

Vestibulaire suppressiva effectief voor benigne paroxismale positieduizeligheid?

Referentie

Sharif S, Khoujah D, Greer A, et al. Vestibular suppressants for benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acad Emerg Med* 2023;30:541-51. DOI: 10.1111/acem.14608

Duiding

Ingeborg Dhooge, NKO UZ Gent en Frederic Acke, NKO-arts UZ Gent
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en veiligheid van vestibulaire suppressiva bij volwassen patiënten met benigne paroxismale positieduizeligheid in vergelijking met geen behandeling, een placebobehandeling of een therapeutisch manoeuvre?

Achtergrond

Ongeveer 25% van alle patiënten die zich aanmelden met vertigo leidt aan benigne paroxismale positieduizeligheid (BPPD) (1). BPPD wordt veroorzaakt door het loskomen en zich verplaatsen van calciumcarbonaatkristallen uit de utriculus naar de semicirculaire kanalen (2). Voor de behandeling van BPPD worden therapeutische manoeuvres aanbevolen (1). In Minerva bespraken we een systematische review van goede methodologische kwaliteit die aantoonde dat het Epley-manoeuvere meer effect heeft dan een sham manoeuvre voor de behandeling van BPPD. We konden echter geen besluit formuleren over de plaats van het Epley-manoeuvere ten opzichte van andere therapeutische manoeuvres en zelf uitgevoerde oefeningen (3,4). Wegens een ongunstige risico-batenbalans worden vestibulaire suppressiva (zoals antihistaminica, benzodiazepines, anticholinergica, fenothiazinen) afgeraden (1). De resultaten van een methodologisch correct uitgevoerde systematische review, gebaseerd op studies met kleine patiëntaantallen, suggereerden dat antihistaminica in monodosis werkzaam kunnen zijn voor de behandeling van acute vertigo en bovendien werkzamer zijn dan benzodiazepines in monodosis (5,6). Antihistaminica waren echter niet werkzamer dan andere actieve comparatoren (ondansetron, metoclopramide, droperidol) (5,6). Uit een andere systematische review en meta-analyse van sterk heterogene, methodologisch overwegend zwakke studies, konden we besluiten dat patiënten met aanvalsgelaten draaiduizeligheid, waarbij het meestal ging om de ziekte van Ménière en benigne paroxismale positieduizeligheid als onderliggende aandoening, betahistine versus placebo een gunstig effect had op de frequentie, duur en/of intensiteit van aanvallen van vertigo (7,8).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse (9).

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Cochrane, EMBASE, ClinicalTrials.Gov; tot 25 maart 2022
- abstracts van congressen van de American Neurotology Society, de American Otological Society en de American Academy of Otolaryngology-Head&Neck
- referentielijsten van geïncludeerde studies
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies die het effect onderzochten van antihistaminica, benzodiazepines, anticholinergica en fenothiazinen in vergelijking met

placebo, geen behandeling of een therapeutisch manoeuvre bij volwassen patiënten ≥ 18 jaar met BPPD van het posterieure semicirculaire kanaal

- exclusiecriteria: patiënten met een BPPD-variant zoals BPPD van het horizontale kanaal; studies met betahistine; studies die medicatie onderzochten voor niet-acute aanhoudende duizeligheid na een therapeutisch manoeuvre
- uiteindelijke inclusie van 6 monocenter RCT's, waaronder 1 cross-over RCT, met 6 tot 52 patiënten per behandelgroep; 2 studies onderzochten het effect van medicatie versus placebo en 4 studies vergeleken medicatie met een therapeutisch manoeuvre; de bestudeerde medicatie bestond uit benzodiazepines (diazepam 3*5 mg/d of lorazepam 3*1 mg/d) (N=1 studie); benzodiazepines, antihistaminica, anti-emetica en/of intraveneus vocht (N=1 studie); een antihistaminicum (cinnarizine 3*25 mg/d in 2 studies en flunarizine 1*10 mg/d in 1 studie) en een combinatiepreparaat van een GABA-A receptor antagonist met een antihistaminicum (N=1 studie); de duur van de behandeling varieerde van de interventietijd op de spoedgevallendienst (N=1) tot 1 week (N=1), 2 weken (N=2), 4 weken (N=1) en 2 maanden (N=1); de follow-up varieerde van ≤ 30 dagen (N=5) tot 180 dagen (N=1).

Bestudeerde populatie

- 296 volwassen patiënten met een gemiddelde leeftijd tussen 32 en 75 jaar (waaronder 1 studie met patiënten ouder dan 60 jaar) die zich op de spoedafdeling (N=1) of in een ambulante ziekenhuissetting (N=5) aanmeldden met acuut ontstane BPPD van het posterieure semicirculaire kanaal, bevestigd met de Dix-Hallpike-test.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten overgenomen uit de geïncludeerde studies: symptoomresolutie binnen 24 uur, symptoomresolutie op het einde van de follow-up, herhaalde ziekenhuisbezoeken op een spoedevallendienst of een ambulante ziekenhuisafdeling wegens herval, patiënttevredenheid, levenskwaliteit en ongewenste effecten
- random effects meta-analyse
- resultaten uitgedrukt in (gestandaardiseerd) gemiddeld verschil (SMD) voor continue uitkomsten en in absoluut risicoverschil en relatief risico voor dichotome uitkomsten.

Resultaten

- geen statistisch significant verschil tussen vestibulaire suppressiva en controle (placebo of therapeutisch manoeuvre) op vlak van symptoomresolutie als continue variabele op het einde van de follow-up (N=2 en n=63; $I^2=0\%$; laag niveau van zekerheid)
- met therapeutische manoeuvres zag men versus vestibulaire suppressiva op het einde van de follow-up meer symptoomresolutie als dichotome variabele (ARV 33,6% met 95% BI van 43,6% tot 20% of RR 0,63 met 95% BI van 0,52 tot 0,78; N=2 en n=115; $I^2=0\%$; laag niveau van zekerheid)
- geen effect van vestibulaire suppressiva binnen 24 uur in vergelijking met therapeutisch manoeuvre op symptoomresolutie als continue variabele (N=1 en n=26; zeer laag niveau van zekerheid)
- geen verschil in herhaalde ziekenhuisbezoeken tussen vestibulaire suppressiva en therapeutisch manoeuvre (N=1 en n=26), patiënttevredenheid (N=1 en n=26) en levenskwaliteit (N=1 en n=26), telkens met zeer laag niveau van zekerheid
- geen ongewenste effecten gerapporteerd in één studie die vestibulaire suppressiva vergeleek met geen behandeling of therapeutisch manoeuvre (N=1 en n=104; zeer laag niveau van zekerheid).

Besluit van de auteurs

Vestibulaire suppressiva hebben waarschijnlijk geen effect op symptoomresolutie op lange termijn bij patiënten met benigne paroxismale positieduizeligheid (BPPD). Er is wel evidentie voor de superioriteit van therapeutische manoeuvres boven medicamenteuze therapie. Het is onzeker wat het effect is van

vestibulaire suppressiva op symptoomresolutie binnen de 24u, herhaalde ziekenhuisbezoeken of bezoeken op de spoedgevallendienst, patiënttevredenheid, levenskwaliteit en ongewenste effecten. Deze resultaten suggereren dat therapeutische manoeuvres in tegenstelling tot vestibulaire suppressiva de eerste keuzebehandeling zouden moeten zijn voor BPPD.

Financiering van de studie

De eerste auteur kreeg een Medicine Early Career Award van de Faculteit Geneeskunde van de McMaster Universiteit (Hamilton, Canada). Verder wordt geen financiering gemeld.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflict gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het protocol voor de systematische review werd vooraf geregistreerd op PROSPERO en aanpassingen achteraf zijn vermeld en verantwoord in het artikel. Zo besloot men na publicatie van het protocol studies over medicatie voor niet-acute aanhoudende duizeligheid na het uitvoeren van een therapeutisch manoeuvre te excluderen omdat het om een andere studiepopulatie zou gaan. De literatuurzoektocht in verschillende databanken is uitgebreid beschreven. Het selecteren van studies gebeurde door twee reviewers onafhankelijk van elkaar. In geval van onenigheid zocht men naar consensus, eventueel met de tussenkomst van een derde onderzoeker. Ook de beoordeling van de methodologie van de studies gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers die hiervoor de Cochrane risk of bias (RoB) tool 2.0 gebruikten. Ook de zekerheid van het bewijs voor de verschillende resultaten werd in consensus uitgedrukt met GRADE, waarbij men naast het risico van bias ook rekening hield met inconsistentie, indirectheid, imprecisie en publicatiebias. Voor alle studies was er globaal een hoog risico van bias. Specifiek was er voor 4 van de 6 studies waarschijnlijk een hoog risico van detectiebias, vermoedelijk wegens onduidelijkheid of de behandelaars en de effectbeoordelaars van elkaar verschilden en of deze laatste blind waren voor de uitkomstmeting. Samen met de imprecisie (door de kleine studiepopulaties) is het hoge risico van bias de belangrijkste reden waarom de zekerheid van het bewijs voor alle uitkomsten laag tot zeer laag was. Bovendien is er ook een belangrijke klinische heterogeniteit als gevolg van een sterk verschillende duur in behandeling en follow-up en verschillende werkingsmechanismen van de bestudeerde geneesmiddelen.

Bespreking van resultaten

Deze studie kan dus geen positief effect van vestibulaire suppressiva op symptoomresolutie, noch op korte, noch op lange termijn aantonen. Bovendien zag men geen effect op herhaalde ziekenhuisbezoeken, patiënttevredenheid en levenskwaliteit. Evenmin kunnen we besluiten trekken over het voorkomen van ongewenste effecten. We moeten wel opmerken dat men studies over betahistine uitsloot wegens klinische heterogeniteit. Dat alles doet de balans tussen winst en risico van vestibulaire suppressiva voor de behandeling van BPPD eerder overhellen in het nadeel dan in het voordeel van patiënten met BPPD. Gezien de mogelijke superioriteit van therapeutische manoeuvres op medicamenteuze therapie besluiten de auteurs terecht dat men in de praktijk artsen beter aanbeveelt om een therapeutisch manoeuvre uit te voeren dan een geneesmiddel voor te schrijven. Wegens de klinische heterogeniteit (in één studie gebruikte men het Epley en in één studie Semont) is uit deze studie niet duidelijk welk therapeutisch manoeuvre de voorkeur geniet. Bovendien kunnen we op basis van de resultaten niets zeggen over de klinische relevantie van het bekomen effect.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Ebpracticienet beveelt in de eerste plaats therapeutische manoeuvres aan voor de behandeling van benigne paroxismale duizeligheid van het posterieure semicirculaire kanaal (1). De meest gebruikte

zijn het Epley-manoeuvre en het Semont-manoeuvre. Bij een onvoldoende behandelingsrespons kan het herhalen van het manoeuvre zinvol zijn. Een gemotiveerde patiënt kan ook aangeleerd worden om thuis zelf Brandt-Darroff-oefeningen uit te voeren. Men kan de patiënt doorverwijzen naar de kinesitherapeut voor het aanleren van oefeningen en het uitvoeren van de therapeutische manoeuvres. Bij therapieresistente gevallen dient een NKO-arts te worden geraadpleegd. Vestibulaire suppressiva en anxiolytica doen meer kwaad dan goed.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse toont aan dat vestibulaire suppressiva geen positief effect hebben op de symptomen van benigne paroxismale positieduizeligheid. Met therapeutische manoeuvres is wel een meerwaarde ten opzichte van vestibulaire suppressiva aangetoond, maar de klinische relevantie van het resultaat is op basis van deze studie niet duidelijk. De systematische review is van goede methodologische kwaliteit maar gebaseerd op een beperkt aantal gerandomiseerde gecontroleerde studies met lage patiëntaantallen en een hoog risico van bias waardoor de zekerheid van het bewijs voor alle resultaten laag tot zeer laag is. Bovendien is er ook een belangrijke klinische heterogeniteit, wat de extrapoleerbaarheid van de resultaten bemoeilijkt.

Referenties

1. Benigne paroxismale positieduizeligheid (BPPD). Duodecim Medical Publications. Bijgewerkt door producent: 06/09/2017. Gescreend door Ebpracticenet: 2018
2. Epley JM. Positional vertigo related to semicircular canalithiasis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:154-61. DOI: 10.1016/S0194-59989570315-2
3. Poelman T. Therapeutische manoeuvres effectief voor benigne paroxismale positieduizeligheid? *Minerva* 2011;10(7):88-9.
4. Helminski JO, Zee DS, Janssen I, Hain TC. Effectiveness of particle repositioning maneuvers in the treatment of benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review. *Phys Ther* 2010;90:663-78. DOI: 10.2522/ptj.20090071
5. Saubry ML. Werkzaamheid van benzodiazepines of antihistaminica bij patiënten met acute vertigo van verschillende etiologie? *Minerva* 2023;22(3):50-3.
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. Dhooge I, Acke F. Betahistine voor vertigo? *Minerva Duiding* 15/12/2017.
8. Murdin L, Hussain K, Schilder AG. Betahistine for symptoms of vertigo. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD010696.pub2
9. Sharif S, Khoujah D, Greer A, et al. Vestibular suppressants for benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acad Emerg Med* 2023;30:541-51. DOI: 10.1111/acem.14608