



EVIDENZ AUSFÜHRLICH



Rheologische Infusionstherapie beim Hörsturz



Stand: 05.01.2017

Autoren

Dr. Silke Thomas, MPH

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS), Essen

Review

Dr. med. Michaela Eikermann

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS), Essen

Zur besseren Lesbarkeit wird im Text auf die gleichzeitige Nennung weiblicher und männlicher Wortformen verzichtet. Angesprochen sind grundsätzlich beide Geschlechter.

Herausgeber

Medizinischer Dienst
des Spitzenverbandes Bund
der Krankenkassen e.V. (MDS)
Theodor-Althoff-Straße 47
D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: office@mds-ev.de

Internet: <http://www.mds-ev.de>

Gliederung

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Problemstellung	6
1.1 Epidemiologie	6
1.2 Rationale für die IGeL	6
1.3 Kosten	7
2 Fragestellung.....	7
3 Recherche	8
3.1 Datum der Recherchen	8
3.2 Recherchestrategie	8
3.3 Ergebnisse der Recherchen.....	8
4 Datenbasis der IGeL-Bewertung.....	11
4.1 Relevante Evidenzsynthesen	11
4.1 Relevante Einzelstudien.....	15
4.2 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung	18
5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden	19
5.1 Hörverbesserung im Tonaudiogramm	20
5.2 Unerwünschte Ereignisse (UE).....	20
6 Diskussion	21
7 Zusammenfassung.....	22
7.1 Evidenz zum Nutzen.....	22
7.2 Evidenz zum Schaden.....	22
8 Empfehlungen aktueller Leitlinien	23
9 Fazit	25
10 Literaturverzeichnis.....	26

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA	9
Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien	10

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Recherchestrategie	8
Tabelle 2: Ausschlusskriterien für den Selektionsprozess.....	8
Tabelle 3: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthesen	12
Tabelle 4: Charakteristika der relevanten Einzelstudie.....	16
Tabelle 5: Bewertung der Einzelstudien mittels Cochrane Risk of Bias tool (RoB)	18
Tabelle 6: Ergebnisübersicht der Primärstudien	19
Tabelle 7: Aktuelle Leitlinienempfehlungen.....	23
Tabelle 8: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL.....	25

Abkürzungsverzeichnis

EMA	European Medicines Agency
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HES	Hydroxyethylstärke
HTA	Health Technology Assessment
IG	Interventionsgruppe
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
n. s.	Statistisch nicht signifikant
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SD	Standardabweichung
SR	Systematisches Review
UE	Unerwünschte Ereignisse

1 Problemstellung

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „Rheologische Infusionstherapie beim Hörsturz“.

1.1 Epidemiologie

Beim Hörsturz handelt es sich um einen akuten, meist einseitig auftretenden Hörverlust ohne erkennbaren Anlass. Die Hörminderung kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein und reicht von leichten Störungen bis hin zur Taubheit [3, 16]. Bei einigen Patienten kommen zusätzliche Symptome wie Ohrgeräusche (Tinnitus) oder Schwindel hinzu. Ätiologie und Pathogenese des Hörsturzes sind weitestgehend unbekannt [17]. Diskutiert werden Durchblutungsstörungen, Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder zelluläre Regulationsstörungen.

Eindeutige, repräsentative Angaben zur Häufigkeit eines Hörsturzes in Deutschland sind nicht verfügbar (RKI). Laut den Ergebnissen zweier Untersuchungen, liegt die Inzidenz zwischen 160 und 265/100000 pro Jahr [5, 13]. Die meisten Betroffenen sind zwischen 40 und 54 Jahren alt und der Hörsturz tritt in beiden Geschlechtern zu etwa gleichen Teilen auf [1, 17].

Die Spontanheilungsrate bei einem Hörsturz ist hoch. So gehen die Symptome eines Hörsturzes ohne Therapie laut einem Bericht des Robert Koch Instituts von 2006 bei rund 50% der Betroffenen vollständig zurück [16].

1.2 Rationale für die IGeL

Obwohl die Ursachen des akuten Hörsturzes weitestgehend unklar sind und die Spontanheilungsrate hoch ist, werden in Deutschland verschiedenste Therapien angeboten [3]. Gerechtfertigt wird laut der S1-Leitlinie „Hörsturz“ der „Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie“ ein Behandlungsversuch damit, dass sich ein Hörsturz auf die Lebensqualität der Betroffenen auswirken kann.

Die hyperbare Sauerstofftherapie sowie die Gabe von Glukokortikoiden beim Hörsturz wurden bereits für den IGeL-Monitor bewertet (evtl. Links zu den Bewertungen).

Ausgehend von der Annahme, dass dem Hörsturz eine Durchblutungsstörung des Innenohrs zu Grunde liegen könnte, wurden Behandlungsstrategien zur Verbesserung der Blutzirkulation entwickelt. Bei diesem Therapieansatz werden Infusionen aus Lösungen von Hydroxyethylstärke (HES) oder Dextranen verabreicht (zum Teil in Kombination mit Pentoxifyllin), welche die Blutgefäße erweitern und die Fließigenschaften des Blutes verbessern sollen.

Der Einsatz von HES-haltigen Infusionslösungen wird für die Behandlung des Hörsturzes nicht mehr empfohlen [3], nachdem die Ergebnisse einer durch die EMA (European Medicines Agency) durchgeführten Sicherheitsüberprüfung 2013 veröffentlicht wurden. Die Untersuchung hatte ergeben, dass die Risiken den Nutzen von HES-haltigen Lösungen überwogen [8].

Keine der zuvor genannten Therapieoptionen wird von den gesetzlichen Krankenkassen bezahlt, es handelt sich daher immer um Individuelle Gesundheitsleistungen.

1.3 Kosten

Die Leistung wird nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) [9] in der Regel über die Ziffer 272 abgerechnet (einfacher Satz: 10,49 €, respektive 24,13 €). Hinzukommen die Kosten für das verwendete Medikament.

In der Regel besteht eine Behandlung aus 5-10 täglich verabreichten Infusionen.

2 Fragestellung

Folgende Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichtsarbeiten und Studien in die Bewertung wurden festgelegt:

Population: Personen mit einem idiopathischen Hörsturz

Intervention: Rheologisch wirksame Infusionstherapien mit Plasmaexpandern und/oder vasoaktiven Pharmaka

Kontrollintervention: Plazebo-Behandlung

Da es keine erwiesenermaßen wirksame Standardtherapie in der Behandlung des akuten idiopathischen Hörsturzes gibt, werden keine Studien berücksichtigt, die in der Placebo-Gruppe zusätzlich aktive Substanzen wie Hydrocortison einsetzen

Zielgrößen (Endpunkte): Verbesserung des Hörvermögens, Remission des Hörverlustes, unerwünschte Ereignisse

Studientypen: Systematische Reviews und Randomisierte kontrollierte Studien (ergänzend sowie als Basis für die eingeschlossenen systematischen Reviews).

3 Recherche

3.1 Datum der Recherchen

Die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten (SR) und Health Technology Assessments (HTA) erfolgte am 29.07.2016 (Medline via PubMed, The Cochrane Library, CRD-Datenbank).

Eine ergänzende Recherche nach RCTs, die nach Abschluss der Recherche in den eingeschlossenen SR publiziert wurden, erfolgte am 04.08.2016 (Medline via PubMed).

Zusätzlich erfolgte eine fokussierte Leitlinienrecherche am 17.08.2016.

3.2 Recherchestrategie

Tabelle 1: Recherchestrategie

Datenbanken / Webseiten	Suchstrategie / Suchbegriffe
PubMed:	((systematic review[Title/Abstract] AND (english[Language] OR german[Language])) AND ((sudden[Title/Abstract] AND hearing loss[Title/Abstract]) OR (sensorineural[Title/Abstract] AND hearing loss[Title/Abstract]))) OR ("meta analysis"[Publication Type] AND (english[Language] OR german[Language])) AND ((sudden[Title/Abstract] AND hearing loss[Title/Abstract]) OR (sensorineural[Title/Abstract] AND hearing loss[Title/Abstract]))
Cochrane Library:	[hearing loss] AND [sensorineural or sudden]
DARE/HTA/NHS EED (CRD-Datenbank):	(hearing loss) AND (sudden) OR (sensironeural)

Die Recherche wurde auf die Sprachen Deutsch und Englisch sowie auf den Publikationszeitraum ab 2000 eingeschränkt.

3.3 Ergebnisse der Recherchen

Durch die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und HTA wurden 136 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess mit den Ausschlusskriterien (s. Tabelle 2) drei relevante systematische Übersichtsarbeiten verbleiben, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurden (s. Abbildung 1).

Durch die ergänzende Recherche nach Primärstudien (Suchzeitraum: 01.01.2009-04.08.2016) wurden 61 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess keine Studie verblieb, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurde (s. Abbildung 2).

Tabelle 2: Ausschlusskriterien für den Selektionsprozess

E1	Unpassende Fragestellung
E2	Unpassende Intervention (bspw. Sauerstofftherapie, Kortisonbehandlung)

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA

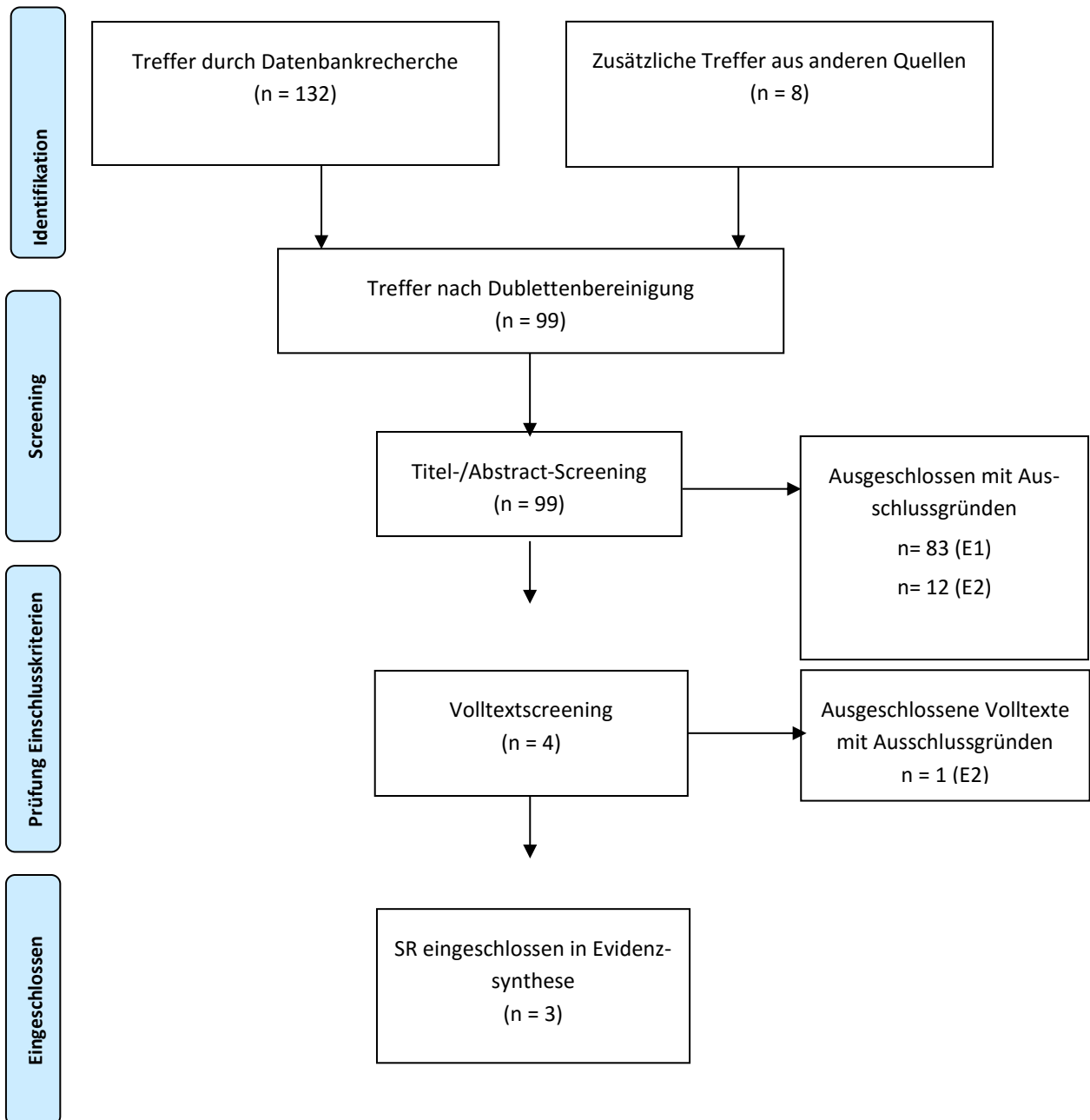
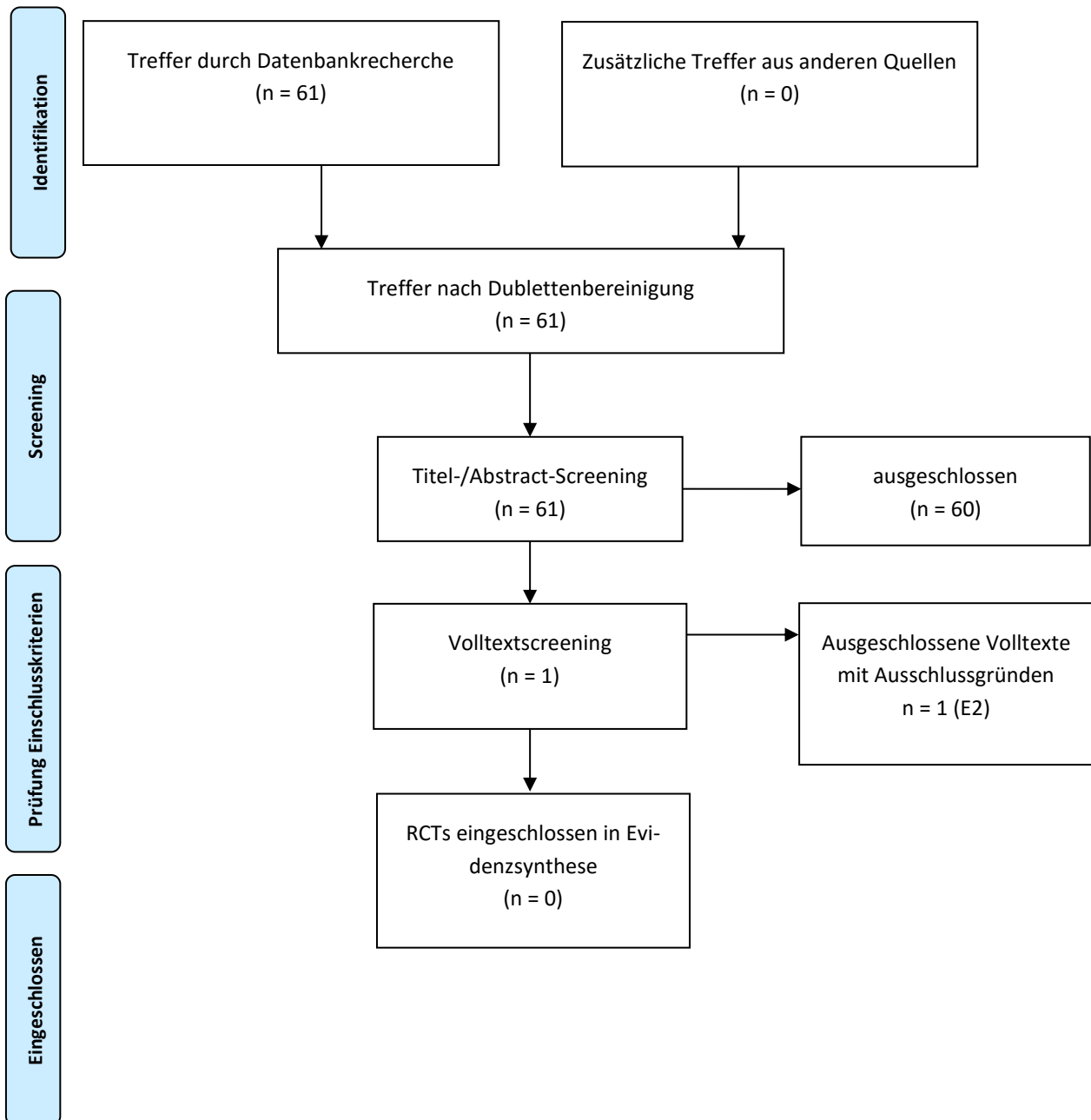


Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien



4 Datenbasis der IGeL-Bewertung

4.1 Relevante Evidenzsynthesen

Es wurden drei relevante Übersichtsarbeiten identifiziert. Die Charakteristika dieser Arbeiten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 3: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthesen

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
<p>Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss - I: a systematic review. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 133(6): 573-581</p>	<p>P: Patienten mit einem Hörsturz I: verschiedenen Formen der Behandlung C: Placebo, andere Behandlung O: PE: „Reintondurchschnitt („pure-tone average“)</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden nur die Ergebnisse der Studien zur Infusionsbehandlung vasoaktiver Substanzen im Vergleich zu Placebo berücksichtigt (n = 2)</p>	<p>RCTs nur englischsprachige Studien</p>	<p>MEDLINE (1996-2006), Handsuchen in Referenzlisten relevanter Publikationen Einschränkung auf englische Publikationen</p> <p>Suchstrategien: mit MeSH-Terms, Freitext-Suche Anzahl Reviewer: 1</p>	<p>Studienqualität: 9 Kriterien angelehnt an „User’s Guides to the Medical Literature“ Anzahl Reviewer: 1</p>	<p>Nur qualitative Informationssynthese k. A. von Gründen</p>
<p>Agarwal L, Pothier DD. Vasodilators and vasoactive substances for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Cochrane Database Syst Rev 2009; Issue 4. Art. No.: CD003422.</p>	<p>P: Patienten mit einem Hörsturz I: Vasodilatoren oder vasoaktive Substanzen C: Placebo, keine Behandlung O: Anteil Patienten, deren Schwerhörigkeit sich verbessert</p>	<p>RCTs</p>	<p>Suche nach veröffentlichten und unveröffentlichten Studien Cochrane Ear, Nose and Throat Disorders Group Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, EMBASE, CINAHL, LILACS, KoreaMed, IndMed, Pak-MediNet, Web of Science, BIOSIS Previews, mRCT</p>	<p>Risk of Bias Tool gemäß Cochrane Handbuch, Modifikation nach Chalmers 1990 Anzahl Reviewer: 2</p>	<p>Keine Meta-Analyse, Grund: Daten nicht vergleichbar, Kombination nicht sinnvoll</p>

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bereich	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
			(Current Controlled Trials), NRR (National Research Register) archive, Google. (September 2008), Handsuchen in Referenzlisten relevanter Publikationen Umfangreiche Suchstrategien: CENTRAL, PubMed, EMBASE Anzahl Reviewer: 2		
Labus J, Breil J, Stutzer H, Michel O. Meta-analysis for the effect of medical therapy vs placebo on recovery of idiopathic sudden hearing loss. Laryngoscope 2010; 120 (9): 1863-1871	P: Patienten mit einem Hörsturz I: verschiedenen Formen der Behandlung C: Placebo O: Hörgewinn Für die vorliegende Bewertung werden nur die Ergebnisse der Studien zur Infusionsbehandlung im Vergleich gegen Placebo berücksichtigt (n = 5)	RCTs weitere Einschlusskriterien: -Behandlung peroral oder intravenös -Dauer der Behandlung ≤ 10 Tage -Endpunkterhebung 7-10 Tage nach Beginn der Therapie -Beginn der Behandlung innerhalb von 10 Tagen nach Ereignis	Cochrane controlled clinical trials register, Silverplatter CD-ROM (1974 - 1998), Cochrane controlled clinical trials register (2000 – 2009), Medline (2000 – 2009), EMBASE (2000 – 2009), Knowledge Finder (1975 – 2009), Polish medical bibliography (1979 – 2009), andere Datenbanken über ZBMed. Einschränkung auf englische, polnische und deutsche Publikationen Suchstrategie angelehnt an Empfehlungen der	Risk of Bias Tool gemäß Cochrane Handbuch Anzahl Reviewer: k.A.	Meta-Analyse, Software RevMan Modell mit fixen Effekten oder zufälligen Effekten,

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
			Cochrane Collaboration Anzahl Reviewer: k.A.		

Die Reviews wurden im Weiteren nicht näher betrachtet, da sie überwiegend Studien beinhalten, die für die vorliegende Bewertung nicht verwendet werden können. So wurden in insgesamt sechs der neun aus den Reviews hervorgehenden Studien [2, 4, 7, 10, 12, 14] Substanzen verwendet, deren Verwendung in Deutschland nicht empfohlen wird (HAES) bzw. die in Deutschland nicht verkehrsfähig sind. In den Studien von Desloovere [2] und Klemm [4] wurde bspw. HES eingesetzt, welches für die Behandlung des Hörsturzes nicht mehr empfohlen wird. In einer weiteren Studie [11] wurde in der Placebo-Gruppe zusätzlich Hydrocortison gegeben, dessen Wirksamkeit nicht nachgewiesen ist.

Da somit nur zwei potentiell relevante Studien [6, 15] verbleiben, wurden deren Ergebnisse direkt aus den entsprechenden Publikationen extrahiert. Die in den Studien eingesetzten Substanzen sind in Deutschland generell zugelassen, allerdings nicht explizit für den Einsatz bei einem Hörsturz („Off-Label-Use“).

4.1 Relevante Einzelstudien

Es wurden über die in der systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien hinaus keine weiteren Studien gefunden, die für die Bewertung relevant waren.

Wie in Kapitel 4.1 dargestellt, wurden in der überwiegenden Zahl der in die Reviews eingeschlossenen Studien Substanzen eingesetzt, deren Einsatz in Deutschland nicht empfohlen wird bzw. die nicht verkehrsfähig sind wie bspw. Hydroxyethylstärke (HES). Da nur zwei Studien für die Bewertung potentiell relevant sind, werden die Charakteristika und Ergebnisse direkt aus den Studienpublikationen und nicht aus den Reviews extrahiert. Nur für eine der in den Studien eingesetzten durchblutungsfördernden Substanzen, liegt eine Zulassung zur Behandlung des Hörsturzes vor. Die andere Substanz ist in Deutschland für die Hörsturzbehandlung nicht zugelassen, kann aber im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit eingesetzt werden (Off-Label-Use“).

Tabelle 4: Charakteristika der relevanten Einzelstudie

Studie	Studiencharakteristika	Betrachtete Endpunkte
Probst 1992 [15]	<p>Einschlusskriterien: Patienten mit einem Hörverlust auf Grund eines Knalltraumes oder eines Hörsturzes, Dauer weniger als zwei Wochen, bestätigte Anhebung der Schwelle (30dB HL oder Mehr) im Reinton-Audiogramm</p> <p>Ausschlusskriterien: Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, unkontrolliertem Bluthochdruck, Allergie gegen Dextran oder Pentoxifyllin, Einnahme von Gerinnungshemmern, Schwangere, Perforation des Trommelfells</p> <p>RCT, drei Studiengruppen:</p> <p>IG 1: 500 ml 0,9% NaCl i.v. mit Zusatz von 300 mg Pentoxifyllin und orale Gabe von 400 mg Pentoxifyllin</p> <p>IG 2: 500 ml niedermolekulares Dextran-40 i.v. mit Zusatz von 300 mg Pentoxifyllin und orale Gabe von 400 mg Pentoxifyllin.</p> <p>KG: Infusionstherapie mit 500 ml 0,9% NaCl mit Zusatz von NaCl aus Ampullen sowie eine orale Gabe von Plazebo-Tabletten</p> <p>381 Patienten eingeschlossen, 331 analysiert, davon 184 Hörsturzpatienten (53 IG1, 64 IG2, 67 KG)</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wurden nur die Daten und Ergebnisse der Patienten mit Hörsturz dargestellt und analysiert.</p> <p>Demographische und Klinische Charakteristika der Studienteilnehmer der relevanten Gruppen:</p> <p>Mittleres Alter (Jahre und Range): IG1: 59 (20-86); IG 2: 49 (19-85); KG: 50 (18-81)</p> <p>Geschlecht (männlich/weiblich) IG1: 25/28; IG2: 24/40; KG: 20/47</p> <p>Mittlerer Hörverlust (durchschnittlicher Reinton \pm SD): IG1: 48 \pm 28; IG2: 52 \pm 26; KG: 54 \pm 26</p> <p>Mittlerer Hörverlust (durchschnittlicher Hochton \pm SD): IG1: 59 \pm 27; IG2: 57 \pm 28; KG: 61 \pm 26</p>	<p>Primärer Endpunkt: Hörgewinn im Reintonaudiogramm zwischen Ausgangstest und Kontrollen nach 1 bzw. 4 Wochen</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p>

Studie	Studiencharakteristika	Betrachtete Endpunkte
	kompletter Hörverlust (Anzahl n): IG1: 7; IG2: 5; KG: 6	
Kronenberg 1992 [6]	<p>Einschlusskriterien: Patienten mit einem plötzlichen Hörverlust (definiert als sensorineuraler Hörverlust von mind. 20 dB in einem oder beiden Ohren, der plötzlich auftrat), Patienten mussten innerhalb von zwei Wochen vorstellig werden, unbekannte Ursache des Hörsturzes, Einwilligung in die Studie</p> <p>Ausschlusskriterien: Kontraindikation für die Behandlung</p> <p>RCT, zwei Studiengruppen: IG: 500 ml 0,9% NaCl i.v. mit Zusatz von Procain (2%) und 500 ml niedermolekulares Dextran-40 i.v. KG: 0,9% NaCl i.v.</p> <p>27 Patienten eingeschlossen (13 IG, 14KG), 5 Patienten erhielten Behandlung über geplanten Zeitraum von drei Wochen</p> <p>Demographische und Klinische Charakteristika der Studienteilnehmer der relevanten Gruppen: Lediglich narrative Beschreibung des Alters (mittleres Alter in beiden Gruppen: 51 Jahre, Range: 21-79 Jahre)</p>	<p>Keine explizite Angabe eines primären Endpunktes</p> <p>Untersucht wurde die Hörverbesserung (definiert als Verbesserung von mind. 15 dB am Ende der Behandlung und eine Hörschwelle von mehr als 40 dB am Ende der Behandlung)</p>
<p>IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; SD: Standardabweichung</p>		

Tabelle 5: Bewertung der Einzelstudien mittels Cochrane Risk of Bias tool (RoB)

Studie	Generierung der Randomisierungssequenz (Selection-Bias)	Verdeckte Gruppenzuteilung (Selection-Bias)	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (Performance-Bias)	Verblindung der Endpunkterhebung (Detection-Bias)	Unvollständige Daten zu Endpunkten (Attrition-Bias)	Selektives Berichten zu Endpunkten (Reporting-Bias)	Andere Ursachen für Bias
Probst 1992	+	+	+	?	-	?	+
Kronenberg 1992	+	?	+	?	-	?	?*

* Es ist nicht abschätzbar, ob sich die Patienten in den Baseline-Charakteristika unterscheiden, da diese in der Publikation nicht dargestellt werden

+ geringes Risiko für Bias

- hohes Risiko für Bias

? unklares Risiko für Bias

4.2 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung

Insgesamt konnten drei potentiell relevante systematische Übersichtsarbeiten identifiziert werden. Wie zuvor dargestellt, konnten im Weiteren nur zwei der in die Reviews eingeschlossenen Studien berücksichtigt werden, deren Ergebnisse aus den Studienpublikationen direkt extrahiert werden.

Darüber hinaus wurden auf Grund des Einsatzes von Arzneimitteln für die Bewertung möglicher Nebenwirkungen die Fachinformationen der in den Studien eingesetzten Substanzen hinzugezogen.

5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Primärstudie für die als relevant festgelegten Endpunkte zusammengefasst.

Tabelle 6: Ergebnisübersicht der Primärstudien

Endpunkt	Probst 1992 n = 184 Probanden (IG1:53/IG2:64/KG:67)	Kronenberg IG vs. KG n= 27 Probanden eingeschlossen (IG: 13, KG: 14)
Hörverbesserung im Audiogramm nach 1 Woche	Nur grafische Darstellung bzw. Angabe des Hörerwins für alle Probanden ohne Differenzierung nach Studiengruppe	
Absolute Hörverbesserung im Audiogramm (alle Frequenzen) nach 4 Wochen (Mean; 95% KI)	IG1: 15,6 (11,2 – 19,9) IG2: 19,7 (15,1 – 24,4) KG: 22,7 (18,4 – 27,1) Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen	
Mittlere Hörverbesserung am Ende der Behandlung (Mean)		Grafische Darstellung sowie narrative Beschreibung der Verbesserung der Sprachfrequenzen: 11dB vs. 25dB (n.s.)*
Nebenwirkungen (narrativ)	IG1: n=4 (Übelkeit, Erbrechen) IG2: n=10 (Übelkeit, Erbrechen) KG: n=1 (Bluthochdruck, Tachykardie & Schwitzen) IG2 vs. KG: statistisch signifikanter Unterschied p<0,01)	Keine Angabe möglicher Nebenwirkungen
IG: Interventionsgruppe, KG: Kontrollgruppe, KI: Konfidenzintervall *Es ist nicht ersichtlich, auf wie viele Probanden sich die Ergebnisse beziehen		

5.1 Hörverbesserung im Tonaudiogramm

Hinsichtlich des absoluten Hörgewinns im Tonaudiogramm nach 4 Wochen zeigte sich bei Probst [15] kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen.

Bei Kronenberg [6] wurde der mittlere Hörgewinn am Ende der Behandlung untersucht, wobei sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben.

Insgesamt können keine Hinweise auf einen Nutzen der rheologisch wirksamen Infusionstherapie abgeleitet werden.

5.2 Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie von Probst [15] werden die unerwünschten Ereignisse nur teilweise nach Gruppenzugehörigkeit berichtet. Die häufigsten UEs waren Übelkeit und Erbrechen, die einer der Interventionsgruppen mit Kombination aus Dextran und Pentoxifyllin signifikant häufiger auftraten als in der Kontrollgruppe mit Placebo ($p < 0,01$).

Bei Kronenberg [6] finden sich keine Angaben zu möglichen Nebenwirkungen.

Zur Bewertung möglicher Nebenwirkungen der Arzneimittel, wurden zusätzlich die Fachinformationen zu den in den Studien eingesetzten Substanzen einbezogen. Laut diesen kann es bei der Verabreichung von Dextranen in seltenen Fällen zu Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) kommen. Zu schnelle Infusion sowie die Applikation größerer Mengen können zu einer akuten Volumenüberlastung des kardiozirkulatorischen Systems führen. Es besteht die Gefahr einer Dehydratation und eines akuten Nierenversagens. Pentoxifyllin führt häufig zu Magen-Darm-Beschwerden, Flush, Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen und Fieber. Selten kommt es zu Überempfindlichkeitsreaktionen mit Juckreiz, Hautrötung, Urtikaria (Quaddeln mit Juckreiz).

Aus der Studie von Probst geht hervor, dass in der Interventionsgruppe mit Kombination aus Dextran und Pentoxifyllin Nebenwirkungen signifikant häufiger auftraten als in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus geht aus den Fachinformationen der eingesetzten Substanzen hervor, dass auch mit zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen zu rechnen ist. Da die Nebenwirkungen, sofern Anwendungsdauer und Dosis übereinstimmen, weitestgehend unabhängig von der Indikation sein sollten, schätzen wir die Evidenzlage als ausreichend ein, um nicht nur von Hinweisen, sondern von Belegen für Schäden zu sprechen. Wir sehen also Belege für mögliche Schäden durch die rheologische Infusionstherapie bei einem idiopathischen Hörsturz.

6 Diskussion

Da die Ursachen eines akuten Hörsturzes weitestgehend unklar sind, werden in Deutschland verschiedenste Therapien für Betroffene angeboten. Im vorliegenden Bericht wird die Evidenz für die rheologisch wirksame Infusionstherapie im Vergleich zu Placebo bewertet. In den beiden relevanten Studien wurde als Endpunkt die Hörverbesserung zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Unerwünschte Ereignisse wurden nur in einer der beiden Studien narrativ berichtet.

Ein Poolen der Daten zur Erhöhung der Präzision der Schätzung war aufgrund der Heterogenität der verglichenen Interventionen nicht möglich.

Es zeigten sich in beiden Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Hörverbesserung am Ende der Behandlung allgemein bzw. nach vier Wochen.

Nebenwirkungen wurden nur in einer der beiden Studien berichtet. Diese traten signifikant häufiger in der Interventionsgruppe mit Kombination aus Dextran und Pentoxifyllin auf. Darüber hinaus geht aus den Fachinformationen der eingesetzten Substanzen hervor, dass unter Umständen auch mit zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Die Aussagekraft der Studienergebnisse ist insgesamt gering, da nur zwei Studien in die Bewertung eingeschlossen werden konnte, wobei eine der Studien eine sehr kleine Patientenzahl aufweist. Darüber hinaus hatten beide Studien große methodische Mängel, so dass insgesamt nur eine niedrige Evidenzqualität vorlag.

7 Zusammenfassung

In den Evidenzbericht wurden drei Reviews eingeschlossen, die u.a. placebokontrollierte RCTs zum Wirksamkeitsnachweis einer rheologisch wirksamen Infusionstherapie einschlossen. In sechs der insgesamt neun in die Reviews eingeschlossenen Studien wurden Substanzen verwendet, deren Verwendung in Deutschland nicht empfohlen wird bzw. die in Deutschland nicht verkehrsfähig sind wie bspw. Hydroxyethylstärke (HES). Lediglich zwei Studien konnten für die Bewertung herangezogen werden, deren Ergebnisse direkt aus den Studienpublikationen extrahiert wurden. Nur für eine der in den Studien eingesetzten durchblutungsfördernden Substanzen, liegt eine Zulassung zur Behandlung des Hörsturzes vor. Die andere Substanz ist in Deutschland für die Hörsturzbehandlung nicht zugelassen, kann aber im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit eingesetzt werden (Off-Label-Use“).

Die Bewertung der Primärstudien mithilfe des Cochrane Risk of Bias Tools ergab in beiden Studien ein hohes Risiko für Bias durch unvollständige Daten sowie ein unklares Risiko für Bias hinsichtlich fehlender Verblindung der Endpunkterhebung und selektiven Berichtens zu den Endpunkten. Bei Kronenberg ergab sich zusätzlich ein unklares Risiko für Selection-Bias sowie Bias auf Grund anderer Ursachen, da auf Grund fehlender Daten zu den Basis-Charakteristika nicht abgeschätzt werden konnte, ob die Teilnehmer sich in diesen u.U. unterscheiden. Für die weiteren Items ergab sich ein geringes Risiko für Bias.

7.1 Evidenz zum Nutzen

Auch wenn die Aussagekraft der beiden Studien auf Grund des für relevante Bewertungskriterien unklaren bzw. hohen Risikos für systematische Verzerrungen (Bias) eingeschränkt ist, zeigen die Ergebnisse hinsichtlich der Hörverbesserung keine Vorteile der Infusionstherapie im Vergleich zu Placebo. Insgesamt leiten wir keine Hinweise auf einen Nutzen ab.

7.2 Evidenz zum Schaden

Nebenwirkungen wurden nur in einer der beiden Studien berichtet. Diese traten signifikant häufiger in der Interventionsgruppe mit Kombination aus Dextran und Pentoxifyllin auf. Darüber hinaus geht aus den Fachinformationen der eingesetzten Substanzen hervor, dass unter Umständen auch mit schwerwiegenden Nebenwirkungen zu rechnen ist. Da die Nebenwirkungen, sofern Anwendungsdauer und Dosis übereinstimmen, weitestgehend unabhängig von der Indikation sein sollten, schätzen wir die Evidenzlage als ausreichend ein, um Belegen für Schäden abzuleiten.

8 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Durch die Leitlinienrecherche wurden zwei Leitlinien identifiziert. Eine Synopse der fragestellungsspezifischen Leitlinienempfehlungen ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 7: Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Hörsturz (akuter idiopathischer sensorineuraler Hörverlust). S1-Leitlinie. AWMF-Reg.-Nr. 017/010	Deutschland	<p>Nicht jeder Hörsturz bedarf einer Behandlung. Es kann bei informierten Patienten und geringfügigen Hörverlusten ohne Beeinträchtigung des sozialen Gehörs zunächst wenige Tage lang im Einvernehmen mit dem Patienten eine Spontanremission abgewartet werden.</p> <p>Bei ausgeprägtem Hörverlust, vorgeschädigten Ohren sowie bei zusätzlichen vestibulären Beschwerden wird eine unmittelbare Behandlung empfohlen.</p> <p>Der Patient sollte über verschiedene Behandlungsmaßnahmen aufgeklärt werden, die auch den „off-label-use“ beinhalten können.</p> <p>Angesichts der aktuell von der EMA (European Medicines Agency) durchgeführten und in der Roten Hand Briefe mitgeteilten Nutzen-Risiko-Analyse von Hydroxyethylstärke (HES)-haltigen Lösungen sowie des Fehlens von Studien, die mit hoher Evidenz die Wirksamkeit von HES-haltigen Lösungen belegen, kann der Einsatz von HES-haltigen Lösungen für die Behandlung des Hörsturzes nicht mehr empfohlen werden.</p> <p>Therapieempfehlung: Die Kommission empfiehlt daher als primäre Behandlung des akuten idiopathischen sensorineuralen Hörverlustes nach Abwägung der Nebenwirkungen eine systemische, hochdosierte Glukokortikoidtherapie. Um systemische Nebenwirkungen zu vermeiden, kann diese nach Absprache mit dem Patienten alternativ auch</p>	<p>Es handelt sich um eine S1-Leitlinie, d.h. dieser liegt weder eine systematische Aufbereitung der Evidenz noch ein formaler Konsensusprozess zugrunde. (Link zum AWMF-Regelwerk)</p> <p>Die Leitlinie erfüllt daher nicht die Anforderungen an eine evidenzbasierte Leitlinie.</p> <p>Die Empfehlungen sind nicht eindeutig als solche identifizierbar, es werden keine Empfehlungsstärken angegeben.</p>

		primär als intratympanale Behandlung erfolgen. Bei ungenügendem Erfolg der systemischen Erstbehandlung wird empfohlen, den Patienten eine intratympanale Glukokortikoid-Therapie anzubieten	
Stachler RJ, et al., Clinical practice guideline: sudden hearing loss. Otolaryngol Head Neck Surg 2012; 146 (3 Suppl): S1-S35	USA	Kliniker sollen nicht routinemäßig Virostatika, Fibrinolytika, Vasodilatoren, vasoaktive Substanzen oder Antioxidantien für Patienten mit idiopathischen sensorineuralen Hörverluste verschreiben. Die Nicht-Empfehlung beruht auf Ergebnissen systematischer Übersichtsarbeiten in denen Schäden den möglichen Nutzen überwiegen. (Evidenzqualität Grade B)	

9 Fazit

Insgesamt ist die Evidenz zur Bewertung der rheologisch wirksamen Infusionstherapie beim Hörsturz schwach. Lediglich zwei randomisiert kontrollierte Studien konnten zur Bewertung genutzt werden, deren Aussagekraft auf Grund niedriger bis moderater Evidenzqualität eingeschränkt ist. Beide Studien legen keine Hinweise auf einen Nutzen der Infusionstherapie nahe.

Zur Bewertung möglicher Schäden zeigten sich in einer der Studie signifikant häufiger Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen nach der Infusionstherapie. Laut Fachinformationen der in der Studie eingesetzten Substanzen können auch gravierende Nebenwirkungen auftreten. Da die Nebenwirkungen, sofern Anwendungsdauer und Dosis übereinstimmen, weitestgehend unabhängig von der Indikation sein sollten, schätzen wir die Evidenzlage als ausreichend ein, um von Belegen für Schäden zu sprechen.

Auch die amerikanische evidenzbasierte Leitlinie rät vom Einsatz vasoaktiver Substanzen und Vasodilatoren ab, da die zu Grunde liegende Evidenz zeigt, dass der Schadens den möglichen Nutzen überwiegt. Die deutsche S1-Leitlinie rät explizit vom Einsatz HES-haltiger Infusionslösungen ab und benennt Glukokortikoide als Medikamente der ersten Wahl.

Tabelle 8: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL

	<i>Keine Hinweise auf Nutzen</i>	<i>Hinweise auf Nutzen</i>	<i>Belege für Nutzen</i>
<i>Keine Hinweise auf Schaden</i>			
<i>Hinweise auf Schaden</i>			
<i>Belege für Schaden</i> <i>Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen gravierende Nebenwirkungen laut FI möglich: Überempfindlichkeitsreaktionen, Dehydration, Nierenversagen</i>		<i>Absoluter Hörgewinns im Tonaudiogramm nach Therapieende bzw. nach 4 Wochen</i>	

Insgesamt bewerten wir die IGeL „Rheologische Infusionstherapie beim Hörsturz“ als „negativ“.

10 Literaturverzeichnis

- [1] Agarwal, L., Pothier, D.D. Vasodilators and vasoactive substances for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; (4): CD003422
- [2] Desloovere, C., Meyer-Breiting, E., Von Ilberg, C. Randomisierte Doppelblindstudie zur Hörsturztherapie: Erste Ergebnisse. *Hno*, 1988; 36 (10): 417-422
- [3] Deutsche Gesellschaft Für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, K.-U.H.-C. Hörsturz (akuter idiopathischer sensorineuraler Hörverlust). S1-Leitlinie. AWMF-Reg.-Nr. 017/010. 2014
- [4] Klemm, E., Bepperling, F., Burschka, M.A., Mosges, R. Hemodilution therapy with hydroxyethyl starch solution (130/0.4) in unilateral idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a dose-finding, double-blind, placebo-controlled, international multicenter trial with 210 patients. *Otol Neurotol*, 2007; 28 (2): 157-170
- [5] Klemm, E., Deutscher, A., Mosges, R. Aktuelle Stichprobe zur Epidemiologie des idiopathischen Hörsturzes. *Laryngorhinootologie*, 2009; 88 (8): 524-527
- [6] Kronenberg, J., Almagor, M., Bendet, E., Kushnir, D. Vasoactive therapy versus placebo in the treatment of sudden hearing loss: a double-blind clinical study. *Laryngoscope*, 1992; 102 (1): 65-68
- [7] Michel, O., Matthias, R. Plazebokontrollierte Doppelblindstudie zur Hörsturzbehandlung mit einem stabilen Prostacyclinanalog. *Laryngorhinootologie*, 1991; 70 (5): 255-259
- [8] N.N. Roter Hand Brief. Hydroxyethylstärke.
https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2013/rhb-hes.pdf;jsessionid=94571152887212D45FB7C3B2AA25425A.1_cid332?_blob=publicationFile&v=6, letzter Zugriff: 18.08.2016. 2013
- [9] N.N. GOÄ Gebührenordnung für Ärzte. <http://www.e-bis.de/goae/defaultFrame.htm>, letzter Zugriff: 22.06.2016. 2016
- [10] Ni, Y., Zhao, X. [Carbogen combined with drugs in the treatment of sudden deafness]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*, 2004; 18 (7): 414-415
- [11] Ogawa, K., Takei, S., Inoue, Y., Kanzaki, J. Effect of prostaglandin E1 on idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a double-blinded clinical study. *Otol Neurotol*, 2002; 23 (5): 665-668
- [12] Olszewski, E., Kostka-Trabka, E., Reron, E., Grodzinska, L., Turek, J., Dembinska-Kiec, A., Bieron, K., Basista, M., Kedzior, A., Slawinski, M.
Zastosowanie prostacykliny w nagłej głuchocie. Ocena metoda "podwojnie slepej proby".
Administration of prostacyclin in sudden deafness. Evaluation with the double blind method. *Otolaryngol Pol*, 1990; 44 (1): 62-65
- [13] Olzowy, B., Osterkorn, D., Suckfull, M. Hörsturz wesentlich häufiger als bisher angenommen. *MMW Fortschr Med*, 2005; 147 (14): 37-38
- [14] Poser, R., Hirche, H. Randomisierte Doppelblindstudie zur Hörsturztherapie. Niedermolekulares Dextran + Naftidrofuryl vs. niedermolekulares Dextran + Plazebo. *HNO*, 1992; 40 (10): 396-399
- [15] Probst, R., Tschopp, K., Ludin, E., Kellerhals, B., Podvinec, M., Pfaltz, C.R. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol*, 1992; 112 (3): 435-443
- [16] Robert Koch-Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Hörstörungen und Tinnitus. Heft 29;
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadTinnitus.pdf?_blob=publicationFile, letzter Zugriff: 02.11.2016. 2006

[17] Suckfüll, M. Perspectives on the pathophysiology and treatment of sudden idiopathic sensorineural hearing loss. Dtsch Arztebl Int, 2009; 106 (41): 669-675