

Dexametason har studerats betydligt mer än betametason

EVIDENSEN BÖR BEAKTAS NÄR VÅRDPROGRAM OCH LIKNANDE TAS FRAM – ÄVEN OM BEPRÖVAD ERFARENHET VISAR ATT BETAMETASON FUNGERAR

Prolog. RECOVERY-studien, som presenterades under 2020, tydde på att dexametason (oralt eller intravenöst) ledde till 35 procent lägre mortalitet hos respiratorvårdade patienter med covid-19 [1], och Läkemedelsverket har nyligen fastslagit att dexametason är indicerat för covid-19-patienter som får syrgas eller respiratorbehandling. I Sverige är vi vana vid att i liknande situationer använda betametason, en verklighet som Läkemedelsverket inte kommenterar.



Inge Axelsson, professor emeritus, medicinsk vetenskap, Mittuniversitetet, Östersund
 ● inge.axelsson@miun.se



Leif Gothefors, professor emeritus, institutionen för klinisk vetenskap/pediatric, Umeå universitet

20-tal studier man gått igenom hade betametason använts bara i en respektive två studier.

Vi, som har samarbetat med både Internetmedicin och Läkemedelsboken, frågar oss varför de oftast föreslår betametason som förstapreparat eller som alternativ. Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka om bristen på dexametasonpreparat gör att vi ibland inte handlar evidensbaserat.

Vi har ingen anledning att tro att Cochranegranskare har en förkärlek för en viss substans,

utan exempen ovan återspeglar den dominerande dexametason har globalt – i vart fall i de länder där denna typ av studier utförs. I Sverige däremot har betametason dominerat under senare år.

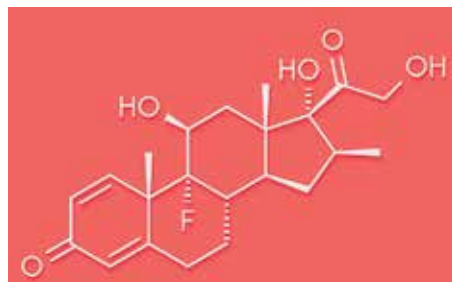
Betametason och dexametason är optiska isomerer med skillnad bara i orienteringen av metylgruppen i position 16. De är syntetiskt fluoriderade steroider, båda med hög affinitet till glukokortikoidreceptorn men med minimal mineralokortikoidaktivitet. Likheterna i effekt mellan preparaten är förmodligen större än skillnaderna.

Fungerar betametason lika bra?

Jämförande effektstudier är sällsynta. Vid en sökning i Pubmed från 2015 till 30 maj 2020 (med söktermen »betamethasone/therapeutic use« [Mesh]) AND »dexamethasone/therapeutic use« [Mesh]) dominerades litteraturlistan av studier av antenatala glukokortikoider vid hotande förlossning.

Kortikosteroider är toxiska för hjärnan, särskilt under nyföddhetstiden [6, 7]. En översiktsartikel visade att betametason var mindre neurotoxiskt än dexametason vid antenatal behandling för att påskynda lungmognad [7]. En färsk randomiserad studie visade dock att incidensen överlevnad utan neurosensoriska problem vid två års ålder inte skilde sig mellan dexametason- och betametasonbehandlade [8].

SBU gjorde 2017 en noggrann litteratursökning för att se om någon av de två



Strukturformel för betametason. Dexametason har samma summaformel. Den enda skillnaden är att metylgruppen (-CH₃- markerad med fylld pil till höger) sticker upp över molekylplanet i betametason, men ned under molekylplanet i dexametason. Fyllda respektive streckade spetsar visar bindningar ovanför respektive nedanför molekylringens plan.

Foto: Shutterstock/TT

I en uppdaterad Cochraneöversikt fastslås återigen att glukokortikoider är stöttepelare vid behandling av krupp [2]. I Sverige innebär glukokortikoider i det fallet vanligen betametason, men så är det inte i andra länder. Cochraneöversikten baseras på 26 studier där glukokortikoider jämförs med placebo: 15 med dexametason, 4 med budesonid, 3 med prednisolon, 1 med flutikason och 3 med en kombination av dessa – alltså ingen med betametason.

I en annan Cochraneöversikt [3] av glukokortikoiders positiva effekt mot hörselproblem och neurologiska sekvele efter bakteriell meningit har man hittat 25 studier: 22 med dexametason och 3 med hydrokortison eller prednisolon.

I ytterligare andra, något äldre Cochraneöversikter [4, 5] är det samma sak. I det

substanserna är bättre vid krupp, astma, hjärnhinneinflammation eller anafylaxi [9]. Man hittade bara en studie, i vilken ingen signifikant skillnad i effekt sågs mellan de två glukokortikoiderna. En svensk registerstudie av meningiter hos vuxna visade lägre mortalitet i gruppen som fått steroider. För betametason (oddskvot 0,49) var skillnaden signifikant jämfört med gruppen som inte fått steroider; för dexametason (oddskvot 0,61) var den inte signifikant [10].

Olika beredningar

För oral akutbehandling av barn finns vattenlösliga tabletter av betametason (Betapred) som är tämligen lätta att hantera och har mindre skrymmande förpackning och längre hållbarhet. En oral lösning av dexametason fanns under ett par år men avregistrerades 2018. Andra beredningsformer av dexametason för den som har svårt att svälja tabletter finns – eller är på väg in – på den europeiska marknaden.

För behandling av vuxna med immunologiska och en del maligna tillstånd finns tabletter från olika distributörer av såväl dexametason som betametason. Dexametason ingår till exempel vid behandling av myelom [11].

Båda substanserna finns i dag för intravenöst bruk. Dexametason har ofta varit svårt att få tag i; distributörer har av och

HUVUDBUDSKAP

- Vid behov av glukokortikoidernas antiinflammatoriska och immunsuppressiva effekter används i Sverige oftast betametason trots att den absoluta merparten av kliniska studier är utförda med dexametason.
- En litteraturstudie visar att vi bör få tillgång till dexametason i olika beredningar för att kunna grunda behandlingen på evidens.

TABELL 1. Försäljning av betametason och dexametason i Norden utom Island, 2019. Källor: Intercontinental Medical Statistics (Norge, Sverige, Finland), Medstat.dk (Danmark).

Glukokortikoid	Mängd, mg			
	Danmark	Finland	Norge	Sverige
● Betametason tablett	0	0	333 630	14 473 325
● Betametason för injektion	799 400	191 510	724 510	4 153 620
● Dexametason tablett	1 168 000	1 017 805	7 488 910	2 218 060
● Dexametason för injektion	1 078 800	1 271 050	1 429 990	0*

*Dexametason för injektion finns sedan 2020 på den svenska marknaden.

till avregistrerat läkemedlet, som ibland kunnat uppbringas genom paralleldistribution eller licensförskrivning. Nu finns dexametason för injektion (Dexavit) registrerat och tillgängligt i Sverige.

Som framgår av Tabell 1 har vi i Sverige halkat in på betametasonspåret medan resten av Norden (liksom världen i övrigt) tycks föredra dexametason. Varken läkemedelsverket eller MSD (som från början var ensamt om dexametason) har kunnat förklara varför det blev så. Man kanske kan säga att det finns en tradition hos oss med betametason (och att det därför kunde vara svårt att ändra), men den går

i så fall inte så långt tillbaka. När vi gått igenom de åtta upplagorna av »Akut pediatrik« 1976–2019 för att se vilka steroider som föreslås vid olika inflammatoriska tillstånd har vi kunnat se hur betametason tog över någon gång kring sekelskiftet.

Epilog. Även om beprövad erfarenhet visar att betametason fungerar vill vi hävda att de som på olika nivåer utarbetar vårdprogram och liknande bör ta hänsyn till att dexametason är betydligt bättre studerat, att det finns få jämförande studier av dexametason/betametason, att dexame-

tason (men inte betametason) är med på WHO:s »list of essential medicines« och att dexametason för injektion i dag finns registrerat i Sverige. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2021;118:20073*

REFERENSER

1. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – preliminary report. *N Engl J Med.* Epub 17 jul 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
2. Gates A, Johnson DW, Klassen TP. Glucocorticoids for croup in children. *JAMA Pediatr.* 2019;173(6):595-6.
3. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD004405.
4. Alderson P, Roberts I. Corticosteroids for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD000196.
5. Sandercock PAG, Soane T. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(9):CD000064.
6. Damsted SK, Born AP, Paulson OB, et al. Exogenous glucocorticoids and adverse cerebral effects in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15(6):405-77.
7. Baud O, Sola A. Corticosteroids in perinatal medicine: how to improve outcomes without affecting the developing brain? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(4):273-9.
8. Crowther CA, Ashwood P, Andersen CV, et al; ASTEROID Study Group. Maternal intramuscular dexamethasone versus betamethasone before preterm birth (ASTEROID): a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(11):769-80.
9. SBU:s upplysningstjänst. Dexametason eller betametason vid infektioner hos barn. 22 dec 2016. <https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbus-upplysningstjanst/dexametason-eller-betametason-vid-infektioner-hos-barn/>
10. Glimåker M, Brink M, Nauclér P, et al. Betametason and dexametason in adult community-acquired bacterial meningitis: a quality registry study from 1995 to 2014. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(9):814.e1-7.
11. Regionala cancercentrum i samverkan. Myelom. Nationellt vårdprogram. Version 2.1. 9 jan 2020. Göteborg: Regionalt cancercentrum Väst; 2020.