HAES-Infusionen sind wirksam beim Hörsturz : Ergebnisse einer placebokontrollierten Doppelblindstudie an 210 Patienten

Ralph Mösges*, Eckart Klemm**, Frank Bepperling***, Martin Burschka****

*Institut für medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie, Universitätsklinikum Köln, 50924 Köln

**HNO-Klinik Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Friedrichstr. 41, 01067 Dresden

***Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Else Kröner Str. 1, 61352 Bad Homburg v.d.H.

****Elsterweg 10, 47229 Duisburg

Einleitung

Die Leitlinien der Fachgesellschaft zum Hörsturz sehen in der Hämodilutionstherapie eines der allgemeinen Therapieprinzipien. Als Präparat der Wahl wird die Hydroxyethyl-Stärke (HES) eingesetzt. Die hier untersuchte Tetrastärke HES 130/0.4 zeichnet sich durch ein geringeres Molekulargewicht von 130 000 Dalton und einen geringeren Substitutionsgrad (0,4) als ältere Vorgänger aus, mit dem Ziel erhöhter renaler Exkretion und geringerer Gewebeeinlagerung. Dadurch wird das Auftreten des substanzspezifischen Pruritus reduziert.

Methodik

Patienten mit unilateralem Hörsturz von mindestens 20 und höchstens 95 dB in mindestens zwei Frequenzen des Hauptsprachbereiches wurden in diese placebokontrollierte doppelblinde Dosisfindungsstudie eingeschlossen und sechs Tage lang mit Infusionen von 750 ml behandelt, die entweder 45 g, 30g oder 15 g HES 130/0.4 oder aber fünfprozentige Glucoselösung enthielten. Diese war als Placeboersatz gewählt worden, da sie sich visuell von der HES-Lösung nicht unterschied. Vor Beginn der Behandlung, nach drei, sieben und 90 Tagen wurden Reintonaudiogramme angefertigt.

Ergebnisse

210 Hörsturzpatienten wurden in 25 Zentren im Zeitraum zwischen November 2000 und Dezember 2002 in der Studie behandelt. Bei 208 auswertbaren Patienten fanden sich für das Hauptzielkriterium „Hörgewinn an Tag 7“ zwar numerische Vorteile für die HES-Gruppen gegenüber Placebo, jedoch keine statistisch signifikante Überlegenheit. Auffällig waren aber Unterschiede in der langfristigen Hörerholung zwischen Patienten, die innerhalb von 48 h nach dem Hörsturz zur Behandlung kamen (4,7% ohne Verbesserung innerhalb von 90 Tagen) und jenen, die erst später behandelt wurden (21,5 % nach 90 Tagen ohne Besserung). Auch Patienten mit einem systolischen Blutdruck >140 mmHg hatten geringere Chancen einer Erholung. Für jene Patienten, die diesen Risikofaktor aufwiesen und sich später als 48 h nach Symptombeginn in die Behandlung begeben hatten, waren in der Placebogruppe nach einer Woche 46 % noch ohne Hörbesserung, während in der 4%-HES-Gruppe nur 13 % ohne Besserung blieben (p=0,025 für eine zumindest partielle Hörerholung unter HES am Tag 7). Die neuartige HES-Lösung erwies sich insgesamt als nebenwirkungsarm, insbesondere trat der substanztypische Pruritus nur temporär bei 4 von 157 mit HES 130/0.4 Behandelten auf.

Schlussfolgerung

Hörsturzpatienten ohne erhöhten systolischen Blutdruck und solche die sich innerhalb von zwei Tagen nach dem Ereignis behandeln lassen, haben eine nahezu 100 %ige Chance einer Hörverbesserung unter i.v. Flüssigkeitssubstitution. Bei Patienten, bei denen der Hörsturz am dritten Tag noch persistiert und jenen, die einen erhöhten Blutdruck aufweisen, führt die i.v. Gabe von 750 ml 4 %iger HES 130/0.4 einmal täglich über sechs Tage zu einer wesentlichen Verbesserung der langfristigen Prognose des Hörvermögens.

Summary

Objective: Obtain first data on HES 130/0.4 (hydroxyethyl starch) as monotherapy in patients with acute idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSNHL). **Design:** Randomised, double-blind, phase-II, dose-finding study. **Setting:** 25 ENT centres in Germany, the Czech Republic, Romania, and Austria. **Patients:** 208 inpatients with first-time ISSNHL of ≥ 20 dB at ≥ 2 frequencies and ≥ 95 dB at all of the speech frequencies (0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 kHz) with respect to the other (normal) ear for up to 7 d. **Interventions:** Infusion of 750 mL/d with HES 45g/d (group H), 30g/d (M), 15g/d (L), or glucose 5% (G) acting as "placebo" control over 6 d. **Main endpoint:** Gain [dB] in average auditory threshold from baseline to Day 7. **Results (medians):** Average hearing loss at baseline was 24 dB and infusions started 2 d after ISSNHL-onset. No relevant group difference was observed in hearing gain or side effects – including pruritus. Half of all patients recovered completely by Day 7. **Post-hoc analysis:** In patients who had a treatment lag < 48 h and blood pressure RRsyst < 140 mmHg, hearing at Day 90 had improved in all 28 cases under placebo, whereas in patients, with treatment lag > 48 h and/or blood pressure RRsyst ≥ 140 mmHg the risk of failing to improve under placebo was (7/24, 29.2%). Comparing all 118/208 (51.9%) patients at such risk, outcome at Day 7 was markedly better in all HES-groups than in group G (Kruskal-Wallis p=0.0221). **Conclusion:** In the prospective analysis, all treatment groups were equivalent including side effects. In the post-hoc analysis, ISSNHL-patients at risk of not improving under placebo i.e. patients starting treatment later than 48 h after ISSNHL-onset and/or with elevated blood pressure, recovered markedly better under HES-infusions.

Tabelle 1: Studiendurchlauf der Teilnehmer vom Screening geeigneter Patienten bis zur Abschlussuntersuchung

Screening		Eligible patients: N=186						
Medical pre-treatment		N=186	Final freezing of centre					
No consent		N=108	Morbus Meniere					
Refusal to participate		N=8	Hearing not age appropriate					
Refusal to participate		N=8	Otosclerotic anomalies					
Other prior 27d		N=4	Previous asymmetric hearing					
Dizziness		N=4	HL within previous 3 m					
Concomitant hearing abnormal		N=4	Ototoxic drugs					
Severe thrombotic DSD		N=3	Preexisting tinnitus					
Severe cardiac disease		N=3	Intelligence incapacity					
Severe renal disease		N=3	Severe organ impairment					
Acute Trauma		N=3	Pregnancy/breast-feeding					
Diabetes Mellitus		N=2						
		Randomised: N=210						
Day 1	HES 45g	N=53	HES 30g	N=54	HES 15g	N=51	Glucose 5%	N=50
Drop-outs	SAE: Anaphylactic reaction: N=1	SAE: Common to all: N=1	Complete remission: N=1				Other reason: N=2	Complete remission: N=2
Day 3 (infusion)		N=52		N=53		N=50		N=48
Drop-outs	Severe pruritus: N=1	Complete remission: N=1	Complete remission: N=1	Complete remission: N=1	Complete remission: N=1	Complete remission: N=1	Complete remission: N=1	Complete remission: N=1
Day 7		N=51		N=52		N=49		N=47

Tabelle 2: Definition der Kategorien der Hörerholung

Klasse	Kriterien	auf der Skala
Komplette Erholung	Hörverlust ≤ 5 dB	Hörverlust an Tag X
Zufriedenstellende Erholung	Hörverlust < 50% Hörverlust _{Tag 0}	Relativer Hörgewinn
Partielle Erholung	Hörgewinn ≥ 5 dB	
Keine Veränderung	-5 dB < Hörgewinn _{Tag 7} < +5 dB	Hörgewinn
Verschlechterung	Hörgewinn < -5 dB	

Tabelle 3: Verlauf des Hörverlustes/Hörgewinns unter einwöchiger Therapie über alle Frequenzen des Hauptsprachbereichs (500Hz-4000Hz) gemittelt

Variable	H (45g Tag)	M (30g Tag)	L (15g Tag)	G (Glucose 5%)
Hörverlust vor Therapiebeginn (Median; IQR)	41 ± 17	44 ± 16	45 ± 18	42 ± 20
Hörverlust in Woche 1 (Median; IQR)	14 ± 11	14 ± 8	14 ± 9	13 ± 8
Hörverlust in Woche 2 (Median; IQR)	30 ± 17	30 ± 15	30 ± 14	32 ± 20
Hörverlust in Woche 3 (Median; IQR)	15 ± 8	16 ± 9	16 ± 9	15 ± 8

Tabelle 4: Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	H	M	L	G	Total
Pruritus	4/53 (7.5%)	3/54 (5.6%)	2/51 (3.9%)	3/50 (6.0%)	12/208 (5.7%)
Ödem	2/53 (3.8%)	4/54 (7.4%)	3/51 (5.9%)	2/50 (4.0%)	11/208 (5.3%)
Ödem	1/53 (1.9%)	3/54 (5.6%)	3/51 (5.9%)	3/50 (6.0%)	10/208 (4.8%)
Ödem	1/53 (1.9%)	3/54 (5.6%)	3/51 (5.9%)	3/50 (6.0%)	10/208 (4.8%)
Ödem	1/53 (1.9%)	3/54 (5.6%)	3/51 (5.9%)	3/50 (6.0%)	10/208 (4.8%)
Ödem	1/53 (1.9%)	3/54 (5.6%)	3/51 (5.9%)	3/50 (6.0%)	10/208 (4.8%)

Abbildung 1: Hörerholung nach einer Woche von Patienten mit Therapiebeginn später als 48h nach Hörsturz

Abbildung 2: Hörerholung nach einer Woche von Patienten mit Therapiebeginn > 48h nach Hörsturz oder syst. Blutdruck > 140mmHg

Abbildung 3: Dauerhafte Hörerholung nach 90 Tagen von Patienten mit Therapiebeginn > 48h oder syst. Blutdruck > 140 mmHg

Wir danken den Mitgliedern der Studiengruppe

In Deutschland: D. Adler / U. Fröschl, Berlin; K. Frese / J. Schmelzer, Kiel; E. Gehrking / T. Berg, Lübeck; T. Günzel / C. Erle, Potsdam; H. Gudziol / K. Sahm, Jena; W. Hepp / J. Arndt, Karlsruhe; K. Hörmann / N. Hammerschmitt, Mannheim; O. Kaschke, Berlin; B. Klee, Brandenburg; S. Petzold, Dresden-Friedrichstadt; C. Reißner / K. Sedighi, Heidelberg; R. Weber/S. Rudolph, Stuttgart; J.A. Werner / A. Teymoortash, Marburg;

In der Tschechischen Republik: J. Betka, Praha; J. Klačanský, Olomouc; R. Kostřica, Brno; A. Pellant, Pardubice; J. Vokurka, Hradec Kralove;

In Rumänien: S. Baschir, Arad; M. Bera, Alba Iulia; G. Comşa, Constanta; M. Cosgarea, Cluj Napoca;

In Österreich: F. Heger, Linz; P. Löffler, Linz; J. Meindl, Linz.

Sponsor dieser Studie ist die Fresenius Kabi Deutschland GmbH.