheit ein Medikament in die Hand geben können, dass zumindest keine ernsthaften Schäden zu zeigen scheint.

Diese Option fällt aber – bei Hinzunahme eines MAO-Hemmers – weg.