

# Steroidbehandling av sjokklunge – tid for revurdering?

Sjokklunge (acute respiratory distress syndrome, ARDS) er ett utslag av kroppens systemiske inflammatoriske reaksjon på en kraftig ytre stimulus. Steroider er meget effektive antiinflammatoriske medikamenter. De siste årene er de molekylære virkningsmekanismene klarlagt, og dette har utløst fornyet interesse for steroidbehandling av akutte systemiske inflammasjonstilstander. Flere mindre kliniske studier er gjennomført, og resultatene er så langt lovende.

Vi diskuterer her kort hvordan ny viten på området kan tenkes å påvirke bruken av steroider i behandlingen av sjokklunge. Fremstillingen er illustrert med en sykehistorie.

Pasienten var en 15 år gammel gutt med en livstruende og terapieresistent respirasjonssvikt. Han ble overvåket og respiratorbehandlet i intensivavdelingen. To uker etter ankomst hadde tilstanden forverret seg og ble ansett som kritisk. Det ble besluttet å gi behandling med høydoserte steroider, noe som i løpet av fem dager førte til at han ble dramatisk bedre. Den positive utviklingen fortsatte etter at kuren ble avsluttet, og pasienten ble utskrevet fra intensivavdelingen 11 dager senere.

Behandlingen med steroider hadde en overbevisende innvirkning på sykdomsforløpet hos denne pasienten. En forklaring kan være redusert produksjon av en rekke sentrale inflammatoriske molekyler som følge av steroidenes hemmende effekt på aktivering av transkripsjonsfaktoren NF- $\kappa$ B.

Sjokklunge (acute respiratory distress syndrome, ARDS) ble første gang beskrevet av Ashbaugh og medarbeidere i Lancet i 1967 (1). Det opprinnelige pasientmaterialet var ganske heterogent og omfattet i alt 12 pasienter med både medisinske og kirurgiske lidelser. Allerede på dette tidspunktet var det således klart at sjokklunge kan oppstå som en følge av en rekke forskjellige skadelige stimuli, pulmonale så vel som ekstrapulmonale. Et omfattende arbeid er lagt ned for å

**Yngvar Gundersen**  
yngvar.gundersen@ffi.no  
Intensivavdelingen  
Ullevål sykehus  
0407 Oslo

**Per Vaagenes**  
Forsvarets forskningsinstitutt  
Avdeling BM  
Postboks 25  
2027 Kjeller

Gundersen Y, Vaagenes P.

**Steroid treatment of acute respiratory distress syndrome – time for a reappraisal?**

*Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1596–8.*

**Background.** The acute respiratory distress syndrome (ARDS) is one consequence of the body's systemic inflammatory response to a variety of powerful external stimuli. Glucocorticosteroids are highly effective anti-inflammatory drugs. During the last few years, the molecular mechanisms for their mode of action have been revealed; this has prompted a new wave of interest in corticosteroid treatment of systemic inflammatory states. Several clinical studies have been launched; the results have so far been promising.

**Material and methods.** We briefly discuss how new knowledge in this field may influence the use of corticosteroids in the treatment of ARDS. The presentation is illustrated by a case study.

**Results.** The patient was a 15-year-old boy with life-threatening and therapy-resistant ARDS. He was treated in a respirator in an intensive care unit (ICU). Two weeks after admission to the ICU, his situation was desperate. High-dose corticosteroids were instituted, and during a five days' treatment his condition improved dramatically. After discontinuation of glucocorticoids he made further progress and was discharged from the ICU after another eleven days.

**Interpretation.** In this particular patient, administration of glucocorticoids had a striking effect. The influence of glucocorticoids on the activation of the transcription factor NF- $\kappa$ B and a resulting reduced synthesis of a number of key inflammatory molecules may be one explanation for the positive course.

kartlegge de grunnleggende mekanismene bak utviklingen av sjokklunge, og det er etter hvert publisert mer enn 6 000 artikler om tilstanden. Dessverre har den økte forståelsen for patogenese og patofysiologi så langt ikke ført til en tilsvarende utvikling av effektive terapiformer, selv om det også på dette feltet har vært en viss fremgang (2, 3).

Sjokklunge kan beskrives som den pulmonale komponenten av et systemisk inflammatorisk respons-syndrom (SIRS) (4, 5). Den initiale fasen ved systemisk inflammatorisk respons-syndrom/sjokklunge er karakterisert av en generell overproduksjon av proinflammatoriske mediatorer. Det ble derfor allerede på et tidlig tidspunkt antatt at antiinflammatoriske substanser som kortikosteroider kunne virke beskyttende på organer og vev, men det har vært uklart hvilke forhold som bestemmer om en sjokklungepasient vil respondere på denne formen for terapi.

Utviklingen innen molekylærbiologien har gitt oss bedre innsikt i steroidenes basale virkningsmekanismer, og dermed har vi også fått mulighet til å forklare hvordan endringer i tidspunkt for behandlingsstart, dosestørrelse og varighet kan påvirke effekt og utfall (6, 7). Spesielt er det verdt å merke seg steroidenes effekt på transkripsjonsfaktoren NF- $\kappa$ B. NF- $\kappa$ B regulerer transkripsjonen av mRNA til en rekke sentrale substanser i den inflammatoriske kaskaden, blant annet tidlige proinflammatoriske cytokiner som IL-1 $\beta$  og TNF- $\alpha$ , flere kjemokiner, akutfaseproteiner og adhesjonsmolekyler, samt viktige inflammasjonsmolekyler som iNOS og COX-2. Steroidene påvirker transkripsjonsprosessen ved å interferere med NF- $\kappa$ Bs binding til promoterregionen på det aktuelle gen. Dessuten stimuleres produksjonen av inhibatoren I $\kappa$ B (fig 1) (8).

Med dette som bakgrunn ønsker vi kort å diskutere hvordan nye kunnskaper kan tenkes å påvirke etablerte forestillinger om bruken av steroider i behandlingen av sjokklunge. Den følgende sykehistorien, som er hentet fra intensivavdelingen ved Ullevål sykehus, er ment som en illustrasjon.

**Pasienten.** En 15 år gammel gutt, som før det aktuelle hadde hatt flere pneumonier. 3.12. 1997 ble han tiltakende slapp, kroppstemperaturen steg, og det begynte å vise seg røde prikker på bryst og bein. Tre dager senere ble han innlagt i Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål sykehus, med mistenkt varicellainfeksjon. Det ble straks startet behandling med aciklovir (Zovirax). 10.12. ble han overflyttet til Intensivavdelingen på grunn av økende respirasjonsbesvær i en slik grad at han etter kort tid måtte intuberes og respiratorbehandles. Initialt ble respiratoren (Servo 900C) innstilt på trykkkontroll (pressure control, PC) med 75 % oksygen i inspirasjonsluften (FO<sub>2</sub>(I) 0,75), inspirasjonstid/pausetid (I/P) 50/0, topptrykk (peak inspiratory pressure, PIP) 40 og PEEP (positive end

expiratory pressure) 10. De første blodgassverdiene viste da: pH 7,36, pCO<sub>2</sub> 6,9, pO<sub>2</sub> 9,8, HCO<sub>3</sub> 29,6 og BE 3,8.

Tilstanden var de følgende dager svingende, med et oksygenbehov som varierte mellom 45 % og 100 %. Pasienten pådrog seg også en superinfeksjon med Haemophilus influenzae og ble antibiotikabehandlet etter resistensmønster. Man innså etter hvert at behandlingen kom til å bli langvarig, og pasienten ble derfor trakeotomert 12.12. Han ble deretter curarisert og lagt intermittert i mangleleie. Fra 18.12. bedret tilstanden seg gradvis, men natt til 23.12. ble han igjen høyfebril og helt marginal respiratorisk. Dagen etter var tilstanden ytterligere forverret, og han var meget vanskelig å oksygenere, selv med stor innsats fra respiratoren (tab 1).

Situasjonen ble ansett for å være kritisk, og man bestemte seg for å begynne en kortvarig kur med høydosert steroidbehandling. For øvrig ble det ikke gjort forandringer i behandlingsopplegget. Klokken 1330 24.12. ble det startet med Solu-Medrol 1,5 g × 3 intravenøst, med gradvis nedtrapping av dosen til 1,0 g × 3 25.12., 0,5 g × 3 26.12., 0,5 g × 2 27.12. og 28.12. Kuren ble avsluttet 29.12.

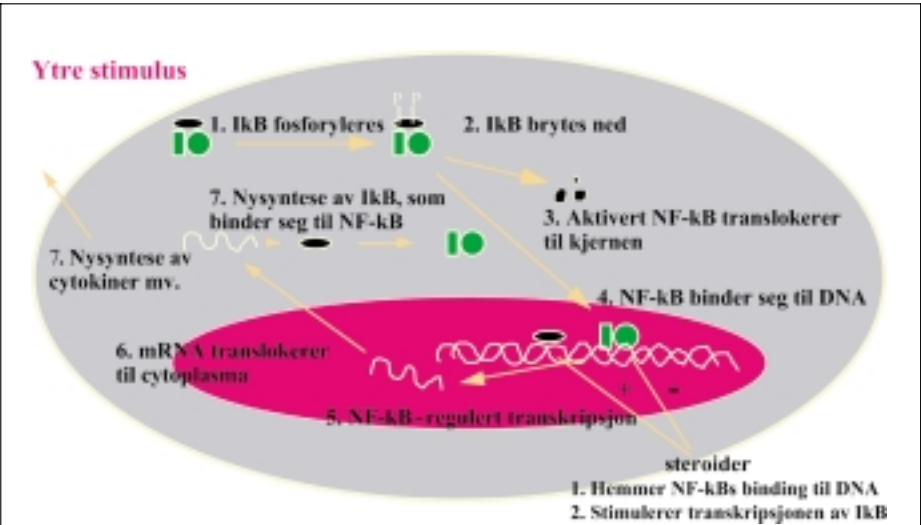
Respiratorinnstillingen kunne etter påbegynt steroidbehandling reduseres gradvis (tab 1). Etter at kuren ble avsluttet 29.12., steg oksygenbehovet de nærmeste dagene fra et nivå omkring 0,5–0,6 til 0,6–0,7, for deretter å falle jevnt i takt med en generell bedring av tilstanden. 9.1. 1998 ble pasienten lagt på kontinuerlig overtrykk med spontan respirasjon (CPAP), dagen etter på kunstig nese, for så å bli overflyttet til infeksjonsavdelingen 14.1. uten respirasjonsstøtte.

Diskusjon

Pasienten er et eksempel på at behandling med steroider i enkelte tilfeller er i stand til fullstendig å snu et kritisk forløp. Sykdomsbildet ble dominert av lungesvikten, men med patogenesen i minne er det vanskelig å forestille seg at sjokklunge kan opptre isolert uten å påvirke andre organer. Lungene er imidlertid spesielt utsatt for sirkulerende inflammatoriske substanser, både på grunn av sin anatomiske lokalisasjon og sitt svære kapillærnett som filtrerer nesten hele hjerteminnuttvolumet.

Bare et lite mindretall av pasientene med sjokklunge dør av selve lungesvikten, og behandlingsformer som først og fremst retter seg mot lokale forhold i lungene, vil derfor bare ha en begrenset, om enn viktig, innvirkning på dødeligheten (3). Tiltak som angriper selve årsaken til tilstanden, nemlig mangelen på likevekt i den systemiske betennelsesprosessen, vil derimot ha langt større terapeutiske muligheter.

Steroider er en medikamentgruppe som bærer i seg slike muligheter, men entusiasmen for denne behandlingsformen avtok sterkt etter at store prospektive kliniske studier viste at steroidbehandling av sepsis/septisk sjokk i beste fall var uten betydning for mortaliteten (9, 10). Senere metaanalyser har bekreftet det negative inntrykket (11, 12). I det siste er det imidlertid publisert flere randomiserte dobbeltblinde studier som antyder at behandling med steroider likevel kan være effektivt (13–16). Tallet på pasienter i disse studiene er beskjedent, og sikre konklusjoner kan ennå ikke trekkes.



**Figur 1** Aktivering av transkripsjonsfaktoren nukleærfaktor -κB (NF-κB). Molekylet finnes i cytoplasma i nesten alle celletyper i inaktiv form bundet til inhibitoren IκB. Som svar på ytre stimuli (fysiske, kjemiske) aktiveres spesifikke IκB-kinaser. Den inhibitoriske subenheten fosforyleres da meget raskt, spaltes av fra NF-κB og brytes ned. Det aktive NF-κB-komplekset translokerer deretter til kjernen og binder seg til promoterregionen på NF-κB-responsive gener. Dermed styrer NF-κB ikke bare transkripsjonen av genene for en rekke substanser som er helt sentrale i den inflammatoriske responsen, men kontrollerer også syntesen av sin egen inhibitor, IκB. Kortikosteroider påvirker prosessen ved å interferere med NF-κBs binding til DNA og ved å stimulere produksjonen av IκB (8)

Flere har vært opptatt av å forklare årsakene til at resultatene fra disse studiene tilsynelatende står i strid med tidligere konklusjoner. Denne problemstillingen blir gjerne avvist med at uoverensstemmelsene snarere skyldes en altfor vid tolking av tidligere resultater. I flertallet av de eldre undersøkelsene har man sett på effekten av tidlig igangsatt behandling med massive doser steroider over et kort tidsrom. Det blir derfor hevdet at disse undersøkelsene vanskelig kan brukes til å trekke slutninger om andre regimer (17).

I de nyere studiene er behandlingen jevnt over påbegynt noe senere i forløpet. På den måten selekteres pasienter som åpenbart har vært ute av stand til å gjenopprette likevekten i sin immunologiske reaksjon. Dosene er også betydelig redusert, ned til mindre enn

en hundredel av det som tidligere ble anvendt. I tillegg er behandlingens lengde ikke lenger fastlagt på forhånd, men avhengig av kliniske kriterier. Vanligvis avsluttes steroidbehandling først ved remisjon. Det understøtter resultatene at det reviderte behandlingsopplegget delvis kan begrunnes ut fra nye kunnskaper om steroidenes virkningsmekanisme.

Det er kjent at den endogene syntesen av steroider øker ved systemiske inflammatoriske tilstander. Dette bidrar til å beskytte organer og vev mot de akutte vevstoksiske effektene som oppstår når det immunologiske apparatet blir aktivert. Adrenalektomerte dyr har for eksempel små muligheter til å overleve slike tilstander. Manglende evne til adekvat respons, kombinert med utvikling av steroidresistens, kan føre til et relativt un-

**Tabell 1** Respiratorinnstillinger med tilhørende blodgassverdier

Data	24.12.	25.12.	26.12.	27.12.	7.1.
FO <sub>2</sub> (l)	1	1	0,6	0,5	0,45
Inspirasjonstid/pausetid	67/0	67/0	50/0	67/0	33/0
Topptrykk	34	34	27	31	23
PEEP	12	12	11	12	6
pH	7,33	7,48	7,43	7,48	7,43
pCO <sub>2</sub> (kPa)	8,7	5,7	6,2	5,2	5,5
pO <sub>2</sub> (kPa)	6,8	8,6	10,6	11	13,2
HCO <sub>3</sub>	34,2	32	31,3	29,6	27,8
Baseoverskudd (BE)	7,5	8,6	7,2	6,6	4

derskudd av steroider og medvirke til alvorlig og livstruende påvirkning av organer og vev (18, 19). Ekstern tilførsel kan tenkes å bidra til å korrigere en slik utvikling.

For å oppnå best mulig resultat er det viktig at behandlingen fortsettes lenge nok (20). Enkelte studier kan tyde på at engangsdoser eller meget korte behandlingsperioder er direkte skadelig (21). Tidlig kortvarig behandling med massive doser steroider var en stund rutine ved multitraumer. På tross av flere oppmuntrende resultater kom behandlingsformen etter hvert i miskreditt (22). Hos multitraumatiserte pasienter er overaktivering av den inflammatoriske responsen med tilhørende svikt i flere organer en fryktet komplikasjon. Det er ikke umulig at et langvarig posttraumatisk forløp med økt stress kan påvirkes gunstig ved å modifisere det tidligere regimet mer i retning av å supplere en økt, men tilstrekkelig endogen syntese av steroider over lengre tid.

Det foreligger ingen konsensus for rutinemessig bruk av steroider ved sjokklunge. Når mange som en siste utvei likevel griper til disse medikamentene, ser det ut til at det ofte blir tatt utgangspunkt i regimer som kanskje ikke er helt optimale. Dette illustreres også av den omtalte sykehistorien. Behandlingen var i vårt tilfelle likevel vellykket, noe som kan skyldes at pasienten responderte så raskt at det ikke under noen omstendigheter hadde vært aktuelt å fortsette medikasjonen utover den perioden som var bestemt på forhånd.

Det foregår for tiden en reevaluering av steroidenes plass i behandlingen ved akutte systemiske inflammasjonstilstander som sjokklunge. Både teoretiske overveielser og

resultater fra kliniske studier kan tyde på at den tidligere avvisning av slik behandling kanskje ikke var fattet på tilstrekkelig solid grunnlag. Med sine mange bivirkninger er steroidene langt fra ideelle, men for øyeblikket ser det ikke ut til å foreligge virkningsfulle alternativer som er klare for klinisk utprøving. Vi ser med interesse frem til at det blir gjennomført større multisenterstudier som kan avklare disse spørsmålene.

#### Litteratur

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319–23.
2. Skeie B. Akutt lungesvikt-syndrom – endelig effektive behandlingsformer? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 1208–9.
3. Hirvela ER. Advances in the management of acute respiratory distress syndrome: protective ventilation. *Arch Surg* 2000; 135: 126–35.
4. Schuster DP. What is acute lung injury, what is ARDS? *Chest* 1995; 107: 1721–6.
5. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334–49.
6. Marx J. How the glucocorticoids suppress immunity. *Science* 1995; 270: 232–3.
7. Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol* 1993; 14: 436–41.
8. Jobin C, Sartor RB. The I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B system: a key determinant of mucosal inflammation and protection. *Am J Physiol* 2000; 278: C451–62.
9. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653–8.
10. The Veterans Administration systemic sepsis cooperative study group. Effects of high-dose glucocorticoid therapy on the mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317: 659–65.

11. Lefering R, Neugebauer EAM. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1294–303.
12. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MAD et al. Corticosteroid treatment for sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1430–9.
13. Varpula T, Pettilä V, Rintala E, Takkunen O, Valtonen V. Late steroid therapy in primary acute lung injury. *Intensive Care Med* 2000; 26: 526–31.
14. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiological doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26: 645–50.
15. Keel JBP, Hauser M, Stocker R, Bauman PC, Speich R. Established acute respiratory distress syndrome. Benefit of corticosteroid rescue therapy. *Respiration* 1998; 65: 258–64.
16. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27: 723–32.
17. Meduri GU. New rationale for glucocorticoid treatment in septic shock. *J Chemother* 1999; 11: 541–50.
18. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351–62.
19. Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, Ramirez NE, Simon R, Pina T et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995; 98: 266–71.
20. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1998; 280: 159–65.
21. Barber AE, Coyle SM, Marano MA, Fischer E, Calvano SE, Fong Y et al. Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine responses to endotoxin in man. *J Immunol* 1993; 150: 1999–2006.
22. Svennevig JL, Pillgram-Larsen J, Fjeld NB, Birkeland S, Semb G. Early use of corticosteroids in severe closed chest injuries: a 10-year experience. *Injury* 1987; 18: 309–12.

○