

Wenn klare Evidenz nicht klar eingeordnet wird

Cochrane-Review zu Betahistin bei Morbus Menière in der Kritik

Betahistin soll helfen, den Schwindelanfällen bei Morbus Menière vorzubeugen. Schon 2016 lieferte die BEMED-Studie klare Evidenz dafür, dass Betahistin Schwindelattacken nicht besser reduziert als Placebo. Trotzdem bewertet ein Cochrane-Review die Datenlage dazu als nicht eindeutig. Ein kürzlich veröffentlichter Kommentar zieht das Review in Kritik.

Obwohl Betahistin schon seit den 1960er-Jahren auf dem Markt ist (und in den USA nach kürzester Zeit wieder vom Markt genommen wurde), konnte dessen Wirksamkeit gegen Menière-Symptome nie belegt werden. Nichtsdestotrotz wurde das Medikament aggressiv propagiert und in der S1-Leitlinie „Schwindel-Therapie“ aus dem Jahr 2008 als Standardtherapie bei Morbus Menière empfohlen [1].

2016 wurde dann die placebokontrollierte Referenzstudie BEMED publiziert [2] – ein Meilenstein auf diesem Fachgebiet. In der Studie ließ sich bei 221 randomisierten Patientinnen und Patienten mit Morbus Menière keinerlei therapeutischer Effekt von Betahistin feststellen – weder für die off-label angewandte Hochdosis (48 mg 3 × tgl.) noch für die Normaldosis (24 mg 2 × tgl.). Auf Basis unter anderem der BEMED-Ergebnisse wurde in der nachfol-

genden S2k-Leitlinie „Vestibuläre Funktionsstörungen“ aus dem Jahr 2021 keine Empfehlung mehr für Betahistin ausgesprochen [3].

Cochrane-Review sieht die Evidenzlage als unklar

Erst 2023, sieben Jahre nach der BEMED-Studie, ist das aktualisierte Cochrane Review von Webster et al. erschienen [4]. Für die Analyse wurden mehrere Studiendatenbanken, darunter das Cochrane HNO-Register, das Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und das Studienregister ClinicalTrials.gov bis zum Stichtag (14. September 2022) nach relevanten veröffentlichten und unveröffentlichten Studien zu den genannten Wirkstoffen durchsucht.

Inkludiert wurden randomisierte und quasi-randomisierte klinische Studien, in denen das Prüfmedikament bei Erwachsenen mit gesicherter oder wahrscheinlicher Menière-Erkrankung entweder mit Placebo oder keiner Behandlung verglichen wurde, und die einen Nachbeobachtungszeitraum von mindestens drei Monaten umfassten. Die primären Studienendpunkte waren Besserung des Schwindels (gebessert oder nicht gebessert), Veränderung des Schwindels (bewertet als Punktwert auf einer numerischen Skala) und das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

Das Studienteam identifizierte sieben randomisierte klinische Studien (RCT) zu Betahistin (n = 548). Aufgrund der Heterogenität im Studiendesign konn-



© Patcharin / stock.adobe.com

Ob die Einnahme von Betahistin Schwindelattacken vorbeugt, wird zunehmend bezweifelt.

ten jedoch keine Metaanalysen zu den primären Endpunkten durchgeführt werden – aus den numerischen Ergebnissen ließen sich daher keine aussagekräftigen Schlussfolgerungen zur Betahistintherapie ziehen, berichtet die Autorengruppe. Zwar lagen zu jedem primären Endpunkt einige Daten vor, doch sei die Evidenz durchweg von geringer oder sehr geringer Qualität. Aus Sicht der Studiengruppe könne daher nicht sicher festgestellt werden, ob systemische pharmakologische Interventionen gegen die Schwindelattacken wirksam sind.

Die Forschungsgruppe wandte auf die inkludierten Studien ein „Trustworthiness Tool“ an – eine Art Algorithmus, der, basierend auf grundlegenden Charakteristika einer Studie, einschätzt, wie „vertrauenswürdig“ diese Studie ist. Die Qualität der Studien wurde mit dem Risk of Bias Tool 2 bewertet, die „Sicherheit“ der Evidenz mit der GRADE-Methode. Beide Verfahren werden standardmäßig in Cochrane Reviews eingesetzt, um Studiendaten hinsichtlich ihrer Aussagekraft einzuordnen.

Um eine Metaanalyse durchführen zu können, transformierte die Autorengruppe die Primärdaten der einzelnen Studien, indem sie die Daten auf nur zwei Zeitpunkte reduzierte: Anfang und Ende der Studie. Aber auch nach dieser artefiziellen Transformation waren die einzelnen Studien immer noch zu heterogen, sodass keine Metaanalyse möglich war und Aussagen zu den Endpunkten jeweils nur anhand Daten einer einzelnen Studie gemacht werden konnten. Die statistische Analyse der transformierten Daten ergab eine hohe Varianz und damit auch eine Unsicherheit der Ergebnisse auf Review-Ebene.

Ungeeignetes Format und fragwürdige Studienselektion

Ein Abgleich der in dem Review herangezogenen Primärstudien lässt mehrere Unstimmigkeiten erkennen [5]. Dass die Studienlage zu Betahistin sehr heterogen ist, ist altbekannt. Schon frühere Reviews konnten daher keine Metaanalyse durchführen. Statt einer Metaanalyse hätte daher vielmehr ein narratives systematisches Review erfolgen müssen.

Ferner ist die Studienauswahl zu kritisieren: Obwohl das „Trustworthiness Tool“ von den sieben analysierten Studien nur die BEMED-Studie als vertrauenswürdig eingestuft hat, wurden auch die übrigen sechs Publikationen in die Analyse inkludiert; eine Begründung dafür fehlt. Hinzu kommt, dass in einer der eingeschlossenen Studien nicht Betahistin mit Placebo verglichen wurde, sondern eine kombinierte Strategie aus Betahistin plus intratympanalem Steroid mit Placebo plus intratympanalem Steroid, noch dazu waren die Steroidgaben ungleich auf die beiden Studienarme verteilt und die Steroiddosis war nicht bekannt.

In einer anderen Studie wurde kein Placebo als Vergleichsmedikation verwendet. Und in noch einer anderen wurden Patienten untersucht, bei denen die Diagnose eines M. Menière nur „möglicherweise“ vorlag, aber nicht gesichert oder zumindest wahrscheinlich war. Unabhängig von den nicht stringent eingehaltenen Einschlusskriterien umfasste eine weitere Studie gerade einmal zehn Patienten, also fünf pro Vergleichsgruppe, und eine der Studien ist gar nicht publiziert, sondern die Daten wurden von der Firma Abbott zur Verfügung gestellt.

Verwässerung der Evidenz

Das von der Autorengruppe selbst gewählte Risk of Bias Tool 2 zur Bewertung der Studienqualität wurde schlicht nicht angewendet. Stattdessen wurde dem Anschein nach das veraltete Risk of Bias Tool 1 eingesetzt, das zur Qualitätsbewertung völlig unterschiedliche Maßstäbe ansetzt. Die GRADE-Methode zur Bewertung der Sicherheit der Evidenz wurde ebenfalls nicht richtig angewendet: Unter anderem wurden alle Studien abgewertet, weil sie weniger als 400 Patienten umfasst haben, obwohl eine derart hohe Stichprobenzahl bei Untersuchungen zu M. Menière unrealistisch und daher dieses Kriterium kaum anwendbar ist.

Während die Mehrheit der inkludierten Studien also zahlreiche Widersprüche und Inkonsistenzen aufweist, von denen noch weitere im kritischen Kommentar aufgelistet werden [5], werden die Ergebnisse der BEMED-Studie zu wenig gewichtet. Das liegt unter ande-

rem daran, dass der sehr umfassende Datensatz der BEMED-Studie, die täglich und über einen Zeitraum von neun Monaten hinweg erhoben wurden, im Cochrane-Review auf zwei einzelne Zeitpunkte reduziert worden. Wissenschaftlich macht das keinen Sinn und führt nur zu einem künstlich herbeigeführten Informationsverlust. Die verlässliche Evidenz der BEMED-Studie wird durch die schwammige Methodik des Cochrane-Reviews verwischt. Es vermittelt somit den Eindruck, dass man zur Wirksamkeit von Betahistin nichts wisse und man daher ruhig weiter Betahistin verordnen könne.

Fazit

Ein rationaler Blick auf die vorhandene Evidenz zu Betahistin zeigt: Verlässliche Daten zu Betahistin liegen in Form der BEMED-Studie vor, und diese schließt mit hoher Sicherheit aus, dass Betahistin bei Menière-assoziierten Schwindelattacken eine therapeutische Wirkung hat, selbst in der off-label Dreifach-Überdosierung. Der einzige Effekt, den man finden kann, ist eine erhöhte Nebenwirkungsrate in der Gruppe der Hochdosispatienten.

Literatur

1. Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). S1-Leitlinie „Schwindel-Therapie“ (AWMF-Registernr. 030-018); Stand: 2018
2. Adrion C et al. 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). *BMJ*. 2016;352:h6816
3. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. S2k-Leitlinie „Vestibuläre Funktionsstörungen“ (AWMF-Registernr. 017-078); Stand: März 2011
4. Webster KE et al. Pharmacological interventions for Meniere's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2:CD015171
5. Gürkov R. Factual errors in the Cochrane review (Webster et al, 2023) on betahistine in Meniere's Disease (1.0). *Zenodo*. 2026; <https://doi.org/qz26>



Prof. Dr. med. Robert Gürkov
HNO am Rotkreuzplatz,
Volkartstraße 5,
80634 München
guerkov@arcor.de

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.