

Hochdosiertes Methylprednisolon in der Behandlung des akut Querschnittverletzten

Bernhard Jeanneret, Mark Mäder

Behandlungszentrum Bewegungsapparat, Universitätsspital Basel

Summary

Administration of high dose methylprednisolone after acute traumatic spinal cord injury

Administration of high dose methylprednisolone after acute traumatic spinal cord injury is controversial. Representatives of the main Swiss centers treating acute spinal cord injuries discussed the actual data available and came to the following conclusions:

- *Based on the controversial and inconclusive data available in the literature, administration of high dose methylprednisolone after acute traumatic spinal cord injury can no longer be recommended as a general rule. The treatment however may be considered in younger otherwise healthy patients with acute injury to the cervical spinal cord.*
- *If high dose methylprednisolone is used in selected cases of spinal injuries, it should be used according to the NASCIS regimen: Bolus (30 mg/kg body weight) as early as possible after the accident but within an 8 hours limit, followed by an iv continuous administration with 5.4 mg/kg body weight per hour during 23 hours (or during 47 hours if the treatment was installed later than 3 hours after the injury).*
- *If high dose methylprednisolone is used, its contraindications should be respected (acute brain injury, perforating injuries, acute infections, elderly patients with comorbidities like diabetes mellitus, cardiac insufficiency etc).*
- *The decision not to use high dose methylprednisolone for the treatment of a specific spinal cord injury cannot be interpreted as a lack of treatment.*

Einführung

Zur Einführung in die Thematik und als Grundlage für die Diskussion fasste Dr. med. M. Mäder die aktuelle Datenlage zusammen: Bei der akuten Querschnittlähmung gab es lange Zeit keine überzeugende medikamentöse Behandlung, obschon das Wissen über den Verletzungsmechanismus (besonders über die Kaskade der Sekundärschädigung) stets zunahm. Daraus entstand die Vorstellung, dass eine Unterbrechung dieser Kaskade (z.B. durch Zellmembranstabilisierung, Inhibierung der Lipidperoxidase, Reduktion der freien Sauerstoffradikale, Reduktion der Entzündungsmediatoren, Verbesserung der Minderdurchblutung usw.) die Sekundärschäden verhindern könnte. Tierexperimentelle Studien hatten den neuroprotektiven Aspekt von Methylprednisolon (MP) auf verschiedenen Ebenen des Kaskadenmodells nachgewiesen. MP wurde aber bei Menschen mit akutem Spinaltrauma und Querschnittlähmung bereits eingesetzt, als der Nutzen dieses Medikamentes noch nicht durch klinische Studien belegt worden war.

Die erste klinische Studie fiel negativ aus: Die in den USA 1984 von Bracken et al. breit angelegte NASCIS-I-Studie (National Acute Spinal Cord Injury Study I) konnte kein positives Resultat für den Einsatz von 100 mg bzw. 1000 mg MP nachweisen. Tierexperimentell waren allerdings viel höhere Dosen von MP eingesetzt worden, um eine Wirkung zu zeigen. Als dann die NASCIS-II-Studie, welche die hohe Dosierung aus den Tierexperimenten übernahm, 1990 überraschend günstige Resultate sechs Monate nach Unfall zeigte, wurde sie vorzeitig abgebrochen und das Protokoll umgehend weltweit in die Praxis umgesetzt. Anfänglich war einige Skepsis vorhanden, besonders wegen der Befürchtung von Komplikationen bei der hohen Dosis von MP (12 g/24 h). Mit der Zeit zeigte sich aber, dass ausser behandelbaren Nebenwirkungen bei den üblicherweise eher jungen Patienten keine Nachteile auftraten und der Nutzen daher grösser war als der Schaden.

Die Studie war von Anfang an ausserordentlicher Kritik ausgesetzt betreffs Studiendesign, klinischer Untersuchung, Effekt der Erholung, Resultate nach sechs Monaten und einem Jahr, statistischen Methoden, abgebrochener Studie, Verhalten der Untersucher gegenüber den Medien, Publikation Prior-to-peer u.a.

Trotzdem war MP das einzige Medikament, das einen zwar nicht grossen, aber doch nachgewiesenen Nutzen versprach. Darum befürworteten die vier Paraplegikerzentren der Schweiz 1991 die Empfehlung zur Anwendung des NASCIS-Schemas.

Dieser Konsensus wurde im Rahmen eines Rundtischgespräches im Hotel Victoria in Basel am 9.3.2007 erarbeitet. Den Vorsitz führte Prof. Dr. Bernhard Jeanneret, Chefarzt Wirbelsäulen-Chirurgie, Universitätsspital Basel.

Teilnehmer: Dr. Abdul Al-Khodairy, Clinique Romande de Réadaptation, Sion; Dr. Michael Baumberger, Schweiz. Paraplegiker-Zentrum, Nottwil; Dr. Thomas Forster, Wirbelsäulen-Chirurgie, Kantonsspital, St. Gallen; PD M. Heintelmann, Unfall-Chirurgie, Universitätsspital, Zürich (Krankheitshalber verhindert); Prof. Bernhard Jeanneret, Wirbelsäulen-Chirurgie, Universitätsspital, Basel; Dr. Thomas Liebscher, Orthopädie, Uniklinik Balgrist, Zürich; Dr. Mark Mäder, REHAB, Basel; Dr. Axel Marzeion, Paraplegikerzentrum, Uniklinik Balgrist, Zürich; Dr. Patrick Moulin, Wirbelsäulen-Chirurgie, Schweiz. Paraplegiker-Zentrum, Nottwil; Dr. Ulrich Seidel, Wirbelsäulen-Chirurgie, Inselspital, Bern; PD Constantin Schizas, Chirurgie du Rachis, Hôpital Orthopédique, Lausanne; Dr. Enrico Tessitore, Neurochirurgie, HUG, Genf.

Die nächste Studie NASCIS III, die 1997 von Bracken et al. publiziert wurde, ergab, dass Patienten eine bessere Erholungsrate hatten, wenn das MP über 48 Stunden gegeben wurde. Bedingung war aber wieder die Erstgabe innerhalb von drei bis acht Stunden. Die Kritikpunkte (kleine therapeutische Breite, statistische Fehler, kein Nachweis einer statistisch signifikanten neurologischen Erholung im Kollektiv selbst, nur positive Resultate in post-hoc-Analysen von Untergruppen) blieben aber bestehen. Trotzdem wurde die gleiche Empfehlung der Querschnittszentren der Schweiz mit dem angepassten NASCIS-Schema mit dem Hinweis abgegeben, die Ergebnisse weiterer Studien abzuwarten. Die Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegie in Zusammenarbeit und in Anlehnung an andere internationale Gesellschaften gaben ebenfalls eine Empfehlung für den Einsatz von MP heraus unter Berücksichtigung von relativen Kontraindikationen.

In den letzten vier Jahren wurde die Diskussion immer kontroverser. Auch die Cochrane-Review, die von Bracken selbst durchgeführt wurde und zum positiven Resultat betreffend MP führte, konnte nicht überzeugen. Immer mehr Autoren brachten die kritischen Punkte vor, vergrösserten die Skepsis gegen MP und verlangten neue Daten. Vor allem die CRASH-Studie bei Schädel-Hirn-Trauma hat die Diskussion erneut entfacht.

In diesem Zusammenhang müssen sicherlich auch die grossen Fortschritte der letzten Jahre in der Forschung mitbetrachtet werden, die den Blickwinkel vom MP wegwandte und Resultate in kurzer Zeit erwarten lässt, welche die therapeutische Intervention verändern könnten. Auch müssen neben den pharmakologischen Möglichkeiten die anderen Aspekte in der Behandlung Querschnittgelähmter wie die Prävention, die präklinische Phase, die chirurgische Intervention, medizinische Behandlung, Rehabilitation sowie lebenslange Betreuung genügend Beachtung finden.

Literatur

- 1 Bracken MB, Shepard MJ, Hellenbrand KG, Collins WF, Leo LS, Freeman DF, et al. Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury. Results of the National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg.* 1985;63(5):704–13.
- 2 Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med.* 1990;322(20):1405–11.
- 3 Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, 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. *National Acute Spinal Cord Injury Study. JAMA.* 1997; 277(20):1597–604.

Ergebnisse des Rundtischgespräches

Aufgrund einer eingehenden Diskussion kamen die Rundtischteilnehmer zu folgenden Schlüssen:

- Aufgrund der kontroversen Datenlage sowie des unklaren Nachweises einer klinisch relevanten Wirksamkeit kann die Gabe von hochdosiertem Methylprednisolon nach einem akuten spinalen Trauma nicht mehr allgemein empfohlen werden. Sie kann aber bei jüngeren Patienten ohne wesentliche Vorerkrankung und einer traumatischen Läsion des Zervikalmarkes als Behandlungsoption erwogen werden.
- Sofern Methylprednisolon in ausgewählten Fällen von spinalen Traumen verwendet wird, sollte die Gabe nach dem NASCIS-Schema erfolgen: Bolus (30 mg/kg K.W.) so früh wie möglich nach dem Unfall, unbedingt aber innerhalb von acht Stunden, gefolgt von einer Infusion (Erhaltungsdosis 5,4 mg/kg K.W. pro Stunde) für weitere 23 Stunden (bzw. 47 Stunden wenn die Therapie später als drei Stunden nach dem Trauma begonnen wurde).
- Wird hochdosiertes Methylprednisolon verabreicht, müssen unbedingt deren relative Kontraindikationen beachtet werden (akutes Schädel-Hirn-Trauma, perforierende Verletzungen, floride Infekte, alter Patient mit Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder Herzinsuffizienz usw.).
- Der Entschluss, auf den Einsatz von Methylprednisolon nach einem akuten spinalen Trauma zu verzichten, kann nicht als therapeutische Unterlassung gewertet werden.

Korrespondenz:
 Prof. Bernhard Jeanneret
 Chefarzt Wirbelsäulen-Chirurgie
 Behandlungszentrum
 Bewegungsapparat
 Universitätsspital
 CH-4031 Basel
bjeanneret@uhbs.ch

- 4 Bracken MB. Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3).
- 5 Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Vaccaro AR. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *Spine J.* 2004;4(4):451–64.
- 6 Edwards P, Arango M, Balica L, Cottingham R, El-Sayed H, Farrell B, 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(9475):1957–9.
- 7 Baptiste DC, Fehlings MG. Update on the treatment of spinal cord injury. *Prog Brain Res.* 2007;161:217–33.
- 8 Leypold BG, Flanders AE, Schwartz ED, Burns AS. The impact of methylprednisolone on lesion severity following spinal cord injury. *Spine.* 2007;32(3):373–8.