

H Schaaf

## **Placebos sind bei M. Menière ebenso wirksam wie Betahistine**

### **Kommentar zu den Ergebnissen einer dreiarmligen Studie mit Placebo, einer Standard Dosis und einer Hoch Dosis Betahistin.**

Bis jetzt kam kaum jemand mit einem schwankenden Hörvermögen oder einem Verdacht auf M. Menière an der Verordnung eines Präparats aus der Gruppe der „Betahistine“ vorbei. Der Hinweis auf das Medikament wird wohl – trotz der weiter unten dokumentierten Ergebnisse – noch länger Ohrenplakate in Praxen und Kliniken, die Abreißlinie von Rezeptblöcken und vieles mehr zieren. Es könnte auch noch lange dauern, bis die Dauerpropagierung des Medikamentes, die es – anscheinend nicht aus sachlichen Gründen – bis in die neurologische Leitlinie zum Schwindel geschafft hat, seine Wirkung verlieren wird.

So wurde trotz - um es freundlich auszudrücken - „unsicherer Datenlage“ Betahistin „auf Grundlage einer offenen Anwendungsbeobachtung“ in der Leitlinie „Schwindel“ als „indiziert“ ausgewiesen:

*„Bei wiederholten Drehschwindelattacken, evtl. mit fluktuierender Innenohrschwerhörigkeit, Tinnitus und/oder Ohrdruck sind deshalb indiziert: Betahistindihydrochlorid (z. B. Vasomotal 24 mg), 3 × 2 Tbl./d à 24 mg über 6– 12 Monate mit Dosisreduktion je nach Verlauf. Diese Empfehlungen beruhen auf einer offenen Anwendungsbeobachtung bei 112 Patienten, in der Effekt von 3 × 16 mg/d bzw. 3 × 24 mg/d mit 3 × 48 mg/d über einen Zeitraum von 12 Monaten verglichen wurde (Strupp et al. 2008).“ (Leitlinie Neurologie 2008)*

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 bei Tieren gezeigt werden, dass Betahistin die Durchblutung innerhalb der Schnecke verstärkt (Martinez 1972).

Dies hat die Hoffnung – bei Therapeuten und Patienten – genährt, dass es auch in dem nach wie vor komplexen und weitestgehend unklaren Geschehen, dass zu einem M. Menière führen kann, eingreifen könnte. Dennoch konnte Betahistin beim Menschen keinen wirklich gesicherten Erfolg hinsichtlich der Häufigkeit und Schwere der Anfälle verzeichnen. So zeigt sich bei der Durchsicht der von Cochrane Untersuchergruppe akzeptierten sieben Studien kein Beleg dafür, dass es hilft (James u. Burton (2011)).

Schon 1991 stellte Paparella fest: „Es ist extrem zweifelhaft, dass irgendein sog. gefäßerweiterndes Medikament im Labyrinth signifikant den Blutfluss im Innenohr beeinflusst.“ Morgenstern (1994) kommentierte: „Selbst wenn man eine Durchblutungssteigerung erreichen könnte, wäre eine Beeinflussung des endolymphatischen Hydrops nur schwer vorstellbar.“

Trotzdem blieb das Medikament bei denen, die es verschreiben, sehr beliebt. So sind viele Behandler froh, dass sie dem verzweifelten Patienten ein Medikament in die Hand drücken können, das zumindest keine ernsthaften Schäden zu zeigen scheint. Das ist verständlich, aber nicht rational.

### **Wieder kein Beleg für die Wirksamkeit**

Unter der Federführung der Münchener Arbeitsgruppe um Strupp sollte in den letzten Jahren evaluiert (herausgefunden werden) ob die eine höhere und längere Gabe von Betahistin die Anfallshäufigkeit

bei M. Menière verringert. Dabei stand schon der Studienaufbau auf eher unsicheren Füßen, was eher eine (über das organische hinausgehende) Wirksamkeit hätte zeigen können

- So war die die Diagnosesicherung mit einigen Unsicherheiten verbunden,
- es wurden nur Patienten untersucht, die vorher nicht auf die niedrige Dosierung ansprachen, sich also schon zeitlich in einem deutlich späteren Verlaufsstadium befanden, was mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Einfluss auf die Verringerung der Schwindelattacken hat.
- die „Führung“ der Studie über viele, oft wechselnde „Prüfärzte“ an verschiedenen Standorten macht eine einheitlichen Beurteilung „problematisch“
- die Auswertung auf der Grundlage von Patiententagebüchern kann nicht sicher zwischen einer Reduktion der Menièreanfälle und dem – zumindest häufig auftretenden psychogenen – Schwindelgefühl oder etwa einem Lagerungsschwindel mit anschließender Unsicherheit unterscheiden.

### Und jetzt?

Die Studie hat - methodisch sauber – herausgefunden, dass Placebos zur Behandlung eines M. Menière genauso „wirksam“ sind wie die bisherige Standarddosierung von Betahistinen und auch wie die Hochdosis Therapie mit Betahistinen.

*„Long term prophylactic treatment with betahistine dihydrochloride (at daily doses 2×24 mg or 3×48 mg) does not change the time course of vertigo episodes related to Meniere’s disease compared with placebo Placebo intervention as well as betahistine treatment showed the same reduction of attack rates over the study’s nine month treatment period (2016 BMJ 2016;352:h6816 doi: 10.1136/bmj.h6816).*

Die Einbeziehung der Placebogruppe in das Studiendesign hat somit vorab schon erkennbare Schwächen ausgeglichen. Letzendlich hat sich die – befürchtete – Tendenz auf ein freundliches Ergebnis im Interesse der Anbieter nicht durchgesetzt. Vielleicht erklärt das auch, dass die Studie zwar bereits 2012 abgeschlossen wurde, aber erst jetzt veröffentlicht worden ist.

Dennoch hat die Betahistinmedikation, wie man jetzt sagen darf, „vorschnell“ Einzug in die Leitlinien gefunden. Dies hat u.a. bewirkt, dass bei zu vielen Publikationen der Hinweis auf die „vermutete Wirkung“ der Betahistine erfolgen musste, damit der Artikel „auf wissenschaftlicher Basis“ angenommen wurde. Das muss jetzt revidiert werden und ist immerhin ein Erfolg der Wissenschaft und ein Stück weit beruhigend.

Für die Menière Patienten wäre es natürlich nach wie vor wünschenswert, es gäbe eine einfache und vor allem heilsame Lösung beim M. Menière, die über u.a.

- die gut mögliche Notfallversorgung
- den Ausgleich des Hörverlustes
- die Möglichkeiten eines gelingenden Umgangs,
- die Möglichkeit der Ausschaltung des Betroffenen Organs

hinausgehen.

So lange es das nicht geben kann, sollten Placebos und deren verkaufte Äquivalente zumindest dem Arzt als solche bekannt sein. Enttäuschte Hoffnungen sind auch eine ernsthafte Nebenwirkung. Jetzt sollte zumindest eine (1) weniger auf dem Markt sein.

So lange es das nicht geben kann, sollten Placebos zumindest dem Arzt als solche bekannt sein. Enttäuschte Hoffnungen sind auch eine ernsthafte Nebenwirkung. Jetzt sollte zumindest eine (1) weniger auf dem Markt sein.

#### **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 **Volltext frei zugänglich über <http://www.bmj.com/content/352/bmj.h6816>**

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2008) Leitlinien der DGN

<http://www.dgn.org/-leitlinien-online.html>

James AI, Burton MJ (2011) Betahistine for Menière's disease syndrome. Cochrane Database Syst Rev. DOI 10.1002/14651858.CD001873

Schaaf: <http://www.drhschaaf.de/Anmerkungen%20zur%20Betahistin%20Studie.pdf>