

Współczesna terapia autoimmunizacyjnej choroby ucha wewnętrznego

Current therapy of autoimmune inner ear disease

WALDEMAR NAROŻNY^{1/}, IVAN KOCIĆ^{2/}

^{1/} Katedra i Klinika Otolaryngologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

^{2/} Katedra i Zakład Farmakologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Autorzy dokonali przeglądu najnowszego piśmiennictwa dotyczącego autoimmunizacyjnej choroby ucha wewnętrznego (AIED), przedstawiając m.in. epidemiologię, obraz kliniczny, współczesną diagnostykę laboratoryjną, sposoby rozpoznawania i leczenia tej choroby. Szczególną uwagę autorzy poświęcili wzrastającym możliwościom współczesnej terapii AIED, w tym m.in. wielokierunkowej farmakoterapii (sterydy, leki immunosupresyjne, blokery cytokin) oraz plazmaferezy.

Słowa kluczowe: *choroba autoimmunizacyjna ucha wewnętrznego, współczesna terapia, sterydy, blokery TNF- α , plazmafereza*

The authors have presented an overview of the latest literature on autoimmune inner ear disease (AIED), presenting, among other things, epidemiology, clinical picture, contemporary laboratory diagnostics, methods of recognition and treatment of this disease. Particular attention has been paid by the authors to the increasing possibilities of the contemporary therapy of AIED, including among others, multidirectional pharmacotherapy (steroids, immunosuppressive drugs, anti-cytokine drugs) and plasmapheresis.

Key words: *inner ear, autoimmune inner ear disease, current therapy, steroids, anti-TNF- α drugs, plasmapheresis*

© Otorynologia 2017, 16(1): 1-8

www.mediton.pl/orl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

prof. dr hab. med. Waldemar Narożny
Katedra i Klinika Otolaryngologii GUMed
ul. Smoluchowskiego 17, 80-216 Gdańsk
tel. 58 3493393, fax 58 3493120
e-mail: naroznyw@gumed.edu.pl

Uwagi wstępne

Zaburzenia immunologiczne brane są każdorazowo pod uwagę w etiopatogenezie uszkodzeń bądź zniszczeń ucha wewnętrznego, obok takich czynników jak: zaburzenia naczyniowe (skurcz naczyń, zator, zakrzep), infekcje wirusowe czy uraz. Reakcja immunologiczna nie zawsze musi kończyć się upośledzeniem sprawności działania danego narządu, czego dowodem mogą być wyniki prowadzonej przez Woolfa i wsp. ogólnoustrojowej immunizacji świnki morskiej antygenem wirusowym, która przyniosła ochronę ucha wewnętrznego przed późniejszymi infekcjami wirusowymi [1]. Odpowiedź immunologiczna ucha wewnętrznego, ze względu na wrażliwość na uszkodzenia struktur komórkowych tego narządu jak i trudności w ich regeneracji, winna być przez ustrój precyzyjnie kontrolowana i nadzorowana. Brak tej kontroli, bądź rozregulowanie jej mechanizmów, doprowadza do wielu schorzeń o prawdopodobnej etiologii immunologicznej, w tym również chorób

ucha wewnętrznego [2, 3]. Listę chorób ucha o podłożu immunologicznym sporządziła przez Yoo i wsp. przedstawia tabela I [4].

Tabela I. Choroby ucha o podłożu immunologicznym [wg 4]

Anatomiczna część ucha	Jednostka chorobowa
Ucho zewnętrzne	Zapalenie chrząstek małżowiny usznej Nawracające wieloogniskowe zapalenie chrząstek
Błona bębenkowa	Tympanoskleroz
Ucho środkowe	Otoskleroz
	Wysiękowe zapalenie ucha środkowego Martwicze zapalenie ucha środkowego Perlak
Ucho wewnętrzne	Autoimmunizacyjna choroba ucha wewnętrznego (AIED) Choroba Ménière'a Otoskleroz
	Zapalenie naczyń ślimaka Nagły niedosłuch czuciowo-nerwowy

W 1979 r. McCabe jako pierwszy opisał grupę 18 chorych z obustronnym, asymetrycznym niedosłuchem odbiorczym rozwijającym się w okresie tygodni bądź miesięcy, u których uzyskano poprawę słuchu po leczeniu kortykosteroidami. Zaproponował on nazwę tego schorzenia: autoimmunizacyjna choroba ucha wewnętrznego (*autoimmune inner ear disease, immune-mediated inner ear disease, progressive sensorineural hearing loss, rapidly progressive sensorineural hearing loss, AIED*), podał jego definicję oraz zasugerował możliwość uzyskania poprawy słuchu po rozpoczęciu właściwego leczenia [5]. Kryterium czasowe rozwoju choroby określone w definicji przez McCabe'a (tygodnie, miesiące) jest ważnym elementem różnicującym to schorzenie od nagłej głuchoty (godziny, dni) czy niedosłuchu związanego z procesem starzenia się (*presbycusis*) (lata). U części chorych z AIED (15-30%) jej objawom towarzyszą zmiany charakterystyczne dla innych, ogólnoustrojowych chorób autoimmunologicznych [6-8]. Zestawienie autoimmunologicznych chorób ogólnoustrojowych w przebiegu których może pojawić się odbiorcze uszkodzenie słuchu zostało sporządzone przez Yoo i wsp. [4]. Przedstawia je tabela II.

Tabela II. Ogólnoustrojowe choroby autoimmunologiczne z możliwym towarzyszącym uszkodzeniem ucha wewnętrznego [wg 4]

Nawracające wieloogniskowe zapalenie chrząstek
Układowy toczeń trzewny
Guzkowe zapalenie naczyń
Reumatoidalne zapalenie stawów
Zespół Sjögrena
Twardzina uogólniona
Nużliwość mięśni (<i>myasthenia gravis</i>)
Choroba Hashimoto
Zespół Goodpastura
Zespół Vogt-Koyanagu-Harada
Zespół Cogana
Choroba Behceta
Sarkoidoza
Wrzodziejące zapalenie jelit
Ziarniniak Wegenera

Epidemiologia AIED

Częstość występowania AIED jest trudna do ustalenia. Trudność ta potęgowana jest brakiem specyficznego dla tej choroby testu diagnostycznego. Prawdopodobnie choroba ta dotyczy mniej niż 1% wszystkich chorych z zaburzeniami słuchu i równowagi [9]. Częściej chorują kobiety, a początkowe objawy pojawiają się między 20. a 50. rokiem życia. W materiale Hughesa i wsp. kobiety między 17. a 42. rokiem życia stanowiły 65% wszystkich badanych chorych [cyt. wg 10]. U 20% spośród nich

w okresie późniejszym do objawów AIED dołączały się objawy ogólnoustrojowej choroby autoimmunologicznej.

Obraz kliniczny AIED

Na obraz kliniczny AIED składa się postępujący, często fluktuacyjny, obustronny niedosłuch odbiorczy rozwijający się w okresie tygodni bądź miesięcy. Szybkość rozwijania się niedosłuchu jest większa niż dla *presbycusis*, a mniejsza niż w nagłym niedosłuchu czuciowo-nerwowym [6-9]. Niedosłuch pojawiający się w przebiegu AIED jest jedynym niedosłuchem odbiorczym poddającym się leczeniu. U ponad połowy chorych pojawiają się również różnie nasilone objawy przedsiolkowe takie jak uczucie niestabilności podłoża, ataksja, położeniowe i napadowe zawroty głowy [9, 10]. Zmiany chorobowe obejmują u większości chorych (79%) oba uszy, a niedosłuch może być zarówno obustronnie symetryczny, jak i asymetryczny. Szumy uszne i uczucie pełności w uszach zgłasza 25-50% chorych. Badanie otoskopowe prawie u wszystkich chorych wypada prawidłowo. Jako kazuistyczne należy traktować opisy chorych z AIED, u których stwierdza się uszkodzenie błony bębenkowej, ucha środkowego bądź porażenie nerwu twarzowego [10].

Badania laboratoryjne w AIED

W chwili obecnej brak jest swoistego, możliwego do klinicznego stosowania testu dla autoimmunizacyjnej choroby ucha wewnętrznego [9]. Do niedawna za taki test uważano ocenę w surowicy krwi miana przeciwciał przeciwko białku szoku termicznego HSP 70 metodą Western-blot [11]. Moscicki i wsp. widzieli jego przydatność u tych chorych z AIED, u których nie stwierdza się innych ogólnoustrojowych chorób autoimmunologicznych, wrażliwych na kortykosteroidoterapię [12]. Badania sprzed kilku lat ujawniły jednak niską czułość testu; (test wypadał dodatnio jedynie u 22% chorych z AIED [13]). Niska jest również swoistość testu – wynik dodatni uzyskiwano równie często u chorych z AIED jak i u zdrowych [14, 15]. Jeszcze w 1999 r. Hirose i wsp. jako najbardziej efektywny i stosunkowo tani zestaw badań przesiewowych u chorych z podejrzeniem AIED określili badanie Western-blot HSP 70 połączone z OB [11]. W 2008 r. wprowadzono do praktyki klinicznej test oceniający w surowicy krwi, metodą ELISA, poziom przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi IESCA (*Inner Ear Supporting Cell Antigen*) umiejscowionemu na powierzchni komórek podstawnych narządu Cortiego świnki morskiej. Chorzy, u których takie przeciwciała stwierdzano uzyskują po leczeniu kortykosteroidami trzykrotnie wyższą poprawę audiometryczną

słuchu. Czulość i swoistość tego testu jest znacznie wyższa niż dotychczas stosowanego testu Western-blot anty-HSP 70 [16].

Trwają intensywne poszukiwania antygeny specyficznego dla zmian autoimmunologicznych zachodzących w uchu wewnętrznym w przebiegu AIED. Duże nadzieje wiąże się z kochliną, białkiem obecnym w macierzy pozakomórkowej ucha wewnętrznego [17].

Rozpoznanie AIED

Rozpoznanie AIED opiera się na danych klinicznych, wykazaniu, w oparciu o wykonywane co miesiąc badania audiometryczne, postępującego charakteru niedosłuchu oraz dobrej wrażliwości chorego na podjęte leczenie immunosupresyjne [2, 3, 9].

Przy stawianiu rozpoznania rekomendowana jest również, mimo stosunkowo niskiej ich specyficzności, znajomość wyników zarówno nieswoistych, jak i swoistych testów immunologicznych. W trakcie badań nieswoistych wykonywane są m.in. OB., poziomy kompleksów immunologicznych, przeciwciała przeciwdrożdżowe, przeciwciała przeciwtkankowe (za wyjątkiem tkanek ucha wewnętrznego), testy na antygeny HLA. Testy immunologicznie swoiste skierowane są na wykrycie obecności odpowiedzi immunologicznej (komórkowej i humoralnej) przeciwko antygenom ucha wewnętrznego. Do wykonywanych, przydatnych klinicznie testów immunologicznie swoistych, oceniających odpowiedź humoralną, należą testy immunofluorescencji pośredniej oraz testy wykonywane techniką Western-blot, pozwalające wykryć swoiste autoprzeciwciała skierowane przeciwko antygenom ucha wewnętrznego [8, 9, 18].

Leczenie AIED

Możliwości współczesnej terapii AIED są szerokie, stale rosnące. Opierają się głównie na możliwej do wielokierunkowego prowadzenia farmakoterapii, a ponadto plazmaferezie bądź dożylnym podawaniu immunoglobulin.

Farmakoterapia

Współczesna farmakoterapia AIED opiera się głównie na kortykosteroidoterapii i/lub podawaniu leków immunosupresyjnych (cyklofosfamid, metotrexat, azatiopryna). W ostatnich latach w leczeniu tej choroby wzrasta rola blokerów TNF- α oraz blokerów innych receptorów (np. IL-1) [2, 9, 19].

Kortykosteroidoterapia i leki chemiczne

Kortykosteroidy (głównie prednison lub dexametason) były i pozostają lekami pierwszego rzu-

tu stosowanymi w leczeniu AIED [3, 9]. Pozwalają one uzyskać znaczną poprawę słuchu (o więcej niż 15 dB) u 50%-60% chorych. W oparciu o dane z piśmiennictwa oraz własne doświadczenia kliniczne w leczeniu AIED Harris i wsp. w 2003 r. zaproponowali schemat leczenia tej choroby [20]. W schemacie tym dawka początkowa prednisonu wynosi 60 mg i należy utrzymywać ją przez 4 tygodnie. Dawka prednisonu dla dziecka powinna wynosić 1 mg/kg w.c./dobę, a terapia być prowadzona przez taki sam okres czasu jak u dorosłego. Po upływie 4 tyg. u chorych, u których nie uzyskano poprawy słuchu autorzy proponują stosunkowo szybko, w ciągu 10 dni, odstawić kortykosteroidy. Dobry wynik miesięcznej terapii kortykosteroidowej pozwala lekarzowi na wolniejsze, trwające miesiąc zmniejszanie dawki prednisonu. Nawrót dolegliwości związanych z AIED łączy się z ponowną kortykosteroidoterapią.

Problemem są chorzy, u których nawrót dolegliwości pojawia się bezpośrednio po, bądź już w trakcie zmniejszania dawki kortykosteroidu. Nadzieją dla tych chorych miał być metotrexat, który, wg Sismanisa i wsp. przedłużał i utrwalał wyniki leczenia AIED prednisonem [21]. Wieloośrodkowe, randomizowane badania Harrisa i wsp. z 2003 r. wykazały jednak bezużyteczność metotrexatu w tej roli [20].

Brak poprawy słuchu po kortykosteroidoterapii ogólnej może być wskazaniem do podjęcia próby miejscowego, dożebkowego podania tego leku. Wyniki badań doświadczalnych Parnesa i wsp. wykazały, po dożebkowym podaniu sterydów ich wyższy poziom w przychłonce niż surowicy krwi [22]. W 2000 r. Yang i wsp. opublikowali wyniki badań klinicznych nad wpływem dożebkowego podawania różnych leków immunosupresyjnych na stan słuchu u chorych z AIED [23]. Choć nie wykazały one znaczącego wpływu podawanych tą drogą leków na poziom niedosłuchu, to w wielu ośrodkach klinicznych trwają dalsze prace nad tym zagadnieniem. Być może rozwiązania problemu należy szukać w szczegółach tej terapii (sposób podania leku, jego częstość, wysokość dawki jednorazowej i całkowitej, itp.).

Dla chorych z AIED opornych na leczenie kortykosteroidami bądź reagujących na ich odstawienie pogorszeniem słuchu, lekiem alternatywnym może być cyklofosfamid. Terapia tym lekiem związana jest jednak z możliwością wystąpienia nasilonych objawów toksycznych (zahamowanie funkcji szpiku kostnego, krwotoczne zapalenia pęcherza moczowego, zwiększona możliwość rozwoju nowotworu) oraz ryzykiem trwałej bezpłodności. Leku tego nie należy podawać dzieciom. Część autorów osiąga dobre wyniki łącząc podawanie kortykosteroidów z dożylnymi wlewkami cyklofosfamidu lub azatiopryny [24, 25]. W piśmiennictwie znajdują się

donesienia o próbach stosowania w leczeniu AIED innych leków immunosupresyjnych takich jak: cyklosporyna A czy FK 506 [10].

Leki biologiczne

Od początku nowego stulecia datuje się wzmożone zainteresowanie rolą TNF- α w patofizjologii uszkodzeń ucha wewnętrznego. Impulsem do rozpoczęcia tak ukierunkowanych badań stały się wyniki badań Yanga i wsp. z 2000 r. nad wpływem podawanych zwierzętom doświadczalnym dołbenkowo leków immunosupresyjnych (dexametason, cyklosporyna, fluorouracyl, FK 506) na obraz wywołanego drogą immunizacji zapalenia błędnika [23]. Leki te nie wywarły żadnego wpływu na obraz procesów zapalnych ucha wewnętrznego, jak i stan słuchu u badanych zwierząt. Badania innych autorów na podobnym modelu zwierzęcym wykazały natomiast szybkie gromadzenie się w uchu wewnętrznym komórek zapalnych, z których znaczna część posiadała zdolność produkcji TNF- α [3]. TNF- α jest prozapalną cytokiną, tworzoną przez aktywowane makrofagi, monocyty, komórki B i T oraz fibroblasty. TNF- α wywiera wpływ na komórki, łącząc się z odpowiednim receptorem na powierzchni błony komórkowej. Dotychczas zidentyfikowano dwa typy takich receptorów: TNF-R1 (białko p55) i TNF-R2 (białko p75). Pobudzenie tych receptorów pobudza komórki do produkcji i uwalniania cytokin. Podstawową rolą TNF- α jest tworzenie w tkance nacieku zapalnego z komórek immunokompetentnych oraz wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej. Wzbudziło to zainteresowanie badaczy i klinicystów lekami wpływającymi hamująco na aktywność TNF- α , zwłaszcza etanerceptem i infliksimabem [26-30]. Poniżej przedstawiono podstawowe informacje dotyczące budowy obu cytokin i mechanizmu ich działania.

Etanercept jest rekombinowanym białkiem receptorowym p75 Fc powiązany z częścią Fc ludzkiej IgG1. Etanercept, łącząc się poprzez swoje receptorowe białko p75 ze zlokalizowanym na powierzchni komórki receptorem p75, blokuje wiązanie TNF- α z tą komórką, a tym samym hamuje aktywność cytokiny. Preparat handlowy: Enbrel [31, 32].

Infliksimab jest chimerycznym ludzko-myśim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną jak i transbłonową formą ludzkiego TNF- α . Infliksimab tworząc *in vivo* stabilne kompleksy z ludzkim TNF- α hamuje aktywność tej cytokiny. Preparat handlowy: Remicade [33].

Badania na modelu zwierzęcym Satoh i wsp. [29] z 2002 r. potwierdzone przez Wangą i wsp.

w 2003 r. nad skutecznością blokera TNF- α – etanerceptu podawanego transtympanalnie, wykazały jego hamujący wpływ na wywołane doświadczalnie zapalenie błędnika i przyniosło poprawę słuchu [30]. Również wyniki pilotażowych badań nad wpływem ogólnoustrojowego podawania etanerceptu – blokera TNF- α chorym z AIED, przeprowadzone w 2001 r. przez Rahmana i wsp. i w 2003 r. przez Wangą i wsp., były początkowo zachęcające [30, 34]. Późniejsze rezultaty wskazywały jednak na efekt leku zbliżony do placebo [31, 32]. W 2006 r. Van Wijk i wsp. przedstawili wyniki kliniczne podawanego dołbenkowo u chorych z AIED infliksimabu [33]. Lek ten podawany drogą transtympanalną raz na tydzień, przez 4 tygodnie, prowadził do cofania się objawów chorobowych AIED. Autorzy uważali, że u chorych z AIED leczenie transtympanalne infliksimabem może stać się alternatywą systemowej kortykosteroidoterapii i nadzieją dla chorych, u których po leczeniu systemowym doszło do nawrotu choroby.

Niepokojąca jest obserwowana zwiększona zachorowalność na nowotwory tkanki chłonnej wśród chorych leczonych blokerami TNF [9].

W 2015 r. Brant i wsp. dokonali przeglądu piśmiennictwa poświęconego niesterydowej farmakoterapii AIED [19]. Wśród znalezionych 47 prac poświęconych temu tematowi w 12 autorzy przedstawili wyniki prospektywnych badań nad łącznie 272 osobami poddanymi niesterydowej farmakoterapii tego schorzenia [20, 25, 31-33, 35-41]. Tylko 3 spośród tych 12 badań było przeprowadzone zgodnie z zasadami EBM (badanie randomizowane z użyciem podwójnie ślepej próby) [20, 31, 40].

Tabela III przedstawia wyniki prospektywnych badań skuteczności 8 leków immunosupresyjnych w leczeniu AIED. Dwa spośród nich to leki chemiczne (metotrexat, azatiopryna), sześć pozostałych to leki biologiczne (etanercept, infliksimab, golimumab, enoxaparina, rituximab, anakinra).

Skutecznymi lekami w leczeniu badanych grup chorych z AIED okazała się azatiopryna (lek chemiczny) oraz cztery leki biologiczne (infliksimab, enoxaparina, rituximab, anakinra). Odsetek chorych z AIED spełniających określone na wstępie badań audiometryczne kryteria uzyskania odpowiedzi wynosił w tych grupach chorych od 53% do 83%. Wyniki trzech z czterech przeprowadzonych badań nad skutecznością metotrexatu w leczeniu AIED wskazywały na jego przydatność w leczeniu tej choroby. Zadawalającą reakcję audiometryczną uzyskano u 53% do 82% badanych [36-38]. Zaskakujące były wyniki czwartego, wieloośrodkowego badania 67 chorych z AIED przeprowadzonego przez Harrisa i wsp., opublikowane w 2003 r. [20]. Metotrexat nie okazał się skuteczniejszy od placebo w grupie

Tabela III. Przegląd wyników niesterydowej farmakoterapii AIED (wg Branta i wsp. [19] w modyfikacji własnej)

Autor/rzy, rok	Lek – nazwa chemiczna ew. handlowa	Charakter leku, punkt uchwytu, mechanizm działania	Czas terapii	Sposób podania leku	Liczba badań [N]	Odpowiedź [%]	Kryteria odpowiedzi	Komentarz
Matteson i wsp. [36], 2000	Metotrexat/Metotrexat®	Lek chemiczny, antymetabolit; lek o silnym działaniu immunosupresyjnym; antywitamina kwasu foliowego	1x dz. /12 m.	p.o.	11	82	↑ PTA o 10dB lub ↑ SRT o 15%.	Obserwacja 12 m. 18% subiektywna poprawa słuchu. 70% poprawa równowagi.
Salley i wsp. [37], 2001			BD	p.o.	53	53	↑ PTA o 10 dB bądź ↑ SRT o >15%.	Obserwacja 18 m. Zmniejszenie szumów usznych u 26%, poprawa równowagi.
Matteson i wsp. [38], 2001			1x dz. /12 m.	p.o.	17	65	↑ PTA o 10 dB bądź ↑ SRT o >15%.	Obserwacja 12 m. Subiektywna poprawa słuchu u 35%. Subiektywna poprawa równowagi u 33%.
Harris i wsp., [20], 2003 *			22 tyg.	p.o.	67	B – 80 K – 93,5	Zakończenie badania: ↓ w PTA o 15 dB w jednej bądź o 10 dB w dwóch sąsiadujących częstotliwościach bądź ↓ w SRT o >12%.	Obserwacja 12 m. Początek: miesiąc kortykosteroidy. Następnie 18 tyg. Metotrexat ↑ z kortykosteroidami. Badanie przerwano.
Saraçaydin i wsp. [25], 1993	Azathioprine/Azathioprine®	Lek chemiczny, antymetabolit; lek o silnym działaniu immunosupresyjnym i cytotoksycznym; metylonitroimidazolowa pochodna 6-merkaptopuryny; zmniejsza liczbę krążących limfocytów T i B.	Co-dzienne/3 m. + sterydy	p.o.	12	83	poprawa audiometryczna słuchu średnio o 15 dB w trzech częstotliwościach bądź ↑ o 20% w SRT.	Brak obserwacji. Podawano lek z kortykosteroidami. Powtórzono 3-mies. terapię.
Cohen i wsp. [31], 2005 *	Etanercept/Enbrel®	Lek biologiczny, bloker TNF-α.	2x tydz. /4 tyg.	i.m.	20	B – 13 K – 11	↑ 10 dB w PTA w dwóch sąsiadujących częstotliwościach bądź ↑ SRT o 12% po 12 tyg.	Obserwacja 12 tyg. Brak poprawy po 12 tyg. od zakończenia leczenia.
Matteson i wsp. [32], 2005			2x tydz. /24 tyg.	i.m.	23	30	↑ o 15 dB w PTA w jednej bądź ↑ o 10dB w dwóch sąsiadujących częstotliwościach w co najmniej jednym uchu bądź ↑ SRT o > 12%.	Obserwacja 24 tyg. Stabilizacja słuchu u 57% badanych.
Van Wijk i wsp. [33], 2006	Infliximab Remicade®, Remsima®	Lek biologiczny; chimeryczne ludzko-mysie przeciwciała monoklonalne klasy IgG; bloker TNF-α.	1x tydz. /4 tyg.	i.t.	5 (9)	80	Odstawienie sterydów bez zmian w PTA	Obserwacja 8-38 tyg. Możliwość odstawienia kortykosteroidów w grupie badanej. Grupa kontrolna – brak możliwości odstawienia kortykosteroidów.
Derebery i wsp. [39], 2014	Golimumab	Lek biologiczny; ludzkie, monoklonalne przeciwciała; bloker TNF-α.	1x 9 dni /35 dni	i.t.	10	30	Trwały słuch w PTA i SRT po odstawieniu sterydów.	Obserwacja 72 dni. Możliwość odstawienia kortykosteroidów.
Mora i wsp. [40], 2005 *	Enoxaparinum/Clexane®	Lek biologiczny, heparyna drobnocząsteczkowa; przeciwdziała immunologicznie wywołanym zakrzepom i wywiera działanie przeciwzapalne.	1x dz. /10 dni	s.c.	30	B – 73 K – 0	Nie określono.	Obserwacja 10 dni. Poprawa subiektywna słuchu, zmniejszenie szumów usznych, poprawa stanu immunologicznego.
Cohen i wsp. [41], 2011	Rituximab	Lek biologiczny; monoklonalne przeciwciała anty-CD20 skierowane przeciw komórkom B; bloker TNF-α.	2x /15 dni	i.v.	7	71	↑ o 10 dB w PTA w co najmniej jednym uchu bądź poprawa o >12% w SRT przez 24 tyg.	Obserwacja 48 tyg. Powrót słuchu do stanu przed rozpoczęciem kortykosteroidoterapii.
Vambutas i wsp. [35], 2014	Anakinra	Lek biologiczny; bloker IL-1.	1x dz. /84 dni	s.c.	13	58	↑ o 5 dB w PTA bądź ↑ o 12% w SRT w trakcie leczenia.	Obserwacja 180 dni. Za pozytywną odpowiedź osiągnięcie kryteriów audiologicznych podczas terapii.

↑ – poprawa; ↓ – pogorszenie; 0 – stabilizacja; p.o. – doustnie; i.m. – domięśniowo; i.t. – transtympalnie; s.c. – podskórnie; B – grupa badana; K – grupa kontrolna; SRT – próg rozumienia mowy; PTA – audiometria tonalna

Tabela IV. Leki najczęściej stosowane w leczeniu autoimmunizacyjnej choroby ucha wewnętrznego

Leki	Nazwy międzynarodowe	Nazwy handlowe zarejestrowane w Polsce (postać leku)	Parametry farmakokinetyczne
Leki chemiczne	Dexamethasone	Demezon (amp.)	t _{1/2} od 2- do 9h, iv 1-5h
	Prednison	Encorton (tab.)	T _{1/2} 2-3 h; PB<50%; metabolizowany do prednizolonu
	Metotrexatum	Ebetrexat (ampstryk.), Metex (wstrzyk.), Methotrexat ebewe (tab.), Trexan (tab.)	ok. 25 metabolitów, eliminacja trójfazowa t _{1/2} = I-45 min, II 3,5h, III-1012 h
	Azathioprinum	Imuran (tab. pow.)	Prolek, met. 6 MP, t _{1/2} około 2 h
	Cyclophosphamide	Demacylan (viol.)	t _{1/2} 3-12h; Vd=30-50L
	Cyclosporine	Cyclaid (kap. miękkie)	Vd 4-6L/kg M.C., 25 metabolitów, CYP3A4, t _{1/2} 10-27h; 98% PB
	FK 506 (Tacrolimus)	Prograf (kaps., kaps. twarde, amp.)	Vd 2,6 l/kg u dzieci; 0,85-1,4 l u dorosłych; 99%PB; t _{1/2} 7,7 do 15,3 h u dzieci, u dorosłych zmienny, 31-36h u zdrowych, 2,1-36 po przeszczepie; Cl 7-103 ml/min/kg
Leki biologiczne	Etanercept	Enbrel (amp.), Erelzi-biopod.	t _{1/2} 31,2 do 104,8h
	Infliximab	Remicade, (roz. do wstrz.), Inflectra-biopod.)	t _{1/2} 7-12 dni; Vd 3-6l
	Golimumab	Simponi (amp.)	t _{1/2} 2 tyg. Vd około 100 ml/kg
	Enoxaparine	Clexane, Clexane forte (amp.)	t _{1/2} 4,5-7h; u chorych z ClCr <30ml/min Cl zmniejszony o 30%
	Rituximab	MabThera (roz. do wstrzyk), Truxima-biopod.)	t _{1/2} 5-78 dni
	Anakinra	Kineret (ampstryk.)	t _{1/2} 4-6h

T_{1/2} – czas półtrwania; Vd – objętość dystrybucji; Cl – klirens; ClCr – klirens kreatyniny

chorych z AIED poddanych wcześniejszej, miesięcznej kortykosteroidoterapii. Niezadawalającymi wynikami zakończyły się badania prowadzone nad skutecznością etanerceptu i golimumabu w terapii chorych z AIED. Odsetek chorych, u których terapię określono jako skuteczną wynosił dla etanerceptu 13% i 30% [31, 32], a dla golimumabu 30% [39]. Stosunkowo mała ilość przeprowadzonych do chwili obecnej retrospektywnych badań, niewielka liczebność badanych grup chorych stawia przed wszystkimi zajmującymi się tym zagadnieniem ambitne zadanie kontynuacji prac na drodze dalszych, wieloośrodkowych, prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych uzupełnionych o wnioski z badań doświadczalnych.

Żaden z analizowanych 8 leków nie uzyskał do chwili obecnej akceptacji amerykańskiej FDA (*Food and Drug Administration*) w leczeniu AIED. Część z nich zostało przez FDA zaakceptowanych do samodzielnego stosowania (metotrexat, azathioprina, anakinra), bądź w skojarzeniu z innym lekiem immunosupresyjnym (rituximab z metotrexatem), w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów.

W tabeli IV przedstawiono zestawienie leków dotychczas najczęściej stosowanych w leczeniu AIED.

Plazmafereza

W 1997 r. Luetje i wsp. [42] przedstawili rezultaty swoich kilkuletnich, trwających od 1989 r., badań nad zastosowaniem plazmaferezy w leczeniu cho-

rych z AIED. Terapia polegała na podawaniu chorym ich własnej krwi pozbawionej uprzednio antygenów, przeciwciał, kompleksów immunologicznych i innych czynników odpowiedzi immunologicznej z częstością: trzy razy w tygodniu przez 2 tygodnie, a następnie raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Autorzy oceniają, że tą metodą można doprowadzić do 65% zmniejszenia efektów działania autoprzeciwciał [cyt. wg 10]. Hughes zaleca stosowanie plazmaferezy u chorych z AIED, u których 6-8 tygodniowe podawanie właściwej dawki kortykosteroidów nie przyniosło poprawy słuchu [cyt. wg 10]. Jest to bardzo drogi sposób leczenia AIED, uważany w chwili obecnej za sposób wspomagający całość leczenia tego schorzenia [9, 43].

Podsumowanie

1. Prowadzenie badań klinicznych nad AIED jest utrudnione przez rzadkość schorzenia, brak wiarygodnego markera laboratoryjnego choroby i różnorodność możliwych patomechanizmów rozwoju zmian immunologicznych w uchu wewnętrznym;
2. Postęp w terapii AIED jest ograniczany niewielką liczbą prowadzonych prospektywnych, zgodnych z zasadami EBM, badań klinicznych nad skutecznością wybranych leków immunosupresyjnych. W chwili obecnej żaden z tych leków nie uzyskał akceptacji FDA w leczeniu AIED. Badania powinny być kontynuowane na liczniejszych grupach badawczych;

3. Kierunki przyszłych badań nad patofizjologią, diagnostyką i terapią AIED to poszukiwanie we krwi chorych markera specyficznego dla tego schorzenia, prace nad lekiem mogącym precyzyjnie oddziaływać na przebieg procesów immunologicznych zachodzących w uchu we-

wnętrznym, wprowadzenie do badań klinicznych immunomodulatorów (np. α -interferonu, β -interferonu, copaxone), doskonalenie dróg bezpośredniego podawania leków do ucha wewnętrznego.

Piśmiennictwo

1. Woolf N, Harris J, Ryan A, Butler DM, Richman DD. Hearing loss in experimental cytomegalovirus infection of the guinea pig inner ear – prevention by systemic immunity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985; 94: 350-6.
2. Buniel MC, Geelan-Hansen K, Weber PC, Tuohy VK. Immunosuppressive therapy for autoimmune inner ear disease. *Immunotherapy* 2009; 1(3): 425-34.
3. Goodall AF, Siddiq MA. Current understanding of the pathogenesis of autoimmune inner ear disease: a review. *Clin Otolaryngol* 2015; 40: 412-19.
4. Yoo TJ, Yazawa Y. Immunology of cochlear and vestibular disorders. (w) *Textbook of audiology medicine. Clinical aspects of hearing and balance.* Luxton L, Furman JM, Martini A, Stephens D (red.). Martin Dunitz Taylor & Francis Group 2003: 61-87.
5. McCabe B. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol* 1979; 88: 585-9.
6. Ruckenstein MJ. Autoimmune inner ear disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 426-30.
7. Śliwińska-Kowalska M. Choroby ucha wewnętrznego o podłożu immunologicznym. (w) *Audiologia kliniczna.* Śliwińska-Kowalska M (red.). Mediton, Łódź 2005: 271-80.
8. Śliwińska-Kowalska M. Immunologia i immunopatologia ucha wewnętrznego. (w) *Audiologia kliniczna.* Śliwińska-Kowalska M (red.). Mediton, Łódź 2005: 79-84.
9. Hain TC. Autoimmune inner ear disease (AIED). <http://www.dizziness-and-balance.com/disorders/autoimmune/aied.html> [04.08.2017].
10. Harris JP, Surgeon S. Choroby ucha wewnętrznego o podłożu immunologicznym. *Otorynolaryngologia* 2007; 6(4): 163-78.
11. Hirose K, Wener MH, Duckert LG. Utility of laboratory testing in autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 1999; 109: 1749-54.
12. Moscicki RA, San Martin JE, Quintero CH, Rauch SD, Nadol JB, Bloch KJ. Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss. *JAMA* 1994; 272: 611-16.
13. Gottschlich S, Billing PB, Keithley EM, Weisman MH, Harris JP. Assessment of serum antibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss and Ménière's disease. *Laryngoscope* 1995; 105: 1347-52.
14. Yeom K, Gray J, Nair TS, Arts HA, Telian SA, Disher MJ, El-Kashlan H, Sataloff RT, Fisher SG, Carey TE. Antibodies to HSP-70 in normal donors and autoimmune hearing loss patients. *Laryngoscope* 2003; 113: 1770-6.
15. García Berrocal JR, Ramírez-Camacho R, Vargas JA, Millan I. Does the serological testing really play a role in the diagnosis immune-mediated inner ear disease? *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2002; 122: 243-8.
16. Zeitoun H, Beckman JG, Arts HA, Lansford CD, Lee DS, El-Kashlan AK, et al. Corticosteroids response and supporting cell antibody in autoimmune hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131: 665-72.
17. Baruah P. Cochlin in autoimmune inner ear disease: is the search for an inner ear autoantigen over? *Auris Nasus Larynx* 2014; 41: 499-501.
18. Śliwińska-Kowalska M. Choroby ucha wewnętrznego o podłożu immunologicznym. *Biblioteczka Prospera Meniere'a.* Kangur, Warszawa 2001, 5(1): 7-32.
19. Brant JA, Eliades SJ, Ruckenstein MJ. Systematic review of treatments for autoimmune inner ear disease. *Otol Neurotol* 2015; 36: 1585-92.
20. Harris JP, Weisman MH, Derebery JM, Harris JP. Treatment of corticosteroid – responsive autoimmune inner ear disease with methotrexate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1875-83.
21. Sismanis A, Thomson T, Willis HE. Methotrexate therapy for immune hearing loss: a preliminary report. *Laryngoscope* 1994; 104: 932-4.
22. Parnes L, Sun A, Freeman D. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999; 109: 1-17.
23. Yang GS, Song HT, Keithley EM, Harris JP. Intratympanic immunosuppressive for prevention of immune – mediated sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 2000; 21: 499-504.
24. Moscicki RA. Immune-mediated inner ear disorders. (w) Baloh RW (red.). *Balliere's Clinical Neurology.* Bailliere Tindall. London 1994; 3: 547-63.
25. Saraçaydin A, Katircioglu S, Karatay MC. Azathioprine in combination with steroids in the treatment of autoimmune inner-ear disease. *J Int Med Res* 1993; 21: 192-6.
26. Heywood RL, Hadavi S, Donnelly S, Patel N. Influximab for autoimmune inner ear disease: case report and literature review. *J Laryngol Otol* 2013; 15: 1-3.
27. Gopen Q, Keithley EM, Harris JP. Mechanisms underlying autoimmune inner ear disease. *Drug Discovery Today: disease mechanism* 2006; 3(1): 137-42.
28. Ma C, Billings P, Harris JP, Keithley EM. Characterization of an experimentally induced inner ear immune response. *Laryngoscope* 2000; 110: 451-6.
29. Satoh H, Firestein GS, Billings PB, Harris JP, Keithley EM. Tumor necrosis factor- α , an initiator and etanercept, an inhibitor of cochlear inflammation. *Laryngoscope* 2002; 112: 1627-34.
30. Wang X, Truong T, Billings PB, Harris JP, Keithley EM. Blockage of immune-mediated inner ear damage by etanercept. *Otol Neurotol* 2003; 24: 52-7.
31. Cohen S, Shoup A, Weisman MH, Harris J. Etanercept treatment for autoimmune inner ear disease: results of a pilot placebo – controlled study. *Otol Neurotol* 2005; 26: 903-7.

32. Matteson EL, Choi HK, Poe DS, Wise C, Lowe VJ, McDonald TJ, Rahman MU. Etanercept therapy for immune-mediated cochleovestibular disorders: a multicenter, open-label, pilot study. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 337-42.
33. Van Wijk FV, Staecker H, Keithley E, Lefebvre PP. Local perfusion of the Tumor Necrosis Factor α blocker infliximab to the inner ear improves autoimmune neurosensory hearing loss. *Audiol Neurotol* 2006; 11: 357-65.
34. Rahman MU, Poe DS, Choi HK. Etanercept therapy for immune-mediated cochleovestibular disorders: preliminary results in pilot study. *Otol Neurotol* 2001; 22: 619-24.
35. Vambutas A, Lesser M, Mullooly V, Pathak S, Zahtz G, Rosen L, Goldofsky E. Early efficacy trial of anakinra in corticosteroid-resistant autoimmune inner ear disease. *J Clin Invest* 2014; 124: 415-22.
36. Matteson EL, Tirzman O, Facer GW et al. Use of methotrexate for autoimmune hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 710-14.
37. Salley LH Jr, Grimm M, Sismanis A, Spencer RF, Wise CM. Methotrexate in the management of immune mediated cochleovestibular disorders: clinical experience with 53 patients. *J Rheumatol* 2001; 28: 1037-40.
38. Matteson EL, Fabry DA, Facer GW, Beatty CW, Driscoll CL, Strome SE, McDonald TJ. Open trial of methotrexate as treatment for autoimmune hearing loss. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 146-50.
39. Derebery MJ, Fisher LM, Voelker CCJ, Calzada A. An open label study to evaluate the safety and efficacy of intratympanic golimumab therapy in patients with autoimmune inner ear disease. *Otol Neurotol* 2014; 35: 1515-21.
40. Mora R, Jankowska B, Passali GC, Mora F, Passali FM, Crippa B, Quaranta N, Barbieri M. Sodium enoxaparin treatment of sensorineural hearing loss: an immune-mediated response?. *Int Tinnitus J* 2005; 11: 38-42.
41. Cohen S, Roland P, Shoup A, Lowenstein M, Silverstein H, Kavanaugh A, Harris J. A pilot study of rituximab in immune-mediated inner ear disease. *Audiol Neurotol* 2011; 16: 214-21.
42. Luetje CM, Berliner KI. Plasmapheresis in autoimmune inner ear disease: long-term follow-up. *Am J Otol* 1997; 18: 572-6.
43. Hussain NS, Rumbaugh J, Kerr D, Nath A, Hillis AE. Effects of prednisone and plasma exchange on cognitive impairment in Hashimoto encephalopathy. *Neurology* 2005; 64: 165-6.