

# Højdosis steroidbehandling til patienter med medullære traumer

Overlæge Preben Sørensen

Aalborg Sygehus, Neurokirurgisk Afdeling K

Det har igennem en årrække været standardbehandling at give infusion af høje doser steroider til patienter med neurologiske udfald efter traumatiske læsioner af rygmarven.

Behandlingen har været baseret på anbefalinger i randomiserede, klinisk kontrollerede undersøgelser offentliggjort i 1990 [1] og senest i 1997 [2]. Der har efterfølgende været rejst kritik af disse undersøgelser, ligesom man i senere undersøgelser ikke har kunnet fremkomme med samme optimistiske konklusioner, men derimod har kunnet påvise signifikant forekomst af komplikationer. Der er således grund til at overveje indikationen for fortsat brug af højdosis steroidbehandling til patienter med akutte spinale traumer (Figur 1).

## Teoretisk grundlag for anvendelsen af steroider til spinaltraumer

Mekanisk traume mod rygmarven medfører en kaskade af sekundære læsioner som følge af lokal iskæmi, inflammation og calciummedieret celleskade og celledød.

I dyreundersøgelser har man påvist, at methylprednisolon kan fungere som neuroprotektivt farmakon via hæmning af lipidperoxidering af cellevægge, hæmning af calciuminfluks til nervecellen, hvilket medfører hæmning af aktivering af lysosymale enzymer, og ved hæmning af det inflammatoriske respons. Ydermere øger binyrebarkhormon gennemblødningen af det skadede væv [3].

## Prospektive, randomiserede undersøgelser

Centralt i etableringen af behandlingsregimenerne var NASCIS 2-undersøgelsen [1], der blev gennemført som et randomiseret studie, hvor undersøgelsesgruppen fik en bolus på 30 mg methylprednisolon pr. kg efterfulgt af 5,4 mg pr. kg pr. time i 23 timer eller naloxone 5,4 mg pr. kg efterfulgt af 4,0 mg pr. kg pr. time over for en placebobehandlet gruppe. I alt 487 patienter blev inkluderet, og 95% blev fulgt op efter et år. Undersøgelsen var designet således, at randomisering skulle være iværksat inden for 12 timer efter det spinale traume. Nogle af effektparametrene var en motorscore på 0-5 på syv muskelgrupper på højre side, mens sensorisk score på 0-3 var undersøgt bilateralt.

Undersøgelsen gav ikke et signifikant resultat for den samlede undersøgelsesgruppe efter seks måneder eller 12 måneder. Der var ingen forskel i motorisk funktion, mens der efter

seks måneder var en sensorisk bedring, som imidlertid ikke kunne genfindes efter 12 måneder.

Efterfølgende lavede man imidlertid en analyse af en subgruppe (i alt 127 patienter hvoraf 62 fik steroid), som var blevet randomiseret inden for otte timer, og påviste signifikante forbedringer både motorisk og sensorisk efter både seks måneder og 12 måneder. Dette blev grundlaget for det behandlingsregimen, som siden begyndelsen af 1990'erne har været opfattet som en behandlingsstandard uden at have været genstand for et randomiseret studie.

Der har været rejst megen kritik af dette studie. Metodologisk kritiseres studiet for også at inkludere spinale læsioner under Th12-niveau. Alle grader af motorisk funktion - inklusive normal funktion - blev inkluderet. Der blev ikke foretaget nogen funktionel scoring af resultaterne, dvs. der blev ikke vurderet, om den påviste bedring medførte nogen forbedring af patienternes funktionsniveau. Der var ingen protokol for hverken den medicinske eller den kirurgiske behandling, der blev givet til patienterne ved siden af projektbehandlingen.

Det kan opfattes som efterrationalisering, at man som udgangspunkt har et randomiseringsvindue på 12 timer for derefter at rapportere resultater baseret på de patienter, som er randomiseret inden for otte timer.

Den anvendte statistik er også blevet kritiseret. Eksempelvis er der anvendt parametriske statistik til at analysere non-parametriske data med. I den oprindelige protokol var der planlagt analyse af 15 undergrupper af patienter. I den endelige analyse er disse simplificeret til tre undergrupper

I et japansk studie [4] forsøgte man at eftergøre resultaterne fra NASCIS 2-studiet og rapporterede om effekt på både mo-



Figur 1. Magnetisk resonans-skanning, som viser følger efter et cervikalt hyperekstensions-traume med kompressionsfraktur af corpora C4 og C5 samt læsion af ligamentum interspinosum. Der ses endvidere en diskret læsion af medulla spinalis.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

torisk og sensorisk status seks måneder efter traumet, men studiet var uden præcis randomisering og evaluering. Ydermere indgik kun 74% af 158 patienter i opfølgningen.

I et andet prospektivt, randomiseret studie [5] inkluderedes 106 patienter til fire behandlingsarme med henholdsvis steroid, nimodipin, steroid og nimodipin og placebo. Der kunne ikke påvises nogen forskelle mellem højdosis steroidbehandling og placebo efter 12 måneders opfølgning.

I NASCIS 3 -studiet [2] sammenlignede man 24 timers infusionsbehandling med 48 timers behandling uden at have nogen placebogruppe. Man rapporterede, at 48 timers behandling gav bedre resultater end 24 timers behandling – en forskel, der var signifikant, såfremt behandlingen var startet 3-8 timer efter traumet – men 48 timers behandling medførte øget forekomst af sepsis og pneumoni. Også dette studie har været genstand for kritik af både metodologiske og statistiske forhold. Eftersom undersøgelsen ikke indeholder en placebogruppe, bidrager den ikke til at afklare steroidbehandlingens effekt.

### Cochrane-metaanalyse

På baggrund af ovennævnte studier blev en metaanalyse publiceret i 2002, hvilket medførte en anbefaling af højdosis steroidbehandling [6]. Det svækker imidlertid analysen, at den er udfærdiget af *Bracken* - forfatteren til NASCIS-undersøgelserne – uden at han på nogen måde omtaler den kritik, der har været rejst af undersøgelserne allerede på daværende tidspunkt.

### Retrospektive undersøgelser

Flere retrospektive undersøgelser har været offentliggjort, og ikke i nogen af dem har man kunnet fremvise gavnlig effekt af højdosis steroidbehandling til patienter med medullære traumer [7, 8].

### Komplikationer

Behandling med højdosis steroidinfusion er ikke uden omkostninger. De fleste patienter med akutte medullære skader er blevet behandlet i intensivt regi, og mange er multitrauma-

tiserede med dårlig lungefunktion og er udsatte for septiske tilstande. Ud over øget forekomst af sårinfektioner er der også rapporteret om øget forekomst af pneumoni, hyperglykæmi og gastrointestinale komplikationer. Patienter med penetrerende læsioner havde dårligere udkomme. I flere undersøgelser er denne forekomst af komplikationer statistisk signifikant [7, 8].

### Betydning for andre læsioner

I det nylyt offentliggjorte CRASH-studie [9] blev effekten af højdosis steroidbehandling ved hovedtraumer undersøgt for 10.008 patienter. Patienterne blev randomiseret ligeligt i en behandlingsgruppe og en placebogruppe. Opfølgning blev gennemført for 96,7% vedkommende. I dette studie fandtes højsignifikant overdødelighed og forhøjet risiko for svær hjerneskade i gruppen, som behandlede med steroider. Af denne grund blev studiet stoppet præmaturot.

### Status

Højdosis steroidbehandling af traumatiske rygmarskader anvendes fortsat i vid udstrækning. I flere undersøgelser har man analyseret, på hvilken baggrund dette finder sted. Således dokumenterede *Eck* [10] i en amerikansk spørgeskemaundersøgelse, at 90,5% af adspurgte rygkirurger anvendte højdosis steroidbehandling til patienter med medullære traumer, men at kun 24,1% havde tiltro til behandlingens effekt. Derimod anførte 38,3% frygt for medikolegale konsekvenser som begrundelse. Resten anførte, at de startede behandlingen, fordi der eksisterede en afdelingsinstruks, der dikterede dette.

### Diskussion

Siden offentliggørelsen af NASCIS 2-undersøgelsen i 1990 har højdosis steroidbehandling til patienter med medullære traumer vundet stor udbredelse verden over. Dette til trods for at emnet har været kontroversielt lige siden, og til trods for at de tilgrundliggende undersøgelser har været genstand for massiv kritik for både diskutabel metodologi og statistik.

Når denne udbredelse har fundet sted, kan det hænge sammen med, at man i begyndelsen af 1990'erne ikke var så stringent, når det drejede sig om vurdering af evidensstyrke. Det er imidlertid klart, at der ikke er klasse 1-evidens, der berettiger at opretholde højdosis steroidbehandling som en behandlingsstandard eller klinisk retningslinje for akut behandling af medullære traumer. Post hoc-analysen i NASCIS 2 kan betragtes som svag klasse 2- eller i hvert fald som klasse 3-evidens for effekt, hvilket berettiger til at gøre behandlingen optional [3].

Opretholdelse af behandlingen som optional berettiges af, at den ikke er omkostningstung, og at selv beskedne gevinster i neurologisk funktion kan have betydelige positive konsekvenser for en rygmarskaded patients rehabilitering – ikke mindst ved cervikale rygmarskader. Dog bør den statistisk signifikante forekomst af komplikationer tages med i overve-

#### Faktaboks

Der er ingen videnskabelig begrundelse for at anvende højdosis steroidinfusion som standardbehandling eller som klinisk behandlingsretningslinje til patienter med traumatiske læsioner af rygmarsken

Der er klasse 1-evidens for, at behandlingen øger forekomsten af komplikationer

Der er klasse 1-evidens for, at højdosis steroidbehandling øger dødeligheden og giver dårligt udfald hos patienter med hovedtraume

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

jelserne, inden behandlingen påbegyndes. Behandlingen bør ikke strække sig ud over 24 timer, ligesom behandlingen ikke bør gives til patienter med åbne læsioner. Det er kontraindiceret at give behandlingen til patienter, der samtidig har et hovedtraume.

Det er bemærkelsesværdigt, at frygt for medikolegale konsekvenser dikterer læger i USA at give en behandling, som man inderst inde ikke tror på [10] velvidende, at der er klasse 1-evidens for, at en del patienter påføres komplikationer. I lande, hvor medicinsk jura må forventes at være baseret på fakta, bør ingen imidlertid frygte repressalier for at undlade at instituere behandlingen.

Såfremt man ønsker at bibeholde behandlingen i fremtiden, bør man følge op med en randomiseret undersøgelse, der omfatter patienter med cervikale læsioner, idet selv beskedne gevinster i denne patientgruppe kan have stor betydning for deres rehabilitering. Undersøgelsen bør afklare, om patienterne har strukturelle komplette eller delvise læsioner.

Korrespondance: *Preben Sørensen*, Neurokirurgisk Afdeling K, Aalborg Sygehus, DK-9100 Aalborg. E-mail: prebsoe@rn.dk

Antaget: 4. februar 2007  
Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

1. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in treatment of acute spinal cord injury. Results of the Second National Acute spinal Cord Injury Study. *New Engl J Med* 1990;322:1405-11.
2. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1997;277:1597-604.
3. Hadley MN. Pharmacological therapy in acute cervical spinal cord injury. I: Guidelines for management of acute cervical spinal Injuries. *Neurosurgery* 2002;50(3) suppl.
4. Otani K, Abe H, Kadoya S, et al. Beneficial effect of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of acute spinal cord injury. *Sekitsui Sekizui J* 1996;7:633-47.
5. Petitjean ME, Pointillart V, Dixmierias F, et al. Medical treatment of spinal cord injury in the acute stage. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998;17:114-22.
6. [6] Bracken MB. Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001046. DOI: 10.1002/14651858.CD001046.
7. George ER, Scholten DJ, Buechler CM et al. Failure of methylprednisolone to improve the outcome of spinal cord injuries. *Am Surg* 1995;61:659-63.
8. Heary RF, Vaccaro AR, Mesa JJ et al. Steroids and gunshot wounds to the spine. *Neurosurgery* 1997;41:576-83.
9. Edwards P, Arango M, Basilica L et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-59.
10. Eck JC, Nachtigall D, Humphreys SC et al. Questionnaire survey of spine surgeons on the use of methylprednisolone for acute spinal cord injury. *SPINE* 2006;31:E250-E253.

## Monitorering af forekomsten af fedme

Professor Thorkild I.A. Sørensen, læge Pernille Due, overlæge Bente Hansen, adj. professor Berit L. Heitmann, videnskabelig medarbejder Karina Jørgensen, sundhedsplejerske Anne Lichtenberg, professor Kim Fleischer Michaelsen, alment praktiserende læge Pia Müller & professor Bjørn Richelsen

Motions- og Ernæringsrådet, Søborg

I Danmark har vi en fedmeepidemi. Udviklingen af denne har været præget af betydelig heterogenitet mellem forskellige befolkningsgrupper og betydelige svingninger i den tidsmæssige udvikling [1]. Dette indebærer, at det er vanskeligt at afgøre, hvordan den reelt har udviklet sig. Endnu vanskeligere er det at forudsige, hvordan den vil udvikle sig fremover i de forskellige befolkningsgrupper. Man kan frygte, at epidemien vil udvikle sig i retning af tilstandene i en række andre lande, som er hårdere ramt end Danmark, og måske endda i retning af amerikanske tilstande med yderst alvorlige følger for folkesundheden [2].

Situationen i Danmark er speciel ved, at der faktisk fore-

ligger forskellige systematiske undersøgelser, hvori man beskriver epidemiens udvikling over en lang tidsperiode. De ældste data stammer helt tilbage fra 1930'erne [1]. Imidlertid dækker de fleste af disse data kun udvalgte dele af den danske befolkning, afgrænset ved køn, alder, region, tidsperiode og undersøgelsesprogram. De foreliggende data gør os derfor ikke i stand til at vurdere, om forekomsten af overvægt og fedme i den generelle befolkning reelt er stigende eller stagnerende. Det er et stort problem, at dataene er forbundet med så store usikkerheder, hvilket fremhæver nødvendigheden af en systematisk monitorering. Der er behov for løbende eller jævnlige opdaterede data om fedmeepidemien, hvis dens fortsatte udvikling skal kendes.

Denne statusartikel er baseret på en detaljeret rapport med den fulde referenceliste fra Motions- og Ernæringsrådet [3]. Formålet med rapporten har været at komme med et forslag til en model til systematisk monitorering af fedmeforekomsten. Formålet med en systematisk monitorering er at opnå viden om udviklingen i fedmeepidemien på befolkningsniveau og om, hvorvidt forebyggende indsatser reducerer forekomsten af overvægt og fedme [4].