

Betahistine op lange termijn effectief als behandeling voor de ziekte van Ménière?

Referentie

Adrion C, Fischer CS, Wagner J, et al; BEMED Study Group. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicenter, double blind, randomized, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trail). *BMJ* 2016;352:h6816.

Duiding

Ingeborg Dhooge, Nicole Weegerink, Dienst Neus- Keel- en Oorheelkunde, Universitair Ziekenhuis Gent

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met een definitieve diagnose van de ziekte van Ménière het effect na negen maanden van een hoge dosis of een lage dosis betahistine-dihydrochloride versus placebo op het aantal zelfgerapporteerde aanvallen van vertigo?

Achtergrond

De ziekte van Ménière wordt gekenmerkt door recidiverende aanvallen van vertigo, sensorieel gehoorverlies, een gevoel van druk in het oor en tinnitus. Ze treft vooral personen tussen 40 en 60 jaar en de incidentie wordt geschat tussen 50 en 350 per 100 000 personen per jaar (1). Tal van conservatieve en invasieve therapeutische opties zijn reeds bestudeerd. Eén van de meest voorgeschreven medicamenteuze behandelingen voor het syndroom van Ménière is betahistine-dihydrochloride (2). Het effect van betahistine op lange termijn is echter nog onduidelijk.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 221 patiënten tussen 18 en 80 jaar oud (gemiddelde leeftijd 55,6 (SD 12,2) jaar) (49,3% mannen) die zich in de voorbije 3 maanden op de dienst neurologie of NKO-ziekten van 14 Duitse universitaire ziekenhuizen presenteerden met 2 of meer spontane aanvallen van vertigo die minstens 20 minuten duurden en gepaard gingen met audiometrisch gedocumenteerd gehoorverlies tijdens minstens 1 aanval, alsook met tinnitus of druk in het aangedane oor
- exclusiecriteria: andere centrale of perifere vestibulaire aandoeningen (zoals vestibulaire migraine, benigne paroxismale positieduizeligheid, ...), contra-indicaties of intolerantie voor betahistine (zoals astma, gebruik van andere antihistaminica, ernstig lever- of nierlijden), coronaire hartziekte, hartfalen, ongecontroleerde hypertensie), andere ernstige of complexe aandoeningen, een levensverwachting van minder dan 12 maanden, eerdere deelname aan deze studie, een recente of geplande deelname aan een andere interventionele studie, (geplande) zwangerschap en borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met drie behandelingsarmen:

- lagedosisgroep (n=73): één capsule met 24 mg betahistine-dihydrochloride + één capsule met placebo 's morgens en 's avonds + twee capsules met placebo 's middags
- hogedosisgroep (n=74): twee capsules met 24 mg betahistine-dihydrochloride driemaal per dag
- placebogroep (n=74): twee capsules met placebo driemaal per dag
- alle groepen werden gedurende 9 maanden behandeld

- follow-up: patiënten moesten gedurende 12 maanden dagelijks een dagboek invullen (registratie van aanvallen van vertigo en bijhorende symptomen zoals druk in het oor, veranderingen in tinnitus en gehoor); opvolgbezoeken gepland op 1, 4, 6 en 9 maanden en telefonische contacten gepland op 2, 3, 5, 7 en 8 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal aanvallen van vertigo tijdens een gestandaardiseerd interval van 30 dagen behandeling
- secundaire uitkomstmaten: gemiddelde duur en ernst van de vertigoaanvallen tijdens de laatste drie maanden van de behandeling, beperking of daling van de levenskwaliteit als gevolg van vertigo of tinnitus (3 vragenlijsten in te vullen tijdens de opvolgbezoeken), perifere vestibulaire functie (getest met elektronystagmografie tijdens irrigatie met koud of warm water) en gehoor en tinnitus (getest met audiometrie) na 9 maanden behandeling, ongewenste effecten
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: in de placebogroep was er een statistisch significante afname van het aantal aanvallen van vertigo met 0,758 per interval van 30 dagen behandeling (95% BI van 0,705 tot 0,816, $p < 0,001$); versus placebo was er geen statistisch significant verschil in afname van aanvallen voor beide behandelgroepen met betahistine ($p = 0,759$); cijfers niet beïnvloed door geslacht en leeftijd
- secundaire uitkomstmaten: geen verschil tussen de groepen in duur en ernst van de vertigoaanvallen (resp. $p = 0,348$ en $p = 0,390$), levenskwaliteit ($p = 0,970$, $p = 0,883$ en $p = 0,666$ voor de 3 vragenlijsten), perifere vestibulaire functie ($p = 0,532$ voor koudwaterirrigatie, $p = 0,600$ voor warmwaterirrigatie), drempels op tonale audiometrie ($p = 0,954$ voor 250 Hz, $p = 0,597$ voor 500 Hz, $p = 0,474$ voor 1 000 Hz en $p = 0,504$ voor 2 000 Hz) en intensiteit van tinnitus ($p = 0,338$); geen verschil in klinisch belangrijke ongewenste effecten tussen de drie groepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er momenteel weinig evidentie bestaat dat betahistine in vergelijking met placebo aanvallen van vertigo voorkomt bij patiënten met de ziekte van Ménière.

Financiering van de studie

Subsidie van het German Federal Ministry of Education and Research.

Belangenconflicten van de auteurs

Potentiële belangenconflicten zijn vermeld voor 3 auteurs, maar geen belangrijke belangenconflicten konden worden geïdentificeerd.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

In deze multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde en placebogecontroleerde studie gebeurde een correcte randomisering met **concealment of allocation**. Ook de blinding van patiënten, artsen en onderzoekers voerde men op een correcte manier uit. Niettegenstaande de diagnose van Ménière gebaseerd was op algemeen aanvaarde criteria (3), blijft het mogelijk dat de onderzoekers ook patiënten met vestibulaire migraine, benigne paroxysmale positieduizeligheid en secundaire functionele duizeligheid includeerden. De therapietrouw van de patiënten werd niet op een actieve manier gecontroleerd. Wel is het zo dat 75% van alle patiënten gedurende 9 maanden een behandeling kreeg en dat er tussen de groepen geen verschil in studie-uitval bestond. De kans op selectiebias is dan ook eerder klein. Het effect van de behandeling op het aantal aanvallen van vertigo binnen een bepaald

tijdsinterval baseerde men op de uitgebreide beschrijving van aanvallen in het dagboek. Enerzijds houdt deze methode meer rekening met de wisselende aard van de symptomen van de ziekte van Ménière (in tegenstelling tot bijvoorbeeld een objectieve schaal zoals een Likertschaal), anderzijds blijft de interpretatie van dagboeken een methodologische uitdaging want de kans op ontbrekende of foutieve gegevens is groot. In een **sensitiviteitsanalyse** bleek het type vertigo geen effect op de resultaten te hebben.

Interpretatie van de resultaten

Het effect van betahistine voor de preventie van aanvallen van vertigo, de verbetering van de vestibulaire en audiologische functie en de levenskwaliteit bij patiënten met de ziekte van Ménière bleek niet significant verschillend te zijn ten opzichte van placebo. Ook in de placebogroep nam het aantal aanvallen van vertigo significant af met de tijd. Aangezien er geen controlegroep zonder behandeling (*wait and see*) opgenomen was, kunnen we echter geen definitieve uitspraken doen over het natuurlijke verloop van de ziekte en de grootte van het placebo-effect (4). De steekproefgrootte voldeed aan de vooropgestelde **power**. De hoge studie-uitval kan het resultaat van de intention-to-treat-analyse wel verdund hebben. Ook kunnen we ons afvragen of een behandelingsduur van 9 maanden voor deze aandoening met cyclische klachten wel voldoende is.

De resultaten komen overeen met deze van een systematische review van de Cochrane Collaboration (5), die op basis van 7 dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies besloot dat er onvoldoende evidentie bestaat over het effect van betahistine bij de ziekte van Ménière. Geen enkele studie was van hoge kwaliteit door het gebruik van onjuiste diagnostische criteria of methodes en/of door een onjuiste meting van het effect van betahistine op klachten van vertigo. De meeste studies suggereerden wel een vermindering van vertigoklachten met betahistine en sommige studies suggereerden een vermindering van tinnitus, maar het is mogelijk dat deze resultaten louter het gevolg zijn van bias. De enige studie met een goede methodologie toonde na 4 maanden geen effect op tinnitusklachten van betahistine versus placebo (6). Geen enkele studie toonde enig effect van betahistine op het gehoorverlies. De veiligheid van betahistine werd zowel in de systematische review van de Cochrane Collaboration als in de hoger beschreven studie aangetoond.

Besluit van Minerva

Uit deze gerandomiseerde gecontroleerde studie bij patiënten met een definitieve diagnose van actieve ziekte van Ménière kunnen we besluiten dat het effect van een hoge of lage dosis betahistine na 9 maanden niet verschilt van placebo op vlak van aantal en ernst van zelfgerapporteerde aanvallen van vertigo, alsook op de vestibulaire en de audiologische functie en de levenskwaliteit.

Voor de praktijk

De initiële behandeling van de ziekte van Ménière is conservatief. Bij een aanval van vertigo kunnen betahistine aan een dosis van 2x24 mg, een diureticum (lage dosis hydrochloorthiazide) of de combinatie van beide gegeven worden (7). Het effect hiervan is echter niet aangetoond (8). Indien gedurende 3 maanden geen aanvallen optreden, kan het geneesmiddel geleidelijk worden afgebouwd en opnieuw worden opgestart indien nodig. Deze en eerdere studies (5) besluiten dat er onvoldoende bewijs bestaat dat betahistine vertigoaanvallen in het kader van de ziekte van Ménière kan voorkomen. Patiënteninformatie en -begeleiding, het vermijden van stress en een regelmatige levensstijl zijn waarschijnlijk even belangrijk als een medicamenteuze behandeling (7).

Referenties

1. Watanabe Y, Mizukoshi K, Shojaku H, et al. Epidemiological and clinical characteristics of Menière's disease in Japan. *Acta Otolaryngol Suppl* 1995;519:206-10.
2. Harcourt J, Barraclough K, Bronstein AM. Meniere's disease. *BMJ* 2014;349:g6544.
3. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Menière's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:181-5.
4. Dagneaux I. Het placeboconcept. Deel 1. Wat betekent 'placebo'? *Minerva* 2016;15(5):130-2.
5. James A, Burton MJ. Betahistine for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 3.
6. Schmidt JT, Huizing EH. The clinical drug trial in Menière's disease with emphasis on the effect of betahistine SR. *Acta Otolaryngol Suppl* 1992;497:1-189.
7. De ziekte van Ménière. *Duodecim Medical Publications*. Laatste update: 27/06/2014.
8. Wright T. Menière's disease. *BMJ Clin Evid* 2015;215:pii:0505.