

Kortikoidy u míšního poranění ? - up to date

Igor Sas, Jana Macháčková,
Klára Zaplatilová
KARIM FN Brno

Demografická data

- závažná poranění se zdravotními a následně i společenskými problémy
- Česká spondylochirurgická společnost:
cca 300 poranění v ČR ročně
55% dopravní nehody
22% doma nebo při práci
18% při sportu
5% násilné činy
- **12% zlomenin páteře je spojeno s poraněním míchy**

Možnosti léčby

- **chirurgická** – dekomprese, stabilizace
- kortikoidy – metylprednisolon(MP) - *NASCIS II protokol*
- **iniciální intenzivní péče:**
- oběh - MAP 85 mmHg – tekutiny, časné katecholaminy
- oxygenace, ventilace
- časná prevence komplikací – DVT, stressový vřed, komplikace ze strany respiračního systému, prevence infekce

Teoretické premisy

- Dvě fáze míšního traumatu:
- mechanická (komprese) - primární neurální poškození
- **sekundární**
- zánět: -ischemie
 - destabilizace membrán
 - změny v buňkách působené ionty
 - apoptóza



potenciál účinku steroidů:

- stabilizovat struktury membrán
- redukovat vasogenní edém
- podporovat průtok krve míchou
- měnit koncentrace elektrolytů
- ovlivňovat uvolňování endorfinů
- uklízet volné radikály (?)
- omezovat zánětlivou odpověď

NASCIS 1

USA 1984

- multicentrická, prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá studie, 330 pacientů
- 100mg bolus MP, 25 mg MP po 6 hod 10 dní
- 1000mg bolus MP, 250mg MP po 6 hod 10 dní
- nebyla kontrolní skupina

Výsledky:

- **nebyl prokázán signifikantní efekt na neurologický výsledek**
- signifikantní zvýšení výskytu ranných infekcí
nesignifikantní zvýšení výskytu sepse, embolie plicnice a smrti ve skupině s vysokodávkovým metylprednisolonom

NASCIS 2

USA 1990

- multicentrická, prospektivní, randomizovaná, dvojitě slepá studie, 487 pacientů, hodnocení outcome za 6 týdnů, 6 měsíců a 1 rok po traumatu
- MP 30mg/kg bolus, následně 5,4mg/kg/hod 23 hod.
- Naloxone 5,4mg/kg bolus, následně 4,5mg/kg/hod. 23 hod.
- Placebo
- **neurologické vyšetření při příjmu, po 6 týdnech, 6 a 12 měsících**
- ASIA skóre:
- motoricky: 14 svalových skupin, 1 -5 bodů (max. 70 bodů)
- senzorycky: dotek a píchnutí v 29 dermatomech (max. 58 bodů)

NASCIS 2

USA 1990

- **dvojnásobné zvýšení ranných infekcí a embolií plicnice**
- pozitivní výsledky NASCIS II studie vzešly z **post-hoc analýzy**:
- všechny pozitivní výsledky (*zlepšení motorického skóre*) vycházely z analýzy podskupiny 62 nemocných se zahájením terapie MP do 8 hodin - **signifikantní**($p 0,03$) **motor. zlepšení** -5 bodů/70 ASIA (6 i 12 měs.)
- u zbývajících 421 pacientů se zahájením terapie po 8 hodinách nebylo prokázáno žádné zlepšení - nesignifikantně horší neurologický nále

Data z post hoc analýz nemohou být klasifikována jako úroveň důkazu 1, 2 ani 3 !!!

NASCIS 2 - kritika

- neurologické vyšetření při příjmu, po 6 týdnech, 6 a 12 měsících pomocí ASIA skóre:
- motoricky: 14 svalových skupin, 1 -5 bodů (max. 70 bodů)
- senzorycky: dotek a píchnutí v 29 dermatomech (max. 58 bodů)
- **klinická významnost zlepšení motorického nálezu o 5 bodů dle ASIA skóre.**
- návrat dostatečné síly jediného svalu inervovaného z oblasti míšní léze či těsně pod touto úrovní, může být stěžejní pro další kvalitu života kvadruplegického pacienta,
X
- ale návrat stopy pohybu v několika různých svalových skupinách pod úrovní léze má minimální funkční vliv.

NASCIS 2 - kritika

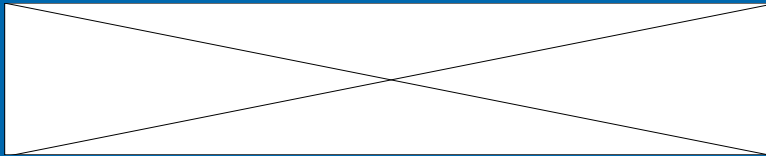
- absence určení anatomické úrovně poranění
- zařazení pacientů s normálními nebo minimálně postiženými motorickými funkcemi
- hodnocení motorických i senzitivních funkcí jen z pravé poloviny těla, výsledky levé strany nebyly ve studii zmíněny, ač byly zaznamenány
- v žádné skupině nebylo zlepšení senzorických funkcí po 6 měsících
- absence jednotného terapeutického přístupu mezi centry - ovlivnění oběhu, péče o dýchání, prevence DVT, výživa apod.
- není specifikován druh chirurgické intervence ani její timing ani její vliv na outcome

NASCIS 2 - kritika

- absence hodnocení funkčního zotavení, závislost na post hoc analýze a absence analýzy chirurgické intervence výrazně snižuje kvalitu a použitelnost studie pro získání důkazu

NASCIS 2 - kritika

- Výsledky NASCIS II studie byly nejprve předány veřejným médiím.



March 31, 1990: Treatment Is Said to Reduce Disability From Spinal Injury

By WARREN E. LEARY, Special to The New York Times

„For the first time, researchers have shown that drug treatment can reduce paralysis and other disability in people with serious spinal cord injury.“

NASCIS 2 - kritika

- Lékařská veřejnost byla nejprve informována cestou prohlášení National Institutes of Health, až poté byly publikovány v New England Journal of Medicine.
- Kritiky a metaanalýzy těchto studií opakovaně neúspěšně vyzývají, aby veškerá primární data ze studií byla předána nezávislým investigátorům a aby byla provedena verifikace uveřejněných výsledků. (Coleman2000)
- V USA nikdy nebylo požádáno o schválení podávání MP v indikaci ASCI.
- FDA nebyl požádán o schválení této indikace u MP, tudíž jeho podání se v této indikaci dá hodnotit jako podání **off label**.

NASCIS 3

USA 1997

- multicentrická, prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá studie 499 pacientů, hodnocení outcome za 6 týdnů, 6 měsíců a 1 rok po traumatu
- MP 20 - 40 mg/kg bolus, následně 5,4mg/kg/hod 24 hod.
- MP 20 - 40 mg/kg bolus, následně 5,4mg/kg/hod 48 hod
- Tirilazad 2,5mg/kg po 6 hod. 48 hodin

Výsledky:

- v podskupině se započítím léčby mezi 3. a 8. hodinou bylo ovlivnění motorického výsledku o 5 motorických bodů (ASIA), přechodné zlepšení kontroly sfinkterů, které **vymizelo po 1 roce**
- skupina **tirilazadu**-stejně výsledky jako pacienti s **24 hodinovým** podáním **MP**(v této studii bylo velké množství pacientů bez nebo s minimálním motorickým deficitem).

NASCIS 3

USA 1997

- 6x vyšší mortalita na plicní komplikace
2x vyšší výskyt těžké pneumonie
4x vyšší výskyt těžké sepse
v 48 hodinové skupině
- roční follow-up - podskupina nemocných
léčených do 3 hodin po infarktu – podobný
outcome ve všech 3 skupinách
- nebylo zaznamenáno zlepšení **funkčního
outcome** v žádné ze 3 skupin

Petitjean, Pointillard

Francie 1998,2000

- monocentrická, prospektivní, randomizovaná, dvojitě slepá studie 100 pacientů s důrazem na časnou operační intervenci
- MP 30mg/kg bolus, následně 5,4mg/kg/hod 23 hod.
- Nimodipin 0,5 mg/kg/hod. 2 hod., následně 0,03mg/kg/hod 7 dní
- MP + Nimodipin
- Placebo
- **Výsledky:** nebyl prokázán signifikantní efekt na motorické funkce
- trend k nárůstu septických komplikací

Retrospektivní studie

- Prendergast, USA 1994 Gerhart, USA 1995 George, USA 1995 Poynton, Irsko 1995 Levy, USA 1996
- Srovnání výsledků terapie MP a placebo
- **Výsledky:**
 - nebyl prokázán signifikantní efekt na motorické funkce
 - trend k nárůstu septických komplikací

Evidence Based Medicine

- Studie neposkytují dostatečnou úroveň důkazu pro používání MP ve vysokých dávkách u nemocných s míšním poraněním a jeho zařazení **do guidelines a standardů léčby**
- Nejvyšší klinický důkaz postačuje pro zařazení MP jako **možného způsobu léčby** nemocných s míšním poraněním

Limity a obtíže léčby vysokými dávkami MP u spinálního traumatu

- **Bifázická křivka účinku kortikoidů je závislá na dávce- nutná přesná kalkulace dávky, odhadu tělesné hmotnosti**

Optimální dávky MP ovlivňují posttraumatický anaerobní metabolismus a snižují akumulaci laktátu v poraněné tkáni, vyšší dávky mohou situaci zhoršovat včetně hromadění laktátu ovlivněním glukoneogenezy

- Započetí léčby později než po 8 hodinách může zhoršit poškození míchy inhibicí membránové fosfolipázy A2
- Kortikoidy mohou inhibovat axonální pučení a synaptogenezi - oslabení procesů regenerace

Doporučení odborných společností

- ESICM – není doporučení
- ČSARIM – není doporučení
- Česká společnost pro míšní léze ČLS JEP :

Podání Solumedrolu®

- co nejdříve (iniciálně) – ve voze RZP startovací dávka (bolus) – 30mg/kg hmotnosti pacienta během 15 minut
- po krátkém intervalu (45 minut) terapeutická dávka (infúzní pumpou) – 5.4mg /kg/ hod po dobu 23 hod., když byla terapie zahájena v prvních 3 hodinách po vzniku úrazu, nebo po dobu 47 hod., když byla terapie zahájena do 8 hodin po vzniku úrazu
- pokud terapie začala později, terapeutický efekt Solumedrolu® nebyl prokázán

Stanovisko výboru ČSIM k podávání kortikosteroidů u míšních traumat

1. Výbor ČSIM, vycházejíce z recentních údajů odborné literatury, nepovažují přínos rutinního podání kortikosteroidů u pacientů v akutní fázi míšního traumatu za průkazný.

Použití kortikosteroidů v této indikaci by mělo předcházet pečlivé zvážení poměru přínosu a rizik v kontextu dané individuální situace.

2. Podání vysokých dávek kortikosteroidů může vést ke zvýšenému výskytu nežádoucích účinků: hyperglykémie, infekční komplikace, krvácení do gastrointestinálního traktu.

Stanovisko výboru ČSIM k podávání kortikosteroidů u míšních traumat

Východiska stanoviska:

1. Léčba kortikoidy u nemocných s akutním míšním traumatem byla doporučena na základě výsledků studií The National Spinal Cord Injury (NASCIS II-III). V žádné studii nebyl prokázán signifikantní příznivý efekt na neurologický výsledek mezi sledovanými skupinami.
2. Post-hoc analýza prokázala mírné zlepšení v motorickém ASIA (American Spine Injury Association) skóre u nemocných s inkompletní míšní lézí a zahájením léčby do 8 hodin po úrazu.
3. Kritika kvality dat, statistických výsledků, interpretace a závěry studií, absence průkazu příznivého efektu v dalších studiích **nepodporuje indikaci rutinního podávání** kortikosteroidů u nemocných s akutním míšním traumatem.
4. Podávání kortikosteroidů ve vysokých dávkách je spojeno s vyšším výskytem nežádoucích vedlejších účinků. Rizika kortikosteroidní léčby převažují nad potencionálním přínosem terapie.



American Association of Neurological Surgeons



International Spine
Intervention Society



- **Corticosteroids:**
- **Standards:** There is **insufficient** evidence to support treatment standards.
- **Guidelines:** There is **insufficient** evidence to support treatment guidelines.
- **Options:** Treatment with There is **insufficient** evidence to support treatment standards.
- **Methylprednisolone for either 24 or 48 hours is recommended as an option in the treatment of patients with acute spinal cord injuries that should be undertaken only with the knowledge that the evidence suggesting harmful side effects is more consistent than any suggestion of clinical benefit.**

emedicine

- The Canadian Association of Emergency Physicians is **no longer recommending high-dose methylprednisolone as the standard of care.**
- The Congress of Neurological Surgeons –terapie MP musí být chápána s vědomím, že důkazy poukazující na četné nežádoucí účinky léčby jsou silnější než důkazy podporující klinický benefit
- The American College of Surgeons modifikovala svůj ATLS guideline – léčba steroidy je **možným léčebným přístupem** u nemocných s SCI

Doporučení ve FN Brno

B. Neuroprotektce

Není klinický ani experimentální důkaz pro doporučení neuroprotektivních látek včetně kortikoidů v léčbě míšního poranění, které by ovlivňovaly klinický výsledek

Pokud byla léčba metylprednisolonem zahájena, přerušit jeho podávání co nejdříve. Léčba vysokými dávkami metylprednisolonu je spojena se signifikantně zvýšeným počtem nežádoucích účinků a negativním vlivem na celkový outcome.

V případě poranění krční míchy je možnou součástí léčby hypotermie po dobu 48 hodin na KARIM

Návrh autorů

- vyvolat diskuzi s odbornými společnostmi zabývajícími se léčbou SCI, snaha o přijetí navrhovaných změn

Osloveny odborné společnosti:

Ortopedie a traumatologie

Traumatologické společnosti

Spondylochirurgické společnosti

Neurochirurgické společnosti

Neurologické společnosti

Společnosti urgentní medicíny a medicíny katastrof

Společnosti dětské chirurgie a traumatologie

Solu-Medrol 2010 na OUP FN Brno

- přijato celkem 421 pacientů se susp. poraněním páteře
- poranění páteře potvrzeno u 177 pacientů
- neurologické příznaky jen u 38 nemocných
- 85 nemocných dostalo Solu-Medrol

ZZS JmK 40 nemocných

ZZS Vysočina 25

OUP 18

Svitavy 1

Zlín 1

Dávky Solu-Medrolu

- 3gr 9 pacientů
- 2,5gr 3 pacienti
- 2gr 25 pacientů
- 1,5 gr 10 pacientů
- 1gr 25 pacientů
- 500 mg 3 pacienti
- 250mg 7 pacientů
- 40mg 1 pacient

Solu-Medrol 30mg/kg
startovací dávka –
NASCIS 2,3

Návrh autorů

- převedení MP z kategorie doporučeného postupu do kategorie **možného** léčebného postupu (an option) u spinálního traumatu
- při **eventuálním** použití MP důsledně rozlišovat jedná-li se o poranění páteře nebo páteře a míchy
- léčbu případně zahajovat po provedené diagnostice – CT, MRI, neurologické vyš. až v nemocničních podmínkách -MP není lékem přednemocniční fáze
- Není žádný důvod pro 48 hodinovou medikaci



Děkuji za pozornost

