

Werkzaamheid van benzodiazepines of antihistaminica bij patiënten met acute vertigo van verschillende etiologie?

Referentie

Hunter BR, Wang AZ, Bucca AW, et al. Efficacy of benzodiazepines or antihistamines for patients with acute vertigo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2022;79:846-55. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.1858

Duiding

Mohamed Ismail Saubry, assistant en médecine générale à l'UCLouvain. Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met acute vertigo van verschillende etiologie de werkzaamheid van antihistaminica of benzodiazepines?

Achtergrond

Vertigo is een stoornis van de ruimtelijke waarneming die wordt gedefinieerd als een subjectief gevoel van beweging. De etiologie kan zeer verschillend zijn. Er bestaat momenteel geen specifieke behandeling voor vertigo en de aanpak hangt af van de diagnose. Tot de therapeutische opties behoren antihistaminica en benzodiazepines (1). We duiden eerder een RCT over het gebruik van betahistine bij patiënten met een actief correct gediagnosticeerd syndroom van Menière. Het besluit was dat na 9 maanden de werkzaamheid van betahistine in hoge of lage dosis niet verschilde van placebo op vlak van aantal en ernst van de door de patiënt gerapporteerde aanvallen van vertigo, vestibulaire en audiologische functie en levenskwaliteit (2,3). Een andere Minerva-duiding rapporteerde de resultaten van een meta-analyse over het gebruik van betahistine bij vertigo (4,5). Deze suggereerde een mogelijk gunstig effect van betahistine, evenwel op basis van gegevens afkomstig van studies van slechte methodologische kwaliteit. Deze huidige systematische review met meta-analyse wil de werkzaamheid van antihistaminica en benzodiazepines bij acute vertigo verduidelijken (6).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- PubMed tot 12 december 2021
- CENTRAL, EMBASE, CINAHL, Scopus tot 14 juni 2019
- ClinicalTrials.gov.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde gecontroleerde studies die de symptomatische behandeling van acute vertigo (sinds minder dan twee weken aanwezig) onderzochten
- exclusiecriteria: studies met onvolledige resultaten ondanks contactname met de auteurs werden niet in de meta-analyse opgenomen; studies met gezonde vrijwilligers, die het effect van een profylactische behandeling onderzochten, met geïnduceerde vertigo of studies die moleculen van dezelfde klasse vergeleken, werden evenmin opgenomen
- interventie: antihistaminica of benzodiazepines
- comparator: placebo, geen interventie, andere medicamenteuze of niet-medicamenteuze optie

- kwantitatieve resultaten beschikbaar van in totaal 17 studies; deze studies werden uitgevoerd in 11 landen, met betrokkenheid van 6 talen; in de studies werden tussen 18 en 200 patiënten gerekruteerd
- de volgende antihistaminica werden gebruikt: betahistine in 2 studies, cinnarizine in 4 studies, dimenhydrinaat in 7 studies, flunarizine in 2 studies, meclizine in 1 studie en promethazine in 2 studies; antihistaminica werden vergeleken met benzodiazepines in 3 studies, met placebo of geen behandeling in 7 studies en met andere actieve comparatoren in 6 studies; lorazepam en diazepam waren de enige onderzochte benzodiazepines en werden in 1 studie vergeleken met placebo en in 3 studies met antihistaminica.

Bestudeerde populatie

- in totaal 1 586 patiënten met acute vertigo sinds minder dan twee weken aanwezig; de meeste geïncludeerde patiënten hadden generaliseerde of specifieke 'perifere' vertigo.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: toename van vertigo op een visuele analoge schaal (VAS) twee uur na inname van de behandeling (klinische relevantie wordt gedefinieerd als een verschil van 10 punten)
- secundaire uitkomstmaten:
 - toename/afname misselijkheid op een VAS na 2 uur behandeling
 - gebruik van een rescuebehandeling of -interventie binnen 2 uur na inname
 - verdwijnen van de vertigo na 1 week
 - verdwijnen van de vertigo na 1 maand
 - verbetering van de vertigo na 1 week
 - verbetering van de vertigo na 1 maand
 - verbetering van de resultaten op nystagmografie.

Resultaten

- de resultaten voor het primaire eindpunt zijn afkomstig van 7 studies (n=802 patiënten).
 - antihistaminica in monodosis gaven een significante, sterkere afname van de VAS-score dan benzodiazepines: 16,1 punten verschil (95% BI van 7,2 tot 25,0); vergeleken met andere actieve comparatoren waren de resultaten statistisch niet significant: 2,7 punten verschil (95% BI van -6,1 tot 11,5)
 - na 1 week en 1 maand toonde de dagelijkse inname van benzodiazepines of antihistaminica geen superieure resultaten ten opzichte van placebo
- voor de secundaire uitkomstmaten:
 - over het algemeen waren er geen verschillen in uitkomsten na 2 uur tussen antihistaminica en comparatoren; antihistaminica waren wel superieur aan benzodiazepines in de enige studie die beide geneesmiddelen op deze uitkomsten vergeleek
 - geen van de studies die secundaire uitkomstmaten rapporteerden na 2 uur, had een placebogroep of een groep die geen behandeling kreeg; geen van de studies vergeleek benzodiazepines met andere comparatoren dan antihistaminica
 - alle resultaten na 1 week en 1 maand waren statistisch niet significant
 - in een subgroepanalyse zag men een gunstige trend voor antihistaminica bij benigne paroxismale positionele vertigo (BPPV)
- ongewenste effecten werden op een niet-consistente manier gerapporteerd en waren zelden vooraf gedefinieerd; geen van de vergelijkingen tussen antihistaminica en benzodiazepines, andere controles of placebo waren statistisch significant; de auteurs van de studie beschouwden de meeste ongewenste effecten als niet ernstig; bij één patiënt werd na inname van orale cinnarizine angio-oedeem vastgesteld, dat conservatief behandeld kon worden; deze patiënt hervatte vervolgens de cinnarizinebehandeling, zonder recidief.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze systematische review met meta-analyse het gebruik van benzodiazepines in de behandeling van acute vertigo niet ondersteunt. Er is matig bewijs voor de superieure werkzaamheid van antihistaminica in monodosis boven benzodiazepines om acute vertigo te verlichten. Een langer durende behandeling gedurende een week of een maand lijkt niet superieur aan placebo of geen behandeling. Ten slotte komen de auteurs tot het besluit dat grotere gerandomiseerde studies die zowel antihistaminica als benzodiazepines met placebo vergelijken, meer duidelijkheid kunnen verschaffen over de relatieve werkzaamheid van beide geneesmiddelen.

Financiering van de studie

Dit wordt niet toegelicht in het artikel.

Belangenvermenging van de auteurs

Er zijn geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Eén auteur zocht naar artikels zonder taalrestrictie en twee auteurs beoordeelden onafhankelijk van elkaar de artikels op basis van duidelijk geformuleerde in- en exclusiecriteria. De auteurs verzamelden ook demografische gegevens, maar die worden niet gepresenteerd in dit overzichtsartikel. Wel moeten we opmerken dat alle geïncludeerde studies een relatief klein aantal patiënten telden, variërend van 18 tot 200 patiënten. Twee auteurs evalueerden onafhankelijk van elkaar het risico van bias met behulp van de Cochrane Risk of Bias Tool. Gezien de datum van de studie had men nochtans beter de Cochrane RoB 2-tool gebruikt, die al sinds 2019 beschikbaar is (7). We moeten opmerken dat het risico van bias met betrekking tot de randomisatie als laag werd beoordeeld voor minder dan de helft van de geïncludeerde studies (7/17) en dat slechts 4 van de 17 geïncludeerde studies een laag risico van bias vertoonden voor de 7 beoordeelde items. De RCT's die de onmiddellijke effecten van geneesmiddelen (na 2 uur) in monodosis vergeleken, vertoonden over het algemeen een laag risico van bias. De RCT's die de uitkomsten na 1 week en 1 maand onderzochten, vertoonden een hoog risico van bias. Er werden sensitiviteitsanalyses voorzien voor elke geneesmiddelenklasse versus placebo of comparator en voor studies met een laag risico van bias. Alhoewel men 10 studies niet opnam in de meta-analyse, wordt er toch een samenvattende tabel gegeven met de kenmerken en de relatieve resultaten. De resultaten van deze studies tonen een aanzienlijke heterogeniteit.

Interpretatie van de resultaten

Zeven studies leverden gegevens op die toelieten om de werkzaamheid van antihistaminica twee uur na toediening te beoordelen, waaronder drie studies met een benzodiazepine als comparator. Voor benigne paroxysmale positionele vertigo meldden twee studies een significante vermindering van het relatieve risico van vertigo één week na behandeling met antihistaminica versus benzodiazepines. We moeten er wel op wijzen dat deze studies dateren uit 1961 en 1978 en respectievelijk slechts 55 en 18 patiënten includeerden. Bovendien vertonen beide studies een hoog risico van bias volgens de Cochrane Risk of Bias Tool. Het is dus mogelijk dat de verkregen resultaten het effect van de interventie overschatten. De patiëntkenmerken werden niet beschreven. De gebruikte geneesmiddelen zijn wel beschikbaar in België; meclizine is immers het equivalent van meclizine. Deze studie laat ons niet toe te achterhalen of een bepaald antihistaminicum werkzamer is dan een ander.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Richtlijnen voor de klinische praktijk pleiten doorgaans om vertigo te behandelen volgens de etiologie (1,8). Het BCFI vermeldt twee geneesmiddelen met antihistamine die voor de behandeling van vertigo worden gebruikt, maar zonder veel bewijs van werkzaamheid. Een van deze middelen is

een combinatie van cinnarizine en dimenhydrinaat; deze combinatie moet echter worden vermeden wegens onzekerheid over de werkzaamheid en het risico van ongewenste effecten (9). Ondanks het feit dat sommige studies slechts een ‘mogelijk’ effect aantonen, wordt betahistine vermeld als behandeling voor vertigo en is het alleen geïndiceerd voor symptomen van de ziekte van Ménière (10). We beklemtonen dat de plaats van deze behandeling zeer beperkt is. Klinische studies hebben de werkzaamheid van betahistine als profylactische behandeling, ook bij de ziekte van Ménière, niet kunnen aantonen.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch goed uitgevoerde systematische review is gebaseerd op studies met kleine patiëntenaantallen. De resultaten suggereren dat antihistaminica in monodosis werkzaam kunnen zijn in de behandeling van acute vertigo voor een snelle verlichting binnen de 2 uur na het begin van de vertigo, en werkzamer zijn dan benzodiazepines in monodosis. Antihistaminica zijn echter niet werkzamer dan andere actieve comparatoren (ondansetron, metoclopramide, droperidol). Dagelijks gebruik van antihistaminica lijkt niet werkzamer te zijn dan placebo of geen behandeling om vertigo na 1 week en 1 maand te verlichten.

Referenties

1. Vertigo. Duodecim Medical Publications. Bijgewerkt door producent: 17/11/2016. Gescreend door Ebpracticenet: 2017.
2. Dhooge I, Weegerink N. Betahistine op lange termijn effectief als behandeling voor de ziekte van Ménière? *Minerva* 2016;15(8):195-8.
3. 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 trail (BEMED trail). *BMJ* 2016;352:h6816. DOI: 10.1136/bmj.h6816
4. Dhooge I, Acke F. Betahistine voor vertigo? *Minerva Duiding* 15/12/2017.
5. Murdin L, Hussain K, Schilder AG. Betahistine for symptoms of vertigo. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD010696.pub2
6. Hunter BR, Wang AZ, Bucca AW, et al. Efficacy of benzodiazepines or antihistamines for patients with acute vertigo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2022;79:846-55. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.1858
7. Sterne JA, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898
8. Haute Autorité de Santé. Vertiges positionnels paroxystiques bénins : Manoeuvres diagnostiques et thérapeutiques. HAS 2017.
9. FAGG. Summary of the Product Characteristics. Arlevertan 20 mg. Url : <https://app.fagg-afmps.be/pharma-status/api/files/62bc6bc71e5c015ab3e80742>
10. FAGG. Summary of the Product Characteristics. Betahistine Mylan 16 mg. Url : <https://bijsluiters.fagg-afmps.be/menselijk-gebruik/overzicht/nieuw-vergunde-geneesmiddelen/62bc1fe58ab5583c1885de63>