

Duchenne bør behandles med steroider

Internationale eksperter er enige, men mener samtidig, at der er behov for yderligere undersøgelser for at kunne tilrettelægge den bedste behandling

Af Rasmus Dahl

Drenge med Duchennes muskeldystrofi, der behandles med steroiderne Prednison eller Deflazacort, mens de endnu kan gå, går længere tid, er stærkere, har bedre funktionsniveau, trækker vejret bedre og har mindre tendens til skæv ryg. Det er nu så godt dokumenteret, at konklusionen var entydig på en for nylig afholdt workshop i det europæiske center for neuromuskulære sygdomme (ENMC) om behandling af Duchennes muskeldystrofi: Steroidbehandling ændrer sygdommens naturlige udvikling og udgør den gyldne standard for behandling, som al anden behandling skal vurderes i forhold til.

Workshoppen, der blev afholdt i Naarden, Holland i april, havde deltagelse af 35 eksperter i behandling af muskelsvind fra bl.a. USA, Canada, Sverige, Frankrig, Holland, Italien og England. Konklusionen blev draget ud fra de tilstedeværende eksperters viden og understøttes af en rapport fra det højt ansete forskningscenter Cochrane Institute, der i januar 2004 publicerede en gennemgang af 37 videnskabelige undersøgelser, hvoraf dog kun fem levede fuldstændig op til instituttets strenge krav.

Selv om der er enighed om steroiders gunstige virkning, og at den overstiger de negative bivirkninger, hersker der stor forvirring om en række forhold ved behandlingen: Hvornår er det bedst at iværksætte den? Hvilket medicinsk præparat er bedst? I hvor store doser skal det gives? Hvordan og hvornår skal behandlingen standses?

Svarene på disse spørgsmål skal gives ud fra nye undersøgelser, og ENMC arbejder nu på at iværksætte et eller flere multinationale forsøg, hvor forskellige behandlingsregimer sammenlignes.

Flere behandlingsmetoder

Steroiderne Prednison og Deflazacort (Deflazacort forhandles ikke i Danmark) er kunstigt fremstillede stoffer, der i kroppen omdannes til binyrebarkhormon. Ingen ved præcis, hvorfor de har en gunstig effekt på Duchennes muskeldystrofi, men den teori, flest hælder til, går ud på, at steroiderne undertrykker immunforsvarets angreb på dårligt fungerende muskelfibre. Andre teorier peger på, at steroider understøtter kroppens naturlige heling af skadet muskelvæv, eller at de forårsager en forøget forekomst af enzymet utropin, der (måske) kompenserer for, at Duchenne-drenge mangler enzymet dystrofin.

Både Prednison og Deflazacort gives som tabletter. Cochrane Institute mener, det er vist, at den bedste effekt fås ved at give 0,75 mg Prednison pr. kg. legemsvægt pr. døgn, og at effekten aftager ved mindre doser, men ikke øges ved større.

Det anbefales, at Deflazacort gives i en dosis på 0,9 mg/kg/døgn, men ingen undersøgelser har kunnet afklare, om Prednison er bedre end Deflazacort. Meget tyder dog på, at bivirkningerne er forskellige.

Kroppens egen produktion af binyrebarkhormon styres fra hjernen, og når man over længere tid får steroider som medicin, nedsættes egenproduktionen. Det kan have meget uheldige konsekvenser for evnen til at modstå infektioner, og måske har dette forhold også en indflydelse på de bivirkninger, der forekommer. Derfor anbefaler nogle læger, at man ikke giver steroider kontinuerligt hver dag, men benytter et såkaldt 'intermitterende regime', hvor steroid gives i 10 dage, hvorefter der holdes pause i 10 dage.

Andre har prøvet at give steroid fredag, lørdag, søndag for så at holde pause mandag til torsdag. Ideen med den intermitterende behandling er at give kroppen mulighed for at opretholde sin egenproduktion af binyrebarkhormon.

I praksis afviges der ofte fra de anbefalede doser, fordi første modtræk mod bivirkninger som regel er at nedsætte dosis. Under alle omstændigheder anbefales det at trappe langsomt ned med steroiddosen, når behandlingen standses, så kroppen gradvist vænnes til selv at lave binyrebarkhormon nok.

At gå længst muligt

Nogle læger anbefaler, at man begynder steroidbehandlingen allerede ved diagnosetidspunktet, som kan være så tidligt som helt ned i to-årsalderen. Andre begynder, når de første markante symptomer viser sig i fire-fem-årsalderen. Atter andre venter til Duchenne-drengen til trods for fysioterapi og skinne-behandling begynder at blive meget dårligt gående i syv-ni-årsalderen.

Det anses generelt for at være behandlingens ultimative mål at bevare gangfunktionen længst muligt. Det skyldes, at jo mere udviklet skelettet er, før man ikke kan gå længere, jo mindre tendens har man til at få skæv ryg med ubehagelig korsetbehandling og rygoperation til følge. Og jo mindre skæv ryg man har, jo bedre vejtrækningsevne.

Alligevel mener nogle læger, at man højst skal behandle i to år med steroid (inklusive aftrappingsperiode), mens andre mener, at man skal blive ved, indtil Duchenne-drengen ikke længere kan gå.

Der er ikke mange erfaringer og slet ingen dokumentation for en effekt af behandlingen efter ophør af gangfunktion, men enkelte læger mener, at der kan være mening i at fortsætte behandlingen for at minimere rygskævhed og bevare en god hjerte- og lungefunktion længst muligt.

Virkninger og bivirkninger

På grund af de mange forskellige behandlingsregimer og store forskelle i, hvordan læger verden over har tilrettelagt deres undersøgelser, er det vanskeligt at sige præcis, hvilken effekt steroidbehandling har. I forhold til ubehandlede drenge med Duchennes muskeldystrofi rapporteres der om forøget muskelstyrke, der ses allerede få uger, efter at behandlingen er iværksat. Det giver sig udslag i bedre funktionsniveau forstået som evnen til at udføre en række funktioner, f.eks. gå 10 meter på tid, rejse sig fra gulvet, gå på trapper o.s.v.

Der berettes også om Duchenne-drenge, der bliver ved med at gå langt ud over 12-årsalderen, og om drenge, der aldrig får så skæv en ryg, at der er behov for skoliose-operation. Alligevel mener Cochrane Institute, at den videnskabelige litteratur kun giver belæg for at sige, at steroidbehandling på kort sigt (6 måneder til 2 år) øger muskelstyrken og funktionsevnen, hvorefter den gradvist aftager igen. Der findes ingen undersøgelser, der overholder alle den videnskabelige verdens spilleregler for dokumentation, der påviser, at gangfunktionen bevares længere med end uden steroidbehandling, mener Cochrane Institute.

Både fra behandlingen af Duchennes muskeldystrofi og andre sygdomme med steroider ved man, at selv om stoffernes effektivitet er umiskendelig, er bivirkningerne mange, ubehagelige og alvorlige, selv om nogle af dem kan forebygges og behandles.

Den hyppigst forekommende bivirkning er forøget appetit, vægtøgning og 'måneansigt'. Omkring 50 % oplever det ved behandling med Prednison, viser flere undersøgelser. Selv om der også ses vægtstigning ved brug af Deflazacort, tyder meget på, at den ikke er så voldsom. Vægtøgning forebygges ved rådgivning om diæten og ved så megen motion som muligt.

Fra langtidsbehandling af andre sygdomme med steroider ved man, at afkalkning af knoglerne, så man får knogleskørhed (osteoporose), er en almindelig bivirkning, men kun et fåtal undersøgelser af Duchennes muskeldystrofi har belyst dette. Knogleskørhed forebygges med motion, kalktilskud, D-vitamin og sollys og med biphosphonat, hvis der konstateres mikroskopiske brud på rygsøjleknogler.

Et kompliceret valg

I enhver behandling må man overveje, om de nyttige virkninger ved behandlingen står mål med ulemperne ved eventuelle bivirkninger. Disse overvejelser skal ses i lyset af, hvor alvorlig en sygdom der er tale om, og hvilke alternative behandlingsmuligheder der er. Bivirkningerne vægtøgning og knogleskørhed viser, hvor kompliceret et valg man står overfor, idet man også risikerer at tage på og få afkalkede knogler, hvis man på grund af udviklingen i sygdommen ikke har kræfter til at bevæge sig ret meget. Hvis steroidbehandling kan give kræfter til at bevæge sig mere, modvirker det sygdommens naturlige tendens til at medføre knogleskørhed og overvægt.

Mange undersøgelser har vist, at adfærds- og personlighedsændringer er en almindelig bivirkning. Én undersøgelse viste, at hvis behandlingen begynder, når børnene er under fem år gamle, er der en tendens til, at de bliver hyperaktive og unaturligt opstemte, mens ældre børn kan opleve aggressivitet, depression og svære humørsvingninger.

Øjensygdommen grå stær kan være en bivirkning, og undersøgelser tyder på, at den ses ganske hyppigt ved behandling med Deflazacort, men noget sjældnere ved Prednison-behandling. Grå stær kan behandles ved operation.

Nedsat vækst, overdreven hårvækst og problemer med immunsystemet er kendte bivirkninger ved langtidsbehandling med steroider fra andre sygdomme, og de er også blevet observeret, når steroider er brugt i behandlingen af Duchennes muskeldystrofi. Hertil kommer mave-tarm-problemer, forhøjet blodtryk, problemer med uren hud og sukkersyge, der kan behandles med diæt og medicin.

Bivirkninger anses for uundgåelige, men en hollandsk undersøgelse påviste, at de ikke påvirkede livskvaliteten.

Behov for nye undersøgelser

De første forsøg med steroidbehandling ved Duchennes muskeldystrofi begyndte i 1974, og siden er behandlingen blevet mere og mere almindelig i en række af de lande, Danmark sammenligner sig med. I USA, Canada, England og Sverige modtager et stort antal Duchenne-drenge i dag steroidbehandling, mens der aldrig har kunnet skabes enighed om at anbefale behandlingen i Danmark, hvor kun ganske enkelte har fået den. Det skyldes dels manglende tillid til den foreliggende dokumentation om behandlingsregimer, virkninger og bivirkninger, dels en anderledes vurdering af, om de gunstige virkninger ved behandlingen er så gode, at de opvejer ulemperne ved bivirkningerne og risikoen for ukendte langtidseffekter.

Cochrane Institute anbefaler, at man, hvis man vælger steroidbehandling, samtidig iværksætter et omfattende overvågningsprogram, der f.eks. løbende undersøger vægt, vækst, blodtryk, vitalkapacitet, muskelstyrke og funktionsevne. Knogletæthed, øjenfunktion og livskvalitet bør også undersøges regelmæssigt.

Samtidig anbefales det, at der iværksættes multicenterstudier, der kan få afdækket nogle af hullerne i den viden, der er omkring steroidbehandling, og især peger Cochrane Institute på behovet for at få afklaret virkninger og bivirkninger ved langtidsbehandling og for at få undersøgt livskvaliteten for de behandlede Duchenne-drenge og deres familier. Instituttet mener, der er et stort behov for at få fastlagt, hvilket behandlingsregime der er bedst, således

at man kan give en entydig anbefaling til de behandlende læger og familierne med Duchenne-drenge.

ENMC-workshoppen i Naarden var et vigtigt skridt på vejen til at få afklaret de mange spørgsmål om steroidbehandling. Ekspertene diskuterede indholdet af kommende multicenterundersøgelser: Hvad skal der undersøges for, og på hvilke områder og hvordan skal man måle for at få ensartede og brugelige svar på sine spørgsmål?

Det blev besluttet, at hovedsigtet med nye undersøgelser skal være at finde ud af, hvordan man med færrest mulige bivirkninger opnår den samme gode virkning, som man kender fra kontinuerlig steroidbehandling (0,75 mg/kg/døgn). Desuden at der især skal lægges vægt på måling af livskvaliteten i forbindelse med behandlingen. En egentlig forskningsprotokol ventes klar i løbet af efteråret.