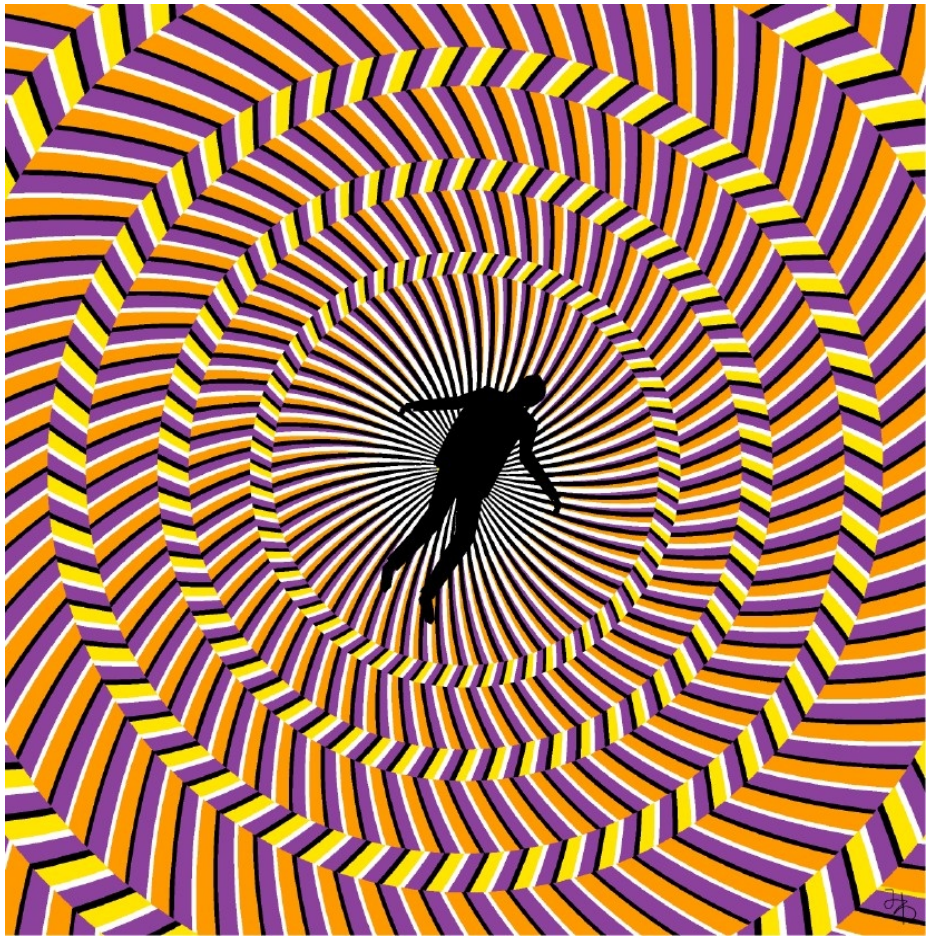
Dünnes Eis:
Evidenz in der Therapie von Schwindelsyndromen



Michael von Brevern

Park-Klinik Weissensee
Berlin

Schwindel: Epidemiologie

Die Lebenszeit-Prävalenz von moderatem bis starken Schwindel beträgt in der deutschen Bevölkerung (Erwachsene) 30%. Neuhauser et al, *Neurology* 2005

10% der bayrischen Bevölkerung zwischen 18 – 74 Jahren suchte 2008 wegen Schwindel einen Arzt auf. Rieger et al, *Gesundheitswesen* 2014

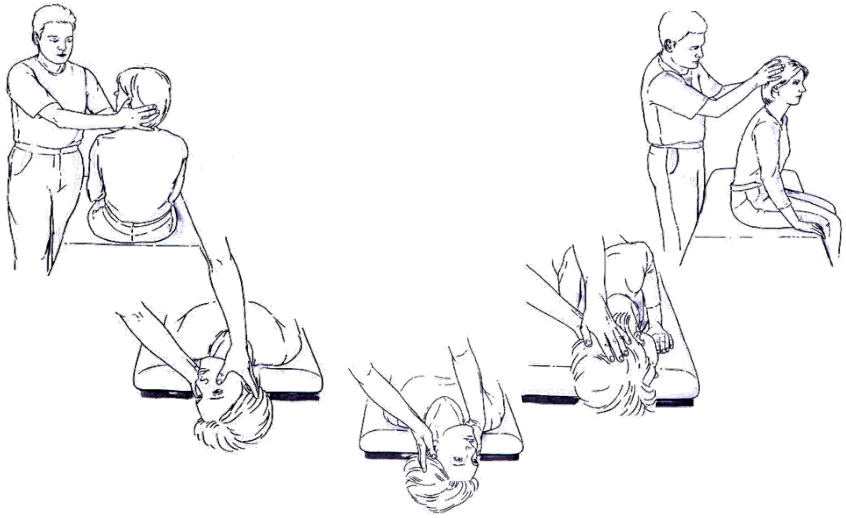
Schwindelsyndrome	Häufigkeit N	%
benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel	3 036	17,1
somatoformer phobischer Schwankschwindel	2 661	15,0
zentrale vestibuläre Syndrome	2 178	12,3
vestibuläre Migräne	2 017	11,4
Morbus Menière	1 795	10,1
Neuritis vestibularis	1 462	8,3
bilaterale Vestibulopathie	1 263	7,1
Vestibularisparoxysmie	655	3,7
psychogener Schwindel (andere)	515	2,9
Perilymphfistel	93	0,5
unklare Schwindelsyndrome	480	2,7
andere*[2]	1 563	8,8
Gesamtzahl	**17 718**	**100,00**

74%

Strupp et al., *D Ärzteblatt* 2013

Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel

Posteriorer Bogengang



Epley-Manöver

5 RCT: Überlegenheit vs. Placebo, OR 4.4

Hilton & Pinder, *Cochrane* 2014

Semont-Manöver

2 RCT: Überlegenheit vs. Placebo (80% vs. 20%)

Mandalà et al., *J Neurol* 2012

Chen et al., *Otol Neurotol* 2012

Epley versus Semont-Manöver

Metaanalyse (2 RCT): keine Differenz

Liu et al., *Laryngoscope* 2016

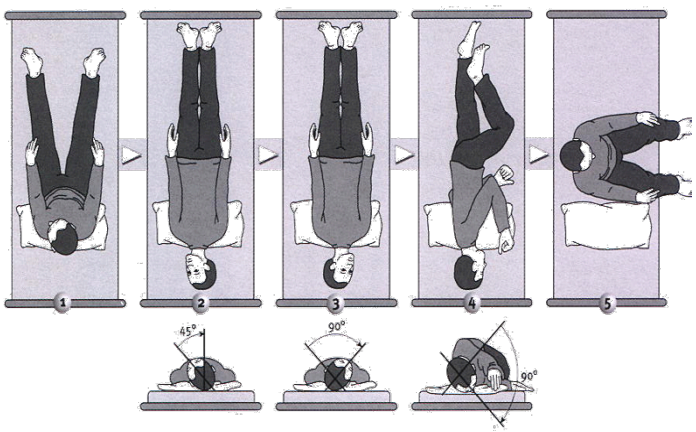
Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel

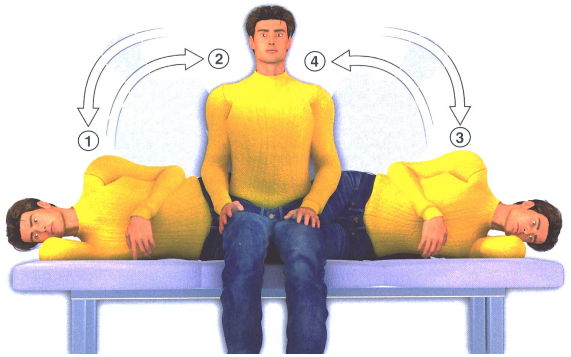
Posteriorer Bogengang

Manöver zur Selbstlagerung

modifiziertes Epley-Manöver

1 RCT: Überlegen vs. Brandt-Daroff-Übungen
(64% vs. 23% nach 1 Woche beschwerdefrei)
Radtke et al., *Neurology* 1999





Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel

Horizontaler Bogengang

Barbecue-Manöver

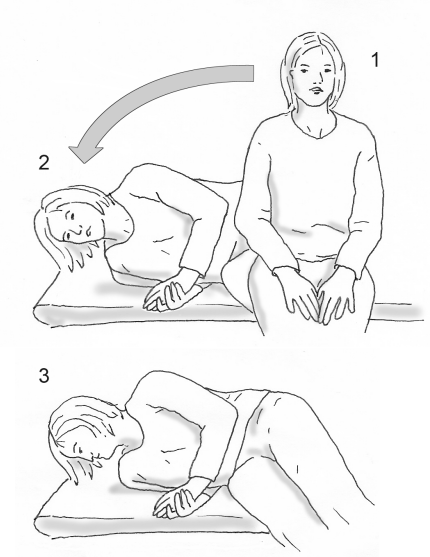
1 RCT: Überlegenheit vs. Placebo (51% vs 25% nach 1 h)

Kim et al., *Neurology* 2012

Forciertes Liegen

Beobachtungsstudie: 73% Remission am folgenden Tag

Nuti et al., Acta Otolaryngol 1998



Gufoni-Manöver

2 RCT: Überlegenheit vs. Placebo

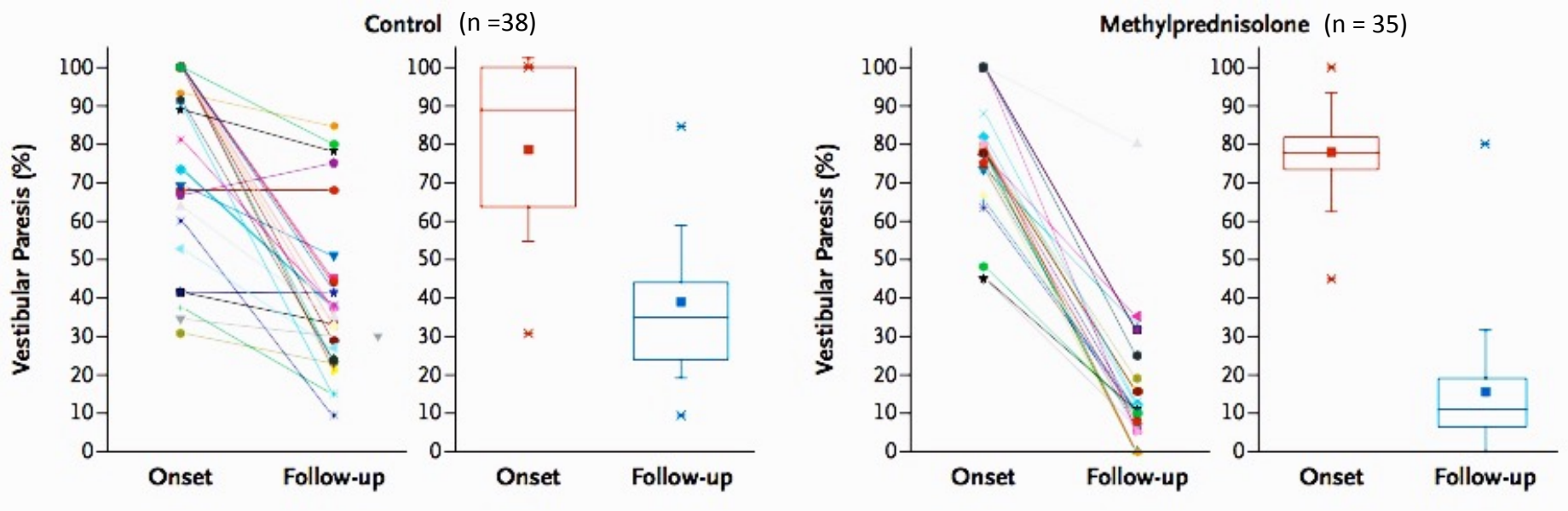
Kim et al., *Neurology* 2012 (48% vs 25% nach 1 h)

Mandalá et al., *Laryngoscope* 2013 (89% vs 9% nach 1 h)

Kein Hinweis für Überlegenheit eines Manövers

Neuritis vestibularis: Steroide

Endpunkt: kalorische Erregbarkeit nach 12 Monaten



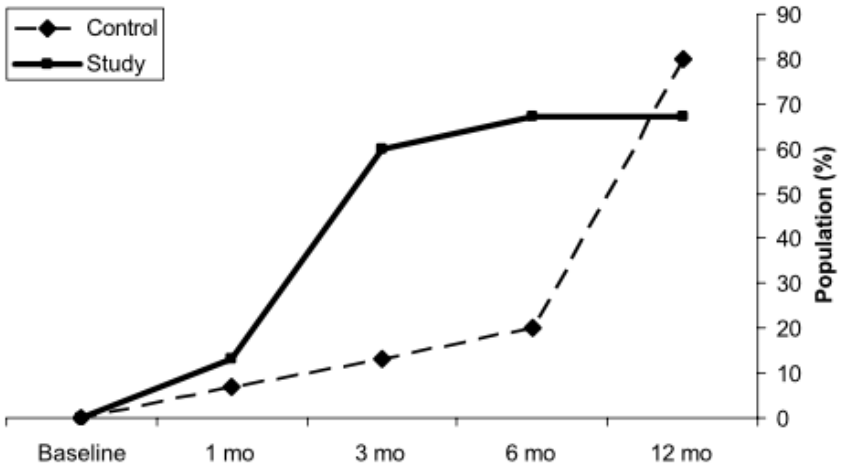
Strupp et al. *N Engl J Med* 2004

Keine Korrelation zwischen Kalorik und Symptomatik nach Neuritis vestibularis
Bergenius et al., *Acta Otolaryngol* 1999
Godemann et al., *Psychosom Med* 2004
Cousins et al., *PLOS One* 2014

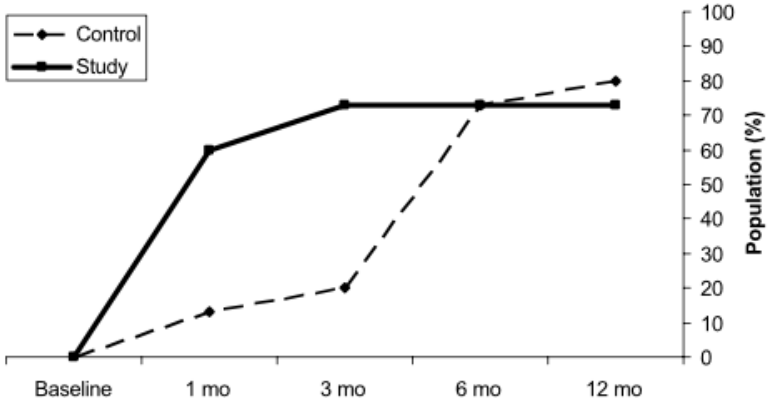
Keine Korrelation zwischen Video-KIT und Symptomatik nach Neuritis vestibularis
Patel et al., *Otol Neurotol* 2015

Neuritis vestibularis: Steroide

Klinische Remission



Normalisierung Kalorik



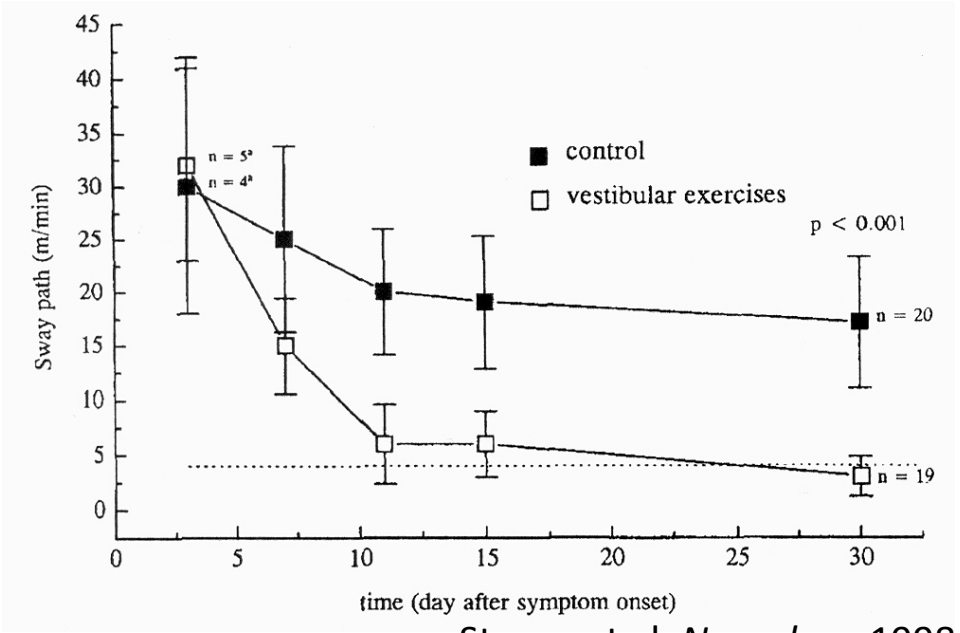
Shupak et al. *Otol Neurotol* 2008

Metaanalysen: (4 RCT, 3 Fall-Kontroll-Studien)

Goudakos et al., *Otol Neurotol* 2010
Fishman et al., *Cochrane* 2011
Wegner et al., *Otolaryngol Head Neck* Surg 2012

} Steroide haben keinen Einfluss auf Symptome

Neuritis vestibularis: Gleichgewichtstraining



Strupp et al. *Neurology* 1998

39 randomisierte Studien bei akuten und chronischen Patienten: mäßige bis starke Evidenz für Wirksamkeit.

Gepoolte Analyse (4 Studien, 565 Patienten):
Vestibuläre Rehabilitation vs. Kontrolle/keine Therapie
Intensität von Schwindel OR 2.7 (1.6-3.9)

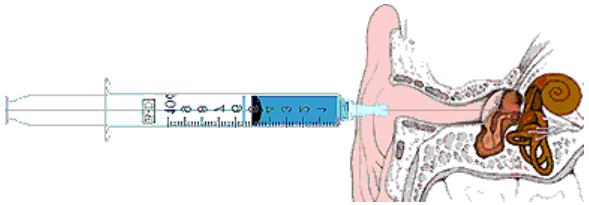
McDonnell & Hillier, *Cochrane* 2015

Morbus Menière

- Betahistin
- Diuretika
- Steroide
- Picrotoxin

- NaCl-Restriktion (<2g/d)
- 2.5 Liter Wasser/d

- endolymphatische Shunt-OP
- Neurektomie
- Gentamycin intratympanal
- Steroide intratympanal



- Meniett-Device

Meniett device ($3500)	Aquarium pump ($35)

Morbus Menière

Betahistin

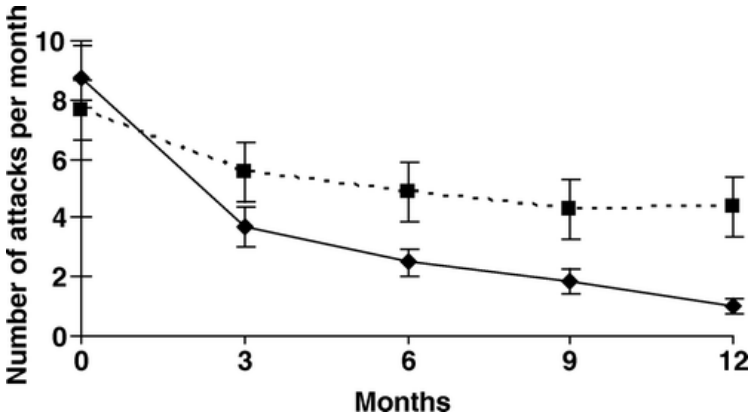
Prinzip: 1. H1-Agonist/ H3-Antagonist, Wirkung in Vestibulariskernen
2. Vasodilatator, Verbesserung der Mikrozirkulation im Innenohr

NW: peptisches Ulkus, Asthma

Metaanalyse:
unzureichende Evidenz für Wirksamkeit von Betahistin
auf Schwindel + auditive Symptome

James & Burton, Cochrane 2011

Hochdosistherapie wirksamer?



Betahistin 3x16mg versus 3x48mg

Strupp et al. Acta Otolaryngol 2008

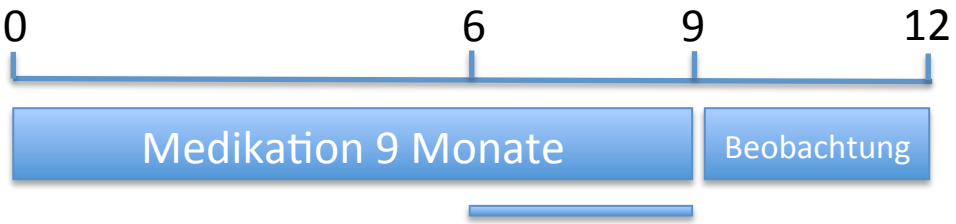
Morbus Menière

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)

Christine Adrion,[1,2] Carolin Simone Fischer,[1] Judith Wagner,[3] Robert Gürkov,[4] Ulrich Mansmann,[2] Michael Strupp[1,3] On behalf of the BEMED study group

M. Menière (n=221), mind. 2 Attacken/Monat

1. Betahistin 2 x 24 mg
2. Betahistin 3 x 48 mg
3. Placebo



Attackenfrequenz
= primärer Endpunkt

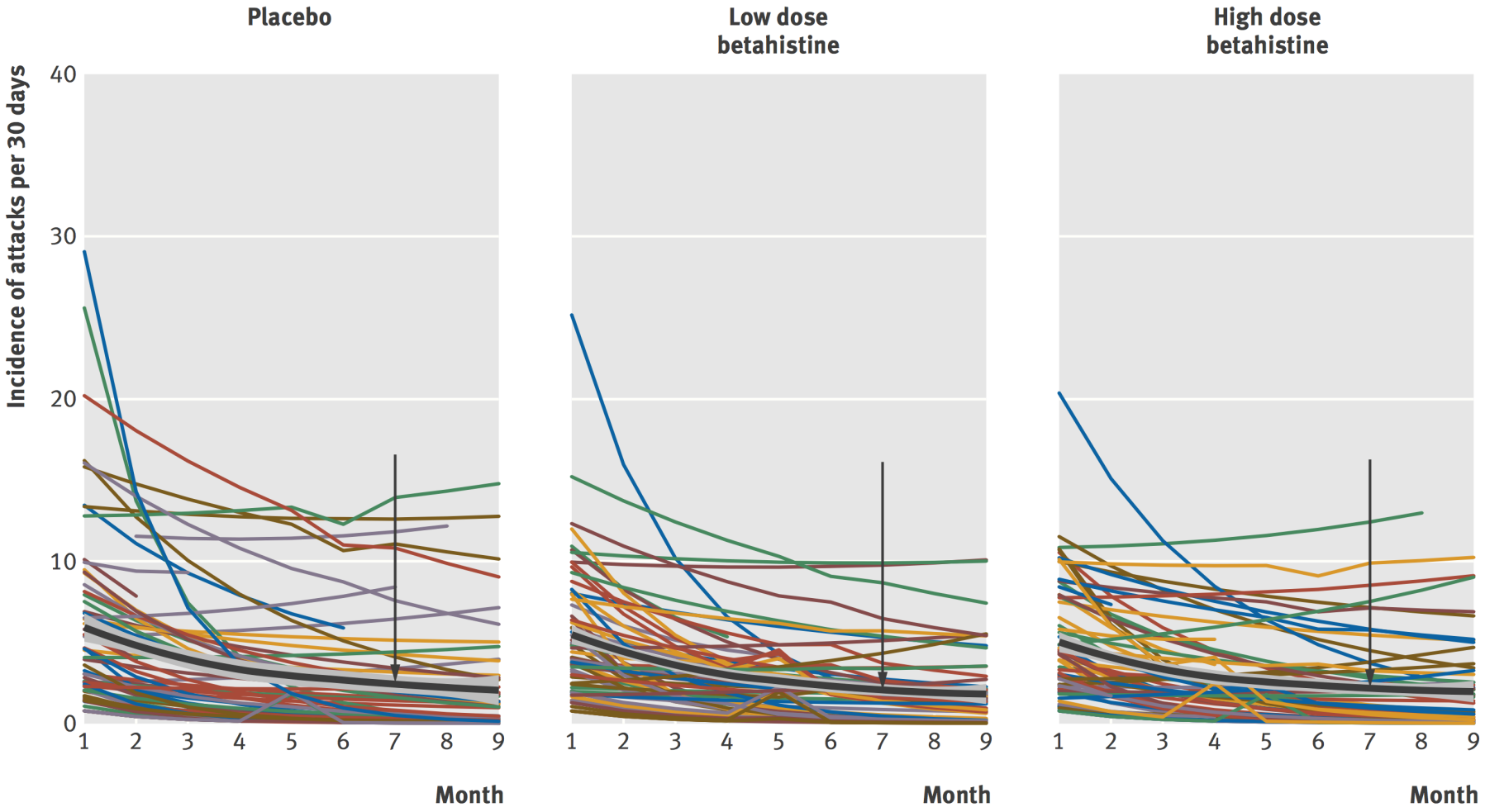
NW:

Rate in Verumgruppe nicht erhöht

Höhere Abbruchrate in Hochdosis-Gruppe

Adrion et al., *BMJ* 2016

Morbus Menière



Primärer Endpunkt
Alle sekundären Endpunkte } Keine Differenz zwischen den Gruppen

Adrion et al., *BMJ* 2016

Morbus Menière

Gentamicin intratympanal

Prinzip: selektive Ausschaltung der Typ I-Haarzellen des vestibulären Epithels

NW: Schmerzen, transienter Schwindel & Übelkeit, Hypakusis in ca. 20%

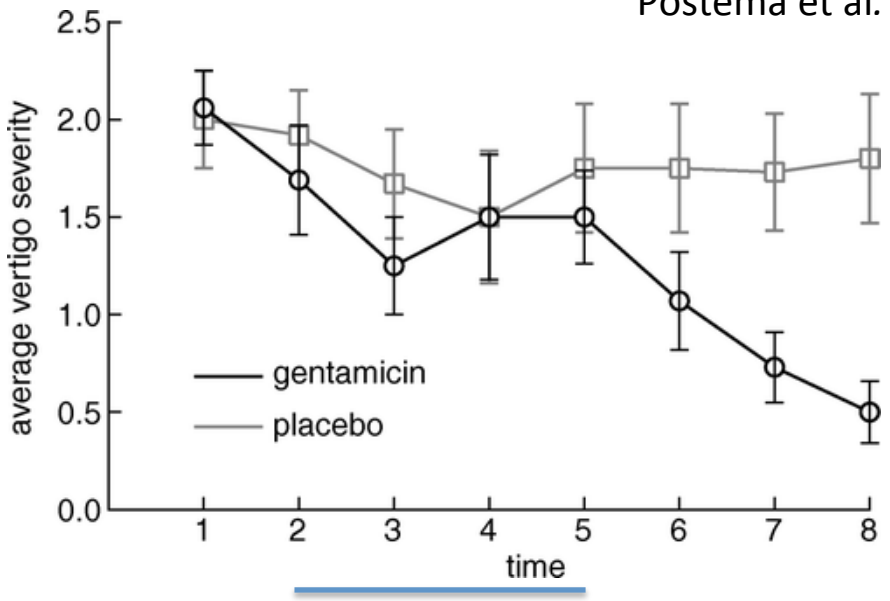
Metaanalyse: wirksam, aber Risiko der Hörminderung (2 RCT, doppelblind, n=50)

Pullens & van Benthem, *Cochrane* 2011

- placebo-kontrollierte doppelblinde Studie (n=28)

  0,4ml (30mg/ml) Gentamycin, 1x /Wo über 4 Wo, Follow-up 1Jahr

  Postema et al. *Acta Otolaryngol* 2008



4 Injektionen

Morbus Menière

Steroide intratympanal

Prinzip: ?

NW: Schmerzen

Steroide vs Placebo (RCT):

- Garduno-Anaya et al, *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005, (n=22),
  Follow-up 2 Jahre, doppelblind
  Anfallsfreiheit 82% vs 57%; Subjektive Besserung 90% vs. 57%
  Keine relevanten Nebenwirkungen

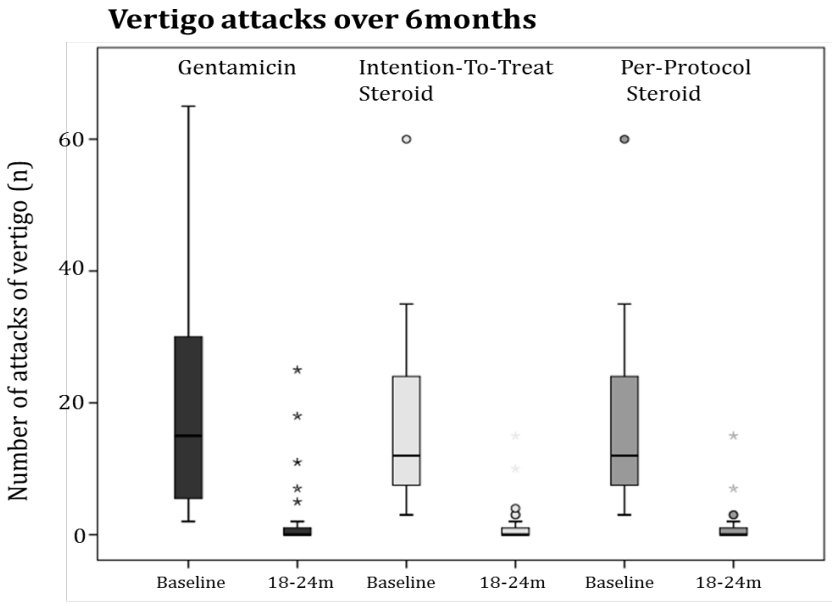
Steroide vs Gentamicin (randomisierte Studien):

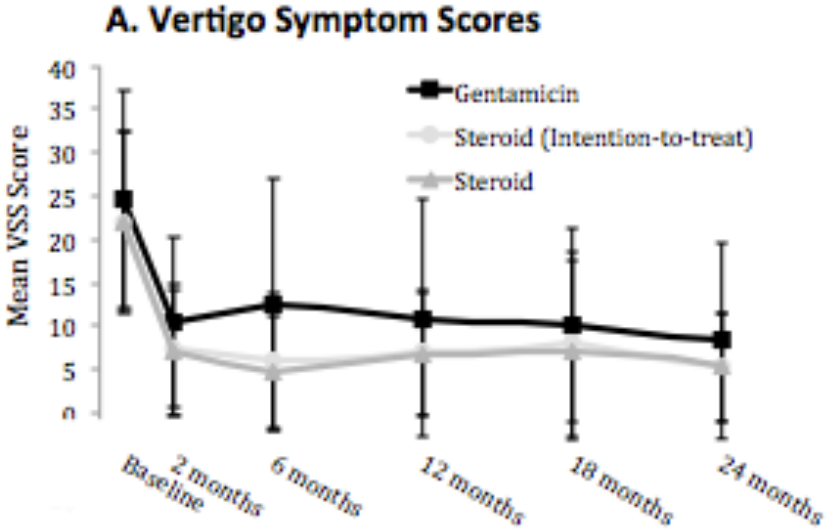
- Casani et al., *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012 (n=60),
  Follow-up 2 Jahre, keine Verblindung
  Anfallsfreiheit 43% vs 81%

- Patel et al., *Lancet* in press (n=60),
  Follow-up 2 Jahre, doppelblind

Morbus Menière

Steroide intratympanal





<u>Anfallsfreiheit:</u>

Gentamicin 87%

Steroide 90%

<u>Nebenwirkungen:</u>

Schmerzen (kein Unterschied)

Schwindel & Erbrechen (27% Gentamicin; 3% Steroide)

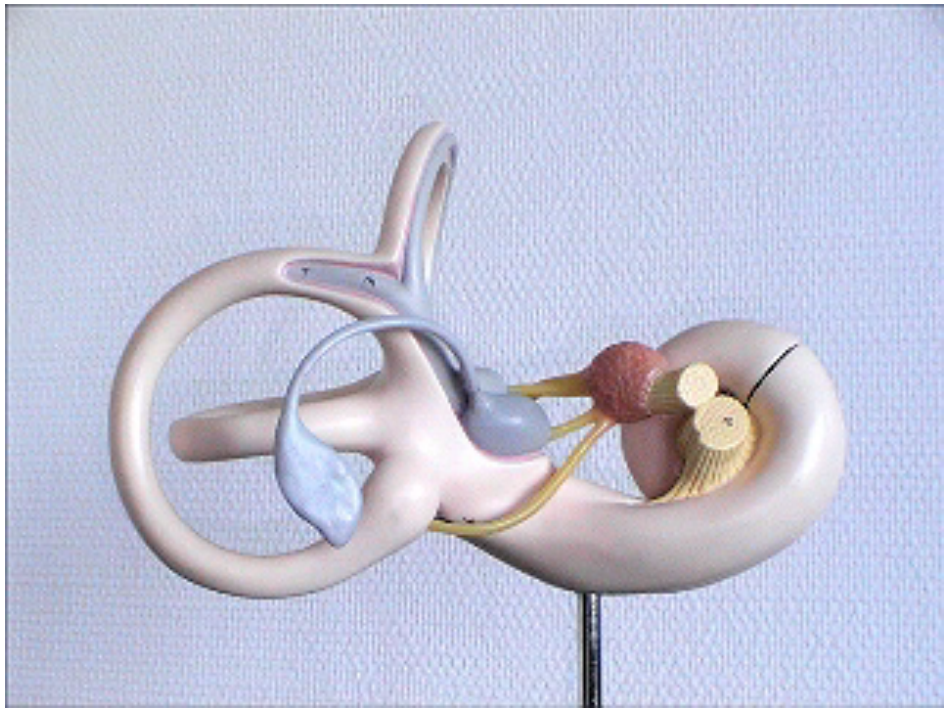
Patel et al., *Lancet* in press

Morbus Menière

Saccotomie

Prinzip: Verbesserung der Resorbtion von Endolymphe

NW: OP-Risiko



Metaanalyse (2 RCT, 59 Pat.)

Kein Effekt

Pullens et al., *Cochrane* 2013

Vestibuläre Migräne

Therapie der Attacke

1 RCT: Zolmitriptan vs. Placebo (n=19), Power nicht ausreichend

Neuhauser et al., *Neurology* 2003

Medikamentöse Prophylaxe

Cochrane Review:

von 11 Studien ist keine geeignet, eine Wirksamkeit nachzuweisen

Maldonaldo Fernández et al., *Cochrane* 2015

- Flunarizin + Attackenmedikation (Betahistin & Paracetamol)

versus

- keine Prophylaxe + Attackenmedikation (Betahistin & Paracetamol)

n=48, 12 Wochen, Keine Verblindung

Reduktion von Attackenfrequenz und –intensität in Flunarizin-Gruppe

Lepcha et al., *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014

Somatoformer Schwindel

Mindestens 30% aller Patienten mit Schwindel haben einen primären somatoformen Schwindel

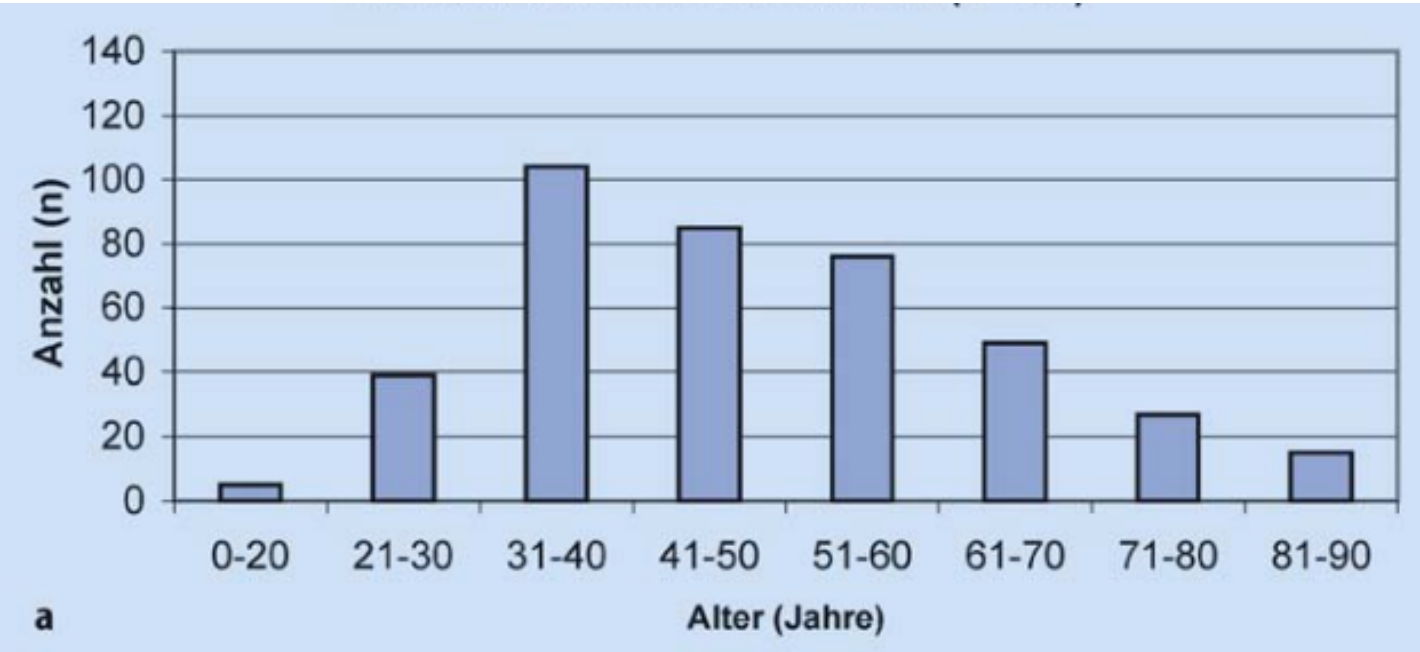
Kroenke et al., South Med J 2000

Etwa 80 % der Patienten empfinden eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität

Lahmann et al., JNNP 2015

63% haben nach 3 Jahren weiterhin somatoformen Schwindel

Lahmann et al., J Nerv Ment Dis 2013



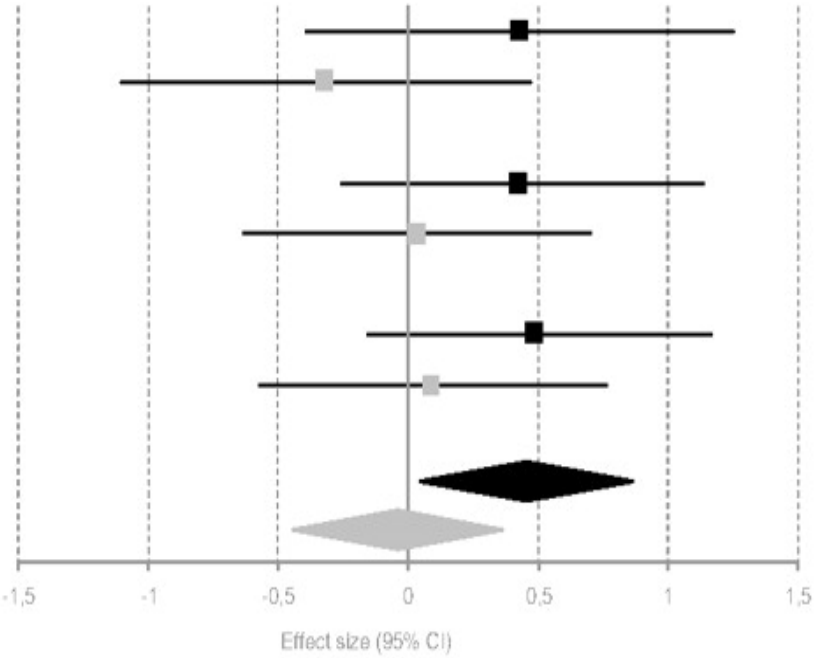
Somatoformer Schwindel

Psychotherapie

3 (R)CT‘s: Verhaltenstherapie (& Gleichgewichtstraining), Dauer ca. 8 Wochen versus keine Therapie bzw. Gleichgewichtsstraining (n=79)

A

Source	Group	Sample size (n)	Effect size (95% CI)	Total Z (p)
Johansson *et al.*, 2001[a]	Treatment	9	0.43 (-0.39; 1.25)	
	Control	10	-0.32 (-1.10; 0.47)	
Andersson *et al.*, 2006[a]	Treatment	14	0.44 (-0.26; 1.13)	
	Control	15	0.03 (-0.63; 0.70)	
Holmberg *et al.*, 2006[a]	Treatment	16	0.51 (-0.15; 1.17)	
	Control	15	0.10 (-0.57; 0.76)	
Total	**Treatment**	**39**	**0.46 (0.05; 0.88)**	**2.20 (.03)**
	Control	**40**	**-0.04 (-0.44; 0.37)**	**-0.17 (.86)**



[a] Dizziness was measured by the Dizziness Handicap Inventory (DHI).

Schmid et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011

Somatoformer Schwindel

SSRI / SNRI

5 nicht-kontrollierte Studien mit SSRI (n=190)
mit und ohne komorbide vestibuläre / psychiatrische Störung
Alle SSRI wurde verwendet
Drop out Rate ca. 20%

2 nicht-kontrollierte Studien mit SNRI (Venlafaxin, Milnacipran)

Reduktion von Schwindel und Gleichgewichtsstörung
um > 50% bei 60-70% (intention to treat)
Therapiedauer mind. 8-12 Woche bei >80% Patienten

Effekt unabhängig von begleitender Angsterkrankung oder Depression

RCT fehlen

Staab, *Continuum* 2012

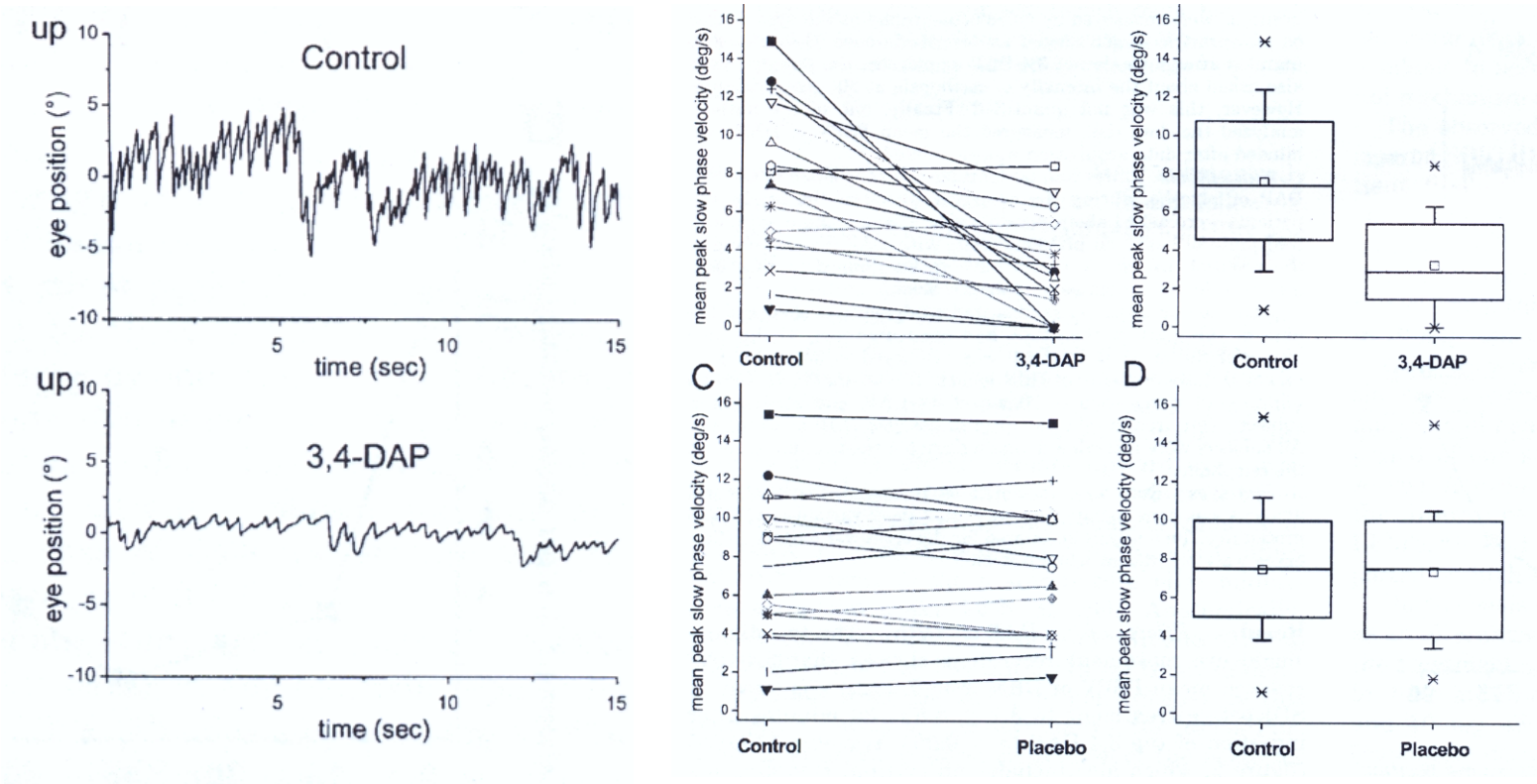
Downbeat-Nystagmus-Syndrom

4-Aminopyridin / 3,4-Diaminopyridin

Prinzip: Verbessert Exzitabilität von Purkinje-Zellen

NW: Parästhesien, Übelkeit

RCT: 20 mg 3,4-Diaminopyridin vs Placebo, n=17



Strupp et al., *Neurology* 2003

Downbeat-Nystagmus-Syndrom

RCT: 4-Aminopyridin (4 x 5 mg oder 4 x 10 mg) vs Placebo, n=27

Nystagmus-Intensität

5 mg	4-AP besser als Placebo
10 mg	4-AP: Wirkung wie Placebo

Visus

5 mg	Verbesserung
10 mg	Verbesserung
Placebo	Verbesserung

Posturographie

5 mg	Verschlechterung
10 mg	Verschlechterung
Placebo	+/-

Patientenzufriedenheit

Kein Unterschied zwischen 4-AP und Placebo

Nebenwirkungen

Kein Unterschied zwischen 4-AP und Placebo

Claasen et al., *JNNP* 2013

	Evidenzbasierte Therapie patientenrelevante Endpunkte	**Evidenzbasierte Studien** Surrogatparameter	**Empfehlungen DGN-Leitlinien**
BPLS	Lagerungsmanöver		Lagerungsmanöver
Neuritis vestibularis	Gleichgewichtstraining	Steroide	Gleichgewichtstraining Steroide
M. Menière	intratympanal Steroide / Gentamicin		Betahistin intratympanal Genta
Vestibuläre Migräne			
Somatoformer Schwindel			Psychoedukation Exposition Verhaltenstherapie
Downbeat-Nystagmus		3,4-Diaminopyridin 4-Aminopyridin	3,4-Diaminopyridin 4-Aminopyridin

Fazit

- Die Therapie von Schwindelerkrankungen ist nur Diagnose-spezifisch sinnvoll

- Für einige häufige Schwindelerkrankungen gibt es bisher keine evidenzbasierte Therapie (somatoformer Schwindel, vestibuläre Migräne) , für andere Studien auf der Basis von Surrogatparametern (Neuritis vestibularis, Downbeat-Nystagmus)

- Unabhängige Studien zu Medikamenten ohne Patentschutz sind notwendig