

I / Inleiding

X

- Sinds Prosper Menière in 1861 als eerste het naar hem vernoemde ziektebeeld beschreef, is deze aandoening het onderwerp geweest van veel discussie en controverse.
- Het bestuderen van het effect van een bepaalde behandeling op de klachten en verschijnselen van de ziekte van Menière wordt belemmerd doordat de ziekte moeilijk te definiëren is, alsmede door het grillige karakter van de aandoening met spontane remissies en exacerbaties.

II / Literatuur met betahistine therapie

- Klinisch geneesmiddelenonderzoek bij de ziekte van Menière moet aan bepaalde vereisten voldoen om vast te kunnen stellen of een bepaald medicament werkzaam is. Deze vereisten behelzen dat de studie vergelijkend en intern en extern valide moet zijn.

Interne validiteit kan verkregen worden door randomizatie en door het dubbel-blind uitvoeren van een studie. Deze voorwaarden impliceren dat het onderzoek prospectief is opgezet.

Externe validiteit betekent dat de resultaten gegeneraliseerd mogen worden. Hiervoor zijn een strikte definitie van de ziekte, duidelijk omschreven in- en uitsluitcriteria en een studieduur van tenminste vier maanden noodzakelijk.

- In de periode van 1965 tot 1991 werden in de literatuur 56 publicaties over de behandeling van audio-vestibulaire ziektebeelden met betahistine gevonden. Van deze studies waren er 22 uitgevoerd bij patiënten met de ziekte van Menière, 24 bij groepen samengesteld uit patiënten met de ziekte van Menière, het syndroom van Menière en andere audio-vestibulaire ziektebeelden, en 10 bij audio-vestibulaire ziektebeelden anders dan de ziekte van Menière. Slechts vier van de 22 studies bij de ziekte van Menière, één van de 24 studies bij samengestelde patiënten groepen en vier van de tien studies bij andere audio-vestibulaire ziektebeelden voldeden aan de bovengenoemde eerste vereisten. Bij de meeste van deze negen studies werd echter onvoldoende informatie verstrekt om te kunnen beoordelen of de resultaten als bewijzend konden worden beschouwd.

III / Betahistine SR

- De structuurformule van betahistine dihydrochloride lijkt op die van histamine. Betahistine heeft echter het voordeel boven histamine dat het na orale toediening werkzaam is. Beide middelen zijn gebruikt in de behandeling van de ziekte van Menière. Het farmacologisch effect van betahistine zou kunnen worden toegeschreven aan de H3 antagonistische werking van de stof.
- Een van de voordelen van een middel met vertraagde afgifte is dat een constante concentratie van de stof gedurende een langere tijdsperiode in het bloed verkregen kan worden. Daarom zou men kunnen veronderstellen dat een vertraagde afgifte vorm van betahistine (betahistine SR) bij de ziekte van Menière tot een beter behandelingsresultaat zou kunnen leiden dan de conventionele vorm. Om deze reden werd besloten het effect van betahistine SR op de klachten en verschijnselen van de ziekte van Menière te onderzoeken.

IV / Betahistine SR trial - methoden

- Het effect van betahistine SR (3 dd 24 mg) bij patiënten met de ziekte van Menière werd onderzocht in een placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd, dubbel-blind, cross-over onderzoek met een duur van 33 weken.
- De eerste week werd gebruikt als zogenaamde 'wash-out' periode. Daarna kreeg de ene helft van de patiënten gedurende 16 weken betahistine SR, waarna werd overgegaan op 16 weken placebo (BP groep). Bij de andere helft van de patiënten werden deze middelen in de omgekeerde volgorde gegeven (PB groep). Gedurende het onderzoek bezochten de patiënten iedere vier weken de polikliniek.
- Het effect op de subjectieve klachten werd onderzocht door middel van een wekelijks door de patiënt in te vullen vragenlijst. De ernst van de symptomen moest worden gescoord op een vier-keuze schaal. De parameters die op deze wijze bestudeerd werden waren 'gehoorverlies', 'verandering van gehoor', 'oorsuizen', 'drukgevoel op het oor' en 'evenwichtsstoornissen'. Objectief werd het effect bestudeerd door middel van toon- en spraakaudiometrie, welke iedere vier weken plaats vonden. Tinnitus en evenwichtsonderzoek werden aan het begin, halverwege en op het eind van het onderzoek verricht.
- De subjectieve resultaten werden geëvalueerd door de maandelijkse scores tijdens gebruik van betahistine SR en placebo met elkaar te vergelijken voor alle bovengenoemde parameters. Zowel de waarden van de laatste maand van iedere

behandelingsperiode, als de gemiddelde score van iedere behandelingsperiode van 16 weken werden geanalyseerd.

De objectieve resultaten werden onderzocht door de audiometrische uitkomsten van de laatste maand van iedere behandelingsperiode te vergelijken, alsmede de gemiddelden van de totale behandelingsperioden. De resultaten van de tinnitus metingen en het evenwichtsonderzoek, welke halverwege en aan het eind van de trial waren verricht, werden met elkaar vergeleken.

- De analyse van de studie was gebaseerd op het 'intention-to-treat' principe. Statistische analyse van het (totale) behandelingseffect werd verricht nadat een 'carry-over' effect en een periode effect waren uitgesloten.

V / Betahistine SR trial - patiënten

- Patiënten werden in het onderzoek opgenomen op basis van strikte in- en uitsluitcriteria. Alleen patiënten met het volledige beeld van de ziekte van Menière volgens de Utrechtse definitie: 1. een cochleair gehoorverlies, met 2. (een voorgeschiedenis van) oorsuizen, en 3. (een voorgeschiedenis van) aanvallen van draaiduizeligheid, terwijl 4. andere oorzaken voor de symptomen zijn uitgesloten, werden geaccepteerd. Insluiting was beperkt tot patiënten die gedurende de voorafgaande maand een verergering van hun symptomen hadden doorgeemaakt.
- In totaal werden 108 patiënten met de waarschijnlijkheidsdiagnose ziekte van Menière onderzocht volgens een standaard protocol. Van hen werden 40 patiënten toegelaten tot het onderzoek. Vijf van hen moesten later als uitvallers worden beschouwd. Dientengevolge konden 35 patiënten (27 patiënten met een eenzijdige en 8 met een tweezijdige ziekte van Menière) geëvalueerd worden.
- De algemene patiënt karakteristieken, alsmede alle te bestuderen parameters werden bij de start van het onderzoek vergeleken. Er werd geen verschil tussen de BP en de PB groep gevonden. Deze vergelijking werd uitgevoerd om na te gaan of de randomisatie inderdaad tot gelijkwaardige groepen had geleid.

VI / Betahistine SR trial - subjectieve resultaten

- Er was geen verschil aantoonbaar tussen de subjectieve placebo en betahistine SR scores. Dit gold voor alle onderzochte parameters ('gehoorverlies', 'verandering van gehoor', 'oorsuizen', 'drukgevoel op het oor' en 'evenwichtsstoornis'). De score 'evenwichtsstoornis' daalde lineair in de eerste behandelingsperiode

van vier maanden, dat wil zeggen dat de evenwichtssymptomen afnamen. Hierin was geen verschil tussen de BP en de PB groep. Gedurende de tweede behandelingsperiode bleven de evenwichtscores voor beide groepen onveranderd.

- Aan het eind van het onderzoek werd de patiënten gevraagd welke behandelingsperiode ze prefereerden. Acht patiënten gaven de voorkeur aan de eerste periode, terwijl 18 patiënten de tweede verkozen. Negen patiënten hadden geen voorkeur. Nadat de code verbroken was kon worden bekeken welk middel in de periode van voorkeur was toegediend. Van de 26 patiënten met een voorkeur bleken er 13 voor betahistine SR en 13 voor placebo gekozen te hebben. Eenentachtig procent van de patiënten vond dat hun algehele toestand was verbeterd in vergelijking met de situatie voor het onderzoek.
- De frequentie van voorkomen en de aard van de bijwerkingen tijdens betahistine SR en placebo gebruik waren vrijwel gelijk.

VII | Betahistine SR trial - objectieve resultaten

- Objectief werd noch van betahistine SR noch van placebo een effect gevonden ten aanzien van het gehoorverlies zoals gemeten middels toon- en spraakaudiometrie.
- Evenmin werd een effect op de luidheid van de tinnitus aangetoond. Wel werd een tendens tot een behandelingseffect van betahistine SR op de minimale maskeerbaarheidsdrempel van het oorsuizen gevonden. Gezien het beperkte aantal bruikbare metingen moet dit resultaat echter met terughoudendheid gezien worden.
- Er werd geen effect van betahistine SR of placebo gemeten op de prikkelbaarheid en de nystagmusvoorkeur, zoals gemeten bij calorisch onderzoek en met de pendelstoel.
De subjectieve verbetering van de evenwichtsklachten zoals die in de eerste behandelingsperiode werd gezien, kon niet objectief middels calorisch en pendelstoelonderzoek bevestigd worden.

VIII | AAO-HNS criteria

- In 1972 presenteerde de American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology (AAOO) richtlijnen om behandelingsresultaten bij de ziekte van Menière te rapporteren. De American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery

(AAO-HNS) reviseerde deze criteria in 1985. De introductie van deze richtlijnen vormde een eerste stap tot de standaardisatie van de evaluatie van studies naar de behandeling van de ziekte van Menière.

- In hun huidige vorm zijn de 1985 AAO-HNS richtlijnen echter niet geschikt om placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch geneesmiddelenonderzoek te rapporteren. Dit geldt zowel voor parallelle als voor cross-over studies. In de literatuur werd geen enkel onderzoek gevonden waarin volgens deze richtlijnen was gerapporteerd.
- De noodzakelijke aanpassingen betreffen advies over welk oor bij dubbelzijdig aangedane patiënten bestudeerd moet worden, alsmede een verandering van de vastgestelde te vergelijken pre- en post behandelingsperioden.

IX | De ideale trial

- Het 'ideale' klinisch geneesmiddelenonderzoek bij de ziekte van Menière moet worden opgezet als een (placebo-) gecontroleerde, gerandomiseerde, dubbelblinde cross-over studie.
- Er dienen stricte in- en uitsluitingscriteria te worden vastgesteld. Tevens dient duidelijk omschreven te worden wat onder de ziekte van Menière wordt verstaan.
- De duur van de trial moet tenminste vier maanden zijn. Dit geldt voor beide te onderzoeken middelen.
- Indien zowel patiënten met een eenzijdige als een tweezijdige ziekte van Menière aan de trial deelnemen en tesamen worden geanalyseerd, dan dienen van de tweezijdig aangedane patiënten de resultaten van het 'meest actieve' oor te worden geëvalueerd. De keuze welk oor als 'meest actief' wordt beschouwd dient voor aanvang van het onderzoek gemaakt te zijn.
- De patiënt karakteristieken van de twee behandelingsgroepen moeten aan het begin van onderzoek vergeleken worden.
- De behandeling van de ziekte van Menière moet niet alleen gericht zijn op de aanvallen van draaiduizeligheid. Ook de andere symptomen verdienen aandacht en studie.

- Draaiduizeligheid, gehoorverlies, tinnitus en drukgevoel kunnen bestudeerd worden door de patiënt te vragen zijn klachten te scoren op een wekelijkse vragenlijst. De vertigo score dient zowel aantal, ernst en duur van de aanvallen te omvatten.
- Het gehoor wordt objectief middels toon- en spraakaudiometrie getest. Tinnitus wordt bestudeerd door ipsilaterale tinnitus metingen. Men dient hierbij rekening te houden met de mogelijkheid van overheoren.
- Er is geen consensus over welk evenwichtsonderzoek het meest geschikt is om het effect van een geneesmiddel bij de ziekte van Menière te bestuderen.
- Analyse volgens het 'intention-to-treat' principe heeft de voorkeur.
- Er moet naar de aanwezigheid van een carry-over effect en een periode effect gezocht worden, voordat het (totale) behandelingseffect bestudeerd kan worden.
- Er dient voor gezorgd te worden dat de patiënten na het beëindigen van het onderzoek kunnen worden doorbehandeld met hun middel van keuze zonder dat daarvoor de code verbroken hoeft te worden.

Eindconclusies

De ziekte van Menière is een invaliderend ziektebeeld. De sleutel tot de behandeling ervan ligt in een beter begrip van de etiologie en pathogenese.

Slechts een studie die voldoet aan de basale vereisten -vergelijkend, intern en extern valide- kan een betrouwbaar antwoord kan geven op de vraag of een bepaalde behandeling als effectief kan worden beschouwd. Zowel de subjectieve als de objectieve resultaten van onze studie onderstrepen de noodzaak tot placebo-gecontroleerde studies.

De meerderheid van de studies in de literatuur rapporteren een verbetering van 60-80%, onafhankelijk van de toegepaste therapie. Zolang er nog geen effectievere behandeling voorhanden is moet men de minst schadelijke therapie kiezen.

Deelname aan een onderzoek lijkt op dit moment de best beschikbare therapie voor de ziekte van Menière.