



Onko kortisoni-hoidosta apua Menieren taudissa?

Vertaistukiryhmä. Pyykkö Ilmari, professori., Kentala Erna, dosentti, Levo Hilla, dosentti, Vinaya Manchaiah, professori

Yhteenveto. Kortisonia käytetään usein Menieren taudin hoidossa sekä Pohjois-Amerikassa, Aasiassa että Euroopassa. Tutkimustulokset kortisonin hyödyistä ovat olleet ristiriitaisia. Riittävän suuret sisäkorvapitoisuudet saadaan ruiskuttamalla kortisonia välikorvaan. Yhdessä huolellisesti tehdyssä tutkimuksessa, jossa verrattiin kortisonin tehoa gentamysiinin tehoon, voitiin todeta kortisonin olevan yksi varteenotettava hoitomuoto huomauksen hoidossa. Oheisessa kirjoituksessa käymme lävitse tämänhetkistä tietoa kortisonin käytöstä ja sen soveltuvuudesta Menieren taudin huimausoireen hoitoon.

Kortisoni on elimistön itse tuottama ”stressihormooni”

Kortisoni on ollut lääkeaineena käytössä melkein 70 vuotta: ensimmäinen kortisoni-injektio eli niin sanottu kortisonipiikki pistettiin kroonista reumaa sairastaneelle potilaalle Yhdysvalloissa vuonna 1948. Kortisonin teho piilee sen kyvyssä hillitä tehokkaasti tulehdusta, minkä seurauksena oire, kuten tulehdukseen liittyvä kipu, poistuu tai vaimenee merkittävästi. Samalla kun kortisoni hillitsee kipureaktiota se estää tulehduksen aiheuttamaa solukuolemaa ja rajoittaa tulehduksen vaikutuksia. Se vaikuttaa myös elimistön puolustusjärjestelmään ja sammuttaa tehokkaasti tulehdusta autoimmuunitaudeissa. Menieren taudilla on paljon yhteistä autoimmuunisairauksien kanssa ja useilla Menieren tautia sairastavilla potilailla on verenkuvassa viitteitä autoimmuunisairaudesta

Kortisoni on lisämunuaisen kuorikerroksen hormoni. Tarkemmin se on kortikosteroidi, ja siinä on useita kemiallisia alaryhmiä, jotka syntyvät joko kehossa tai syntetisoidaan lääkelaboratorioissa. Useimmiten hoidossa eri kortisonivalmisteet mainitaan yhteisnimellä vaikka eri valmisteilla on joukko erilaisia vaikutuksia ja sivuvaikutuksia. Lääkkeellisesti kortisonia voidaan käyttää suonensisäisesti, suun kautta tai voiteena. Riippuen kortisonivalmisteesta sen vaikutukset välittyvät soluihin kortisoni-reseptorin ja mineraalikortikoidi-reseptorin välityksellä. Molempia reseptoreita on runsaasti sisäkorvassa.

Sekä liian pienet että liian suuret kortisonimäärät aiheuttavat häiriöitä elimistössä ja varsinkin keskushermoston toiminnassa. Rasittuneisuus eli stressi lisää kortisonin tuotantoa, mistä syystä sitä kutsutaan stressihormoniksi. Matalat kortisonimäärät aiheuttavat häiriöitä keskushermoston toiminnassa kuten uupumusta, painon laskua, matalaa verenpainetta, pahoinvointia ja ripulia muiden harvinaisempien oireiden joukossa. Tunnetuin kortisonin puutoksesta elävä henkilö lienee yhdysvaltain aikaisempi presidentti John F. Kennedy. Suuret kortisoniannokset aiheuttavat mielihyvää, unettomuutta, levottomuutta, psykooseja ja johtavat Cushingin tautina tunnettuun oireyhtymään.

Viimeaikaisissa tutkimuksissa on todettu esim. keskushermoston liittyvien sairauksien vaikutusten olevan erilaisia henkilöillä, joilla esiintyy kortisonireseptoreiden rakenteellisia muutoksia. Erityisesti kortisoni reseptorin, CRHR1-reseptorissa oleva genotyyppi Rs110402 suojaaa potilasta vaikeisiin sairauksiin liittyvältä uupumiselta, ahdistumiselta ja masennukselta. Toistaiseksi potilastyössä ei analysoidaan

kortisoni-reseptoreita vaikka siitä saataisiin apua ja ymmärtämistä, esimerkiksi miksi Menieren taudissa uupuminen ja ahdistus ovat yleisiä ja miksi tautia sairastavat uupuvat niin eri tavoin.

Kortisonia valmistetaan lisämunuaisissa eri määriä vuorokauden ajan mukaan. Normaalisti kortisonia tuotetaan plasman 14-70µg/pv ja kortisonin pitoisuudet ovat huipussaan aamuisin. Vauriot, tulehdukset, kipu ja kylmä aiheuttavat 10-kertaisen erityyksen normaaliin tilaan nähden. Kortisonin puoliintumisaika on 80 min ja synteettisen kortisoni-valmisteen deksametasonin puoliintumisaika on 2-5 tuntiin.

Kortisonin käyttö Menierin taudissa.

Sisäkorvasairauksien hoidossa lääkkeenä käytetään usein kortisolia, prednisonia tai deksametasonia. Välikorviin ruiskutettu prednisoni läpäisee ikkunakalvoston ja on mitattavissa huipussaan tunnin kuluttua injektioista sisäkorvassa. Vain noin 2% välikorvaan laitetusta prednisonista läpäisee sisäkorvaesteen. Kortisonipitoisuudet ruiskutettuna välikorvaan ovat merkittävästi suurempia kuin suun kautta tai laskimoon annettuna. Deksametasonin tulehdusta estävä vaikutus on huomattavasti voimakkaampi kuin muiden kortisoni-valmisteiden. Sisäkorvasairauksissa käytetäänkin useimmiten välikorvaan annosteltua useimmiten deksametasonia.

Kortisonin hyöty avoimissa tutkimuksissa Menieren taudissa.

Kokeellisesti kortisonia on selvitetty Menieren taudin hoidossa. Useimmat tutkimukset ovat ns. avoimia tutkimuksia, jossa potilaan oireet mitataan ennen hoitoa ja hoidon jälkeen. Tutkimus ei ota huomioon taudin vaihtelua vuodenajan mukaan eikä hoidon lumevaikutusta. Taulukossa 1 on esitetty eri tutkijoiden kuvaamia hoitotuloksia välikorvaan laitetun kortisonin jälkeen.

Taulukko 1. Kliiniset tutkimukset kortisonin tehosta Menieren taudissa. Taulukossa esitetty tutkijajoukko ja tutkimukseen osallistuneiden määrä, sekä tutkijoiden havaitsema hyöty/apu potilaalle.

Tutkija	Potilaiden lukumäärä	Huimauksesta parantuneiden määrä %
Arriaga ja Goldman, 1998	15	30%
Barrs ym., 2001	21	52%
Hirvonen ym., 2000	17	0%
Sakata ym., 1986	21	100%
Sennaroglu ym., 1999, 2001	24	70%
Shea ym., 1996	28	96%
Silverstein ym., 1998	17	0%
yhteensä	135	57%

Merkillepantavaa, että yksikään näistä *taulukon 1* tutkimuksista ei ollut satunnaistettu eikä tutkimusta tehty verrokkia ja lumelääkitystä käyttäen. Hoitotulokset vaihtelivat 0% aina 100% asti. Keskimääräinen hyöty huimauksen hoidossa oli 57%. Menieren taudissa hyviä hoitotuloksia saadaan lumelääkityksellä melkoisen paljon ja tulokset ovat osaltaan lumehoitoa vastaavia. Esimerkiksi Betahistiini-lääkkeen hoitotuloksissa on BEMED tutkimuksessa (2016) todettiin lumelääkkeellä olevan 47% hoitovaste, kun taas satunnaistetuissa ja lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa lääkkeen hyödyt ovat marginaaliset tai

hyötyä ei voida lainkaan osoittaa. Kliiniset havainnot hoidon tehosta ovat viitteellisiä ja positiivisesti ajatellen on mahdollista, että ainakin osa menierikoista voi hyötyä kortisonista. Siksi on tarpeen tarkastella kortisonin hoitotuloksia tarkemmin kontrolloiduissa tutkimuksissa seuraavassa kappaleessa.

Kortisonin hyöty vertailututkimuksissa Menieren taudissa.

Tieto kortisonin hyödyllisyydestä Menieren taudissa vaatii selvittämistä lumelääkityksen kera tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa ja tulokset tulisi varmistaa eri tutkijaryhmien tekemissä samanlaisissa tutkimuksissa. Useita kontrolloituja tutkimuksia onkin tehty Menieren taudissa ja ne on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. Yhteenveto kontrolloiduista tutkimuksista Menieren taudissa huimauksen ollessa ns. hoidon onnistumisen kriteeri. (Patel M, 2017, Journal of Otology). Tulokset on analysoituu 2 v. kuluttua hoidosta

Tutk. tekijä	Injektioiden lukumäärä	Lisäinjektiot	Kortisonilla hoidettujen potilaiden lukumäärä	Huimauksesta parantuneiden määrä %
Barrs, 2004	4	kyllä	34	24%
Garduno-Anaya ym., 2005	5	ei	11	82%
Boleas-Aguirre et al., 2008	1	kyllä	129	91%
Herraiz ym., 2010	3	kyllä	29	78%
Casani ym., 2012	3	kyllä	28	43%
Martin-Sanz ym., 2013a	3	Ei	53	15%
McRackan ym., 2014	2	kyllä	159	81%
She ym., 2015	10	ei	16	81%
Patel ym., 2016	4	Kyllä	30	70%
Leng ym., 2017	7	Kyllä	23	74%
<i>Yhteensä</i>			<i>512 hoidettua</i>	<i>70% oireeton</i>

Taulukon 3 tuloksissa on esitelty parantuneiden määrä eri tutkimuksissa yhteensä 512 hoidetuista potilaasta 357 parani huimauksesta (70%). Kuten tuloksista ilmenee tutkijat käyttivät eri kortisonivalmisteita ja erilaisia annostusmalleja, joissa välikorvaan annettujen lääkkeiden antomäärät vaihtelivat aina yhdestä annoksesta 10 annokseen. Paraneminen vaihteli 15% aina 91% asti. Yhden injektion antama hyöty poikennut useiden injektioiden antamasta hyödystä. Useassa näistä tutkimuksista lääkityksen teho ei poikennut lumelääkkeen antamasta vasteesta (47%). Tällainen vaihtelu johtunee muista kuin lääkkeen tehosta ja muuttujia ovat esim. erot potilaiden valinnasta ja oireiden tulkinnassa.

Kortisoni verratuna gentamysiinin.

Yksi hyvä ja huolellisesti tehty tutkimus ansaitsee tarkemman esittämisen. Patelin ym. tekemässä tutkimuksessa selviteltiin satunnaistetun ja vertaislääkekontrolloidun hoidon vasteita Menieren taudissa. Tulokset julkaistiin alan arvostetussa lääketieteellisessä The Lancetin julkaisusarjassa v. 2017.

Tutkimusasetelmasta teki mielenkiintoisen se, että kontrollina käyteltiin gentamysiiniä. Gentamysiinillä on merkittävä huimausta parantava vaikutus, joka on todettu avoimissa ja satunnaistetuissa tutkimuksissa. Omissa tutkimuksissamme gentamysiini oli tehokas ja lopetti huimauksen 81% Menieren tautia sairastavilta potilailta.

Patelin tutkimukseen valittiin 60 toispuoleista Menieren tautia sairastavaa henkilöä iältään 18–70v. Heidät jaettiin kahteen ryhmään satunnaistetusti. Toisen ryhmä sai yhteensä kaksi ruisketta metylprednisoloni-injektiota (62.5 mg/mL) välikorvaan kahden viikon välillä. Toinen ryhmä sai kaksi ruisketta gentamysiiniä (40 mg/mL) myös kahden viikon välein. Hoitoa antanut sekä seurantaan osallistuneet lääkärit eivät tieneet kumpaa lääkettä annettiin. Seuranta-aika oli 2 vuotta. Kiertohuimaukskohtausten esiintyminen viimeisten 6 kk:n aikana (18–24 kk injektion jälkeen) verrattiin kohtausten esiintymiseen 6 kk. ennen ensimmäistä injektiota. Seuranta-aikana oli mahdollisuus antaa uusintaruiskutuksia.

Gentamysin-ryhmästä hoidon teho huimaukseen oli 67%. 8 potilasta tarvitsi ja sai uusia gentamysiinihoitoja ja heistä 2 vuoden kuluttua oli oireettomia 87%. kortisonia saaneesta ryhmässä hoito oli tehokas ja 70% potilaista oli vapaa huimauksesta. 15 tarvitsi uusintahoittoa ja kaksi näistä sai gentamysiiniä. Yhteensä uusinta-ruiskutuksia välikorvaan annettiin 1-10 kpl. Lopullinen kortisonin teho 2 vuoden kuluttua hoidosta oli 90%. Tulosten valossa kortisoni oli tehokas hoitomuoto Menieren taudissa.

Ketä tulisi hoitaa kortisonilla?

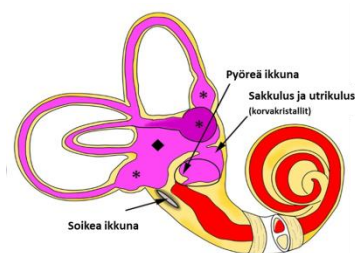
Patel ym. artikkelissa painotti, että valinta kortisonin ja gentamysin välillä tulee tehdä kliinisen osaamisen perusteella ja potilaan tilannetta huomioiden. Tällä hetkellä Meniere-työryhmä suosittelee kortisonin käyttöä välikorvaan paikallisesti välikorvaan ruiskutettuna mieluummin kuin suun kautta, koska pitoisuudet korvaan ruiskutettuna ovat lähes 100 kertaiset sisäkorvassa suun kautta annettuun lääkkeeseen nähden. Potilaat, jotka soveltuvat hoitoon ovat 70 v. täyttäneet, joilla gentamysin anto voi olla liiallinen riski tasapainon kadottamisen ja huonon toipumisen johdosta. Menieren tautia sairastavat henkilöt joilla on mitokondriogeenissä A1555G deletio eivät sovelly gentamysiinihoitoon ja heillä kortisoni voi olla hyvä vaihtoehto. Myös henkilöt, joilla on molemminpuoleinen Menieren tauti ovat ehkä turvallisimmin hoidettava kortisonilla. Neljäntenä ryhmänä ovat hyväkuuloiset potilaat, joiden kuuloa ei haluta riskeerata gentamysiinillä. On ilmeistä, että lääkitys sopii myös autoimmuunisairauksia sairastavalle menierikolle. Tällaisia ovat mm erilaiset suolistosairaudet, nivelreuma ja joukko harvinaisempia autoimmuunisiairauksia.

Uusien tutkimusten tarve?

Tämäkin tutkimus, kuten aikaisemmat muut tutkimukset herättävät kuitenkin kysymyksiä. Tutkijat eivät ole riittävän hyvin perehtyneitä sisäkorvan rakenteisiin ja lääkkeiden kulkuun välikorvasta sisäkorvaan. Olemme tehneet alalta merkittävän määrän koe-eläintutkimuksia sekä seuranneet ihmisellä miten MRI-kuvassa gadolinium-varjoaine kulkeutuu sisäkorvaan. Olemme myös selvittäneet sisäkorvaikkunoiden rakennetta. Ihmisellä pyöreän ikkunan paksuus on 70µm ja sen sisä- ja ulkopintaa peittää limakalvo, jossa on tiukat sidokset. Solujen tiukasta välistä kulkeutuu huonosti lääkkeet kalvon lävitse. Pyöreä ikkuna johtaa kuuloelimeen, ei tasapainoelimeen, joka huimauksessa on hoidon kohde. Sen sijaan soikea ikkuna, jota peittää kuuloluu nimeltään jalustin, läpäisee huokeitten nivelsiteittensä ansiosta helposti lääkkeitä sisäkorvaan. Soikea ikkuna sijaitsee aivan tasapainoelimen läheisyydessä. Siksi kortisoni samoin kuin gentamysiinikin tulee indisoida välikorvaan korkealle kuuloluuketjun lähelle. Varsinkin gentamysin annostuksella tällä on merkitystä, koska pyöreän ikkunan lähelle ruiskuttaminen voi aiheuttaa

kuulonalennusta. Kuvassa 1 on esitetty sisäkorva, sen kalvostorakenteet sekä pyöreän ja soikean ikkunan sijainti.

Kuva 1 Sisäkorvan rakenne, jossa erottuvat kolme kaarikäyvää. Utrikulus ja sakkulus, jossa sijaitsevat korvakristallit. Lisäksi simpukka, jossa sijaitsee kuuloelin.



Onko kortisonilla sivuvaikutuksia? Kirjallisuudessa on vain harvoin kuvauksia kortisoni aiheuttamasta kuulonalennuksesta, ja yhdessä julkaisussa kuulonalennus selitettiin johtuvan puhtaasta vedestä, josta elektrolyytit oli poistettu. Omien kokemusteni mukaa kortisoni on ollut syypää kahteen n. 10 dB kuulonalennukseen. Menieren taudissa usein sisäkorva ”elää” ja kuulonalennus voi johtua itse Menieren taudinkuulovaihtelusta. Patelin tutkimuksessa tärykalvoon oli jäänyt kahdella henkilöllä reikä. Muita sivuvaikutuksia havaittu.

Kortisonin tehosta ja turvallisuudesta tarvitaan vielä lisätutkimuksia, mutta Patelin ym. tutkimus antaa mahdollisuuksia kortisonihoidon kokeilemiselle. Tulevaisuudessa on myös mahdollista selvittää kortisonireseptoreiden toimintaa ja hoitaa niitä, joilla kortisonireseptoreiden rakenne suosii hoitovastetta.