

Schaaf, H und G. Kastellis

## **Effektive Schwindelreduktion beim M. Ménière: Kortison oder Gentamycin ins Mittelohr ?**

**Kommentar zur Studie im “Lancet”**

**von Patel, Agarwal, Arshad, Hariri, Rea, Seemungal, Golding, Harcourt und Bronstein**

**Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière’s disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial**

Mitesh Patel\*, Kiran Agarwal\*, Qadeer Arshad, Mohamed Hariri, Peter Rea, Barry M Seemungal, John F Golding, Jonny P Harcourt, Adolfo M Bronstein

**Oder:**

## **Neue Ansätze beim M. Ménière?! Kortison statt Gentamycin ins Mittelohr?**

**Vorstellung und Kommentar zu einer Studie aus England**

Als wenn das Leiden am Tinnitus noch nicht genug wäre, leiden Patienten mit Morbus Ménière darüber hinaus vornehmlich an (Innenohrbedingtem) attackenweisem Schwindel und einer zunehmenden Höreinschränkung.

### **Kasten: ausführliche Definition ?**

Schaaf, H.(2016) Die Ménièresche Erkrankung: [Diagnosekriterien](#) Tinnitus-Forum 3 2016, S. 35-36

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 Ménière durch eine Veränderung des Endolymphanteils im Innenohr bedingt sind, bleiben die dazu führenden Ursachen für dieses Geschehen weiter im unklaren. Dementsprechend sind 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) Antibiotikum Gentamycin. Letzteres kann – allerdings noch gar nicht so lange - durch das Trommelfell in das Mittelohr (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 es oder zerstört 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 Medikamentes 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: Schaaf 2017: M. Menière. Kap. 7).

## Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial



Mitesh Patel\*, Kiran Agarwal\*, Qadeer Arshad, Mohamed Hariri, Peter Rea, Barry M Seemungal, John F Golding, Jonny P Harcourt, Adolfo M Bronstein



### Summary

**Background** Ménière's disease is characterised by severe vertigo attacks and hearing loss. Intratympanic gentamicin, the standard treatment for refractory Ménière's disease, reduces vertigo, but damages vestibular function and can worsen hearing. We aimed to assess whether intratympanic administration of the corticosteroid methylprednisolone reduces vertigo compared with gentamicin.

**Methods** In this double-blind comparative effectiveness trial, patients aged 18–70 years with refractory unilateral Ménière's disease were enrolled at Charing Cross Hospital (London, UK) and Leicester Royal Infirmary (Leicester, UK). Patients were randomly assigned (1:1) by a block design to two intratympanic methylprednisolone (62.5 mg/mL) or gentamicin (40 mg/mL) injections given 2 weeks apart, and were followed up for 2 years. All investigators and patients were masked to treatment allocation. The primary outcome was vertigo frequency over the final 6 months (18–24 months after injection) compared with the 6 months before the first injection. Analyses were done in the intention-to-treat population, and then per protocol. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00802529.

**Findings** Between June 19, 2009, and April 15, 2013, 256 patients with Ménière's disease were screened, 60 of whom were enrolled and randomly assigned: 30 to gentamicin and 30 to methylprednisolone. In the intention-to-treat analysis (ie, all 60 patients), the mean number of vertigo attacks in the final 6 months compared with the 6 months before the first injection (primary outcome) decreased from 19.9 (SD 16.7) to 2.5 (5.8) in the gentamicin group (87% reduction) and from 16.4 (12.5) to 1.6 (3.4) in the methylprednisolone group (90% reduction; mean difference –0.9, 95% CI –3.4 to 1.6). Patients whose vertigo did not improve after injection (ie, non-responders) after being assessed by an unmasked clinician were eligible for additional injections given by a masked clinician (eight patients in the gentamicin group vs 15 in the methylprednisolone group). Two non-responders switched from methylprednisolone to gentamicin. Both drugs were well tolerated with no safety concerns. Six patients reported one adverse event each: three in the gentamicin group and three in the methylprednisolone group. The most common adverse event was minor ear infections, which was experienced by one patient in the gentamicin group and two in the methylprednisolone group.

**Interpretation** Methylprednisolone injections are a non-ablative, effective treatment for refractory Ménière's disease. The choice between methylprednisolone and gentamicin should be made based on clinical knowledge and patient circumstances.

**Funding** Ménière's Society and National Institute for Health Research Imperial Biomedical Research Centre.

**Copyright** © The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY license.

Lancet 2016; 388: 2753–62

Published Online  
November 16, 2016  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31461-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31461-1)

See [Comment](#) page 2716

\*Contributed equally

Neuro-otology Unit, Division of Brain Sciences, Charing Cross Hospital Campus, Imperial College London, London, UK (M Patel PhD, K Agarwal MD, Q Arshad PhD, B M Seemungal MD, Prof J F Golding PhD, Prof A M Bronstein MD); Ear, Nose and Throat Department, Charing Cross Hospital, London, UK (M Hariri MD, J P Harcourt MD); Ear, Nose and Throat Department, Leicester Royal Infirmary, Leicester University Hospitals, Leicester, UK (P Rea MD); and Department of Psychology, University of Westminster, London, UK (Prof J F Golding)

Correspondence to Prof Adolfo M Bronstein, Neuro-otology Unit, Division of Brain Sciences, Charing Cross Hospital Campus, Imperial College London, London W6 8RF, UK [a.bronstein@imperial.ac.uk](mailto:a.bronstein@imperial.ac.uk)

## Kortison ins Mittelohr: effektiv und ohne Hörfähigung ?!

Ein Medikament, das bei Hörverlusten eingesetzt wird, ist Kortison. Dies wird zunehmend – wenn auch „off label“, d.h. 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 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 (2011) für die Cochrane Vereinigung eine (1) 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 Gentamyzinapplikation als bei dem gleichen Vorgehen mit Kortikoiden.

McRackan et al. (2014) 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.

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 Untersucherguppe aus England mit Unterstützung der Selbsthilfeorganisation „Menière 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.

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 beiden 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 Cortisongruppe 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 Gleichgewichtsdiagnostik übereinstimmen, wurden auch objektive und aufwendige Gleichgewichtsuntersuchungen durchgeführt. Diese bestanden in der kalorischen Prüfung (kaltem und warmen Wasser Spülung), 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 wird, sind die Wirkmechanismen des Kortisons auf das Anfallsgeschehen überwiegend spekulativ. „The action of steroids on the inner ear remains speculative.“

Mitte der Neunzigerjahre wurde erstmals beschrieben, dass sich im menschlichen Innenohr in hoher Zahl Corticoidrezeptoren finden (zit.n. Farhood und Lambert 2016).

Von den Autoren angenommen werden eine Immunmodulation und ein Einfluss auf das Ionengleichgewicht. Bei der Ratte bekannt ist ein Effekt auf Aquaporine, die für den Wassertransport durch die Membran zuständig ist. 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 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 offensichtlichem 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 Kollaboration werteten Pullens und van Benthem (2011) unter der Vielzahl der Untersuchungen die von Postema et al (2008) sowie Stokroos und Kingma (2004) als prospektiv, doppel-blind 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 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.

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 laufenden Studie in Deutschland strebt bei der Frage: Intratympanales Cortison gegen Placebo einen Beobachtungszeitraum von 16 Wochen mit 5 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 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:

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

Casani, A. MD1, Paolo Piaggi, MS2, Niccolò Cerchiai, MD1, Veronica Seccia, MD1, Stefano Sellari Franceschini, MD1, and Iacopo Dallan, MD1 Intratympanic Treatment of Intractable Unilateral Ménière Disease. Gentamicin or Dexamethasone? A Randomized Controlled Trial. *Otolaryngology– Head and Neck Surgery* 146 (3) 430–437

Garduno-Anaya MA; Couthino De Toledo H; Hinojosa GR; Pane PC; Rios Castaneda LC (2005) Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Meniere's disease: a two-year prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized trial; *RJ: Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 133(2): 285-94

Farhood Z, Lambert PR. (2016) The physiologic role of corticosteroids in Ménière's disease. *Am J Otolaryngol.* 2016 Sep-Oct;37(5):455-8.

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.*;35:1638-40

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):1931-43.

**Patel, M., Agarwal, K., Arshad, Q., Hariri, M., Rea, P., Seemungal, B M., Golding, J:F:, Harcourt, JP., M Bronstein, A.M (2016) Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet* ; 388: 2753–62 <http://dx.doi.org/10.1016/>**

Phillips JS; Westerberg B (2011) Intratympanic steroids for Meniere's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD008514

Postema RJ, Kingma CM, Wit HP (2008) Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Meniere's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol* 128(8): 876-80

Plontke SK, Gürkov, R (2015) Morbus Menière. *Facharztwissen HNO. LRO*;94: 530-554

Pullens B; van Benthem PP (2011) Intratympanic gentamicin for Meniere's disease or syndrome *Cochrane Database Syst Rev*(3):CD008234

Schaaf (2017) M. Meniere. 8. Auflage. Springer, Heidelberg 312 S.

Schaaf, H.(2016) Die Menièresche Erkrankung: Schwindel, Hörverlust und Tinnitus. . [Eine unvollständige Übersicht](#) *Tinnitus-Forum* 3 2016, S. 26- 30

Schaaf, H. und G. Hesse (2016) Morbus Menière. Betahistin nicht wirksamer als Placebo. HNO Nachrichten. 46 (2). S 16-17 und Tinnitus-Forum 2. 26 - 27

Stokroos R; Kingma H (2004) Selective vestibular ablation by intratympanic gentamicin in patients with unilateral active Meniere's disease: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial Acta Oto-Laryngologica 124(2): 172-5