

# Metylprednisolon lovande vid MS

## Men avsaknad av patent gör läkemedelsindustrin mindre intresserad

**ANDERS KLING**, specialistläkare  
anders.kling@pharm.umu.se  
**RUNE DAHLQVIST**, professor,  
överläkare; båda Läkemedels-

centrum, Norrlands  
universitetssjukhus,  
Umeå



Vid skovvis förlöpande multipel skleros (RR-MS) och sekundär progressiv multipel skleros ses en inflammatorisk bild i centrala nervsystemet och destruktion av det myelin som omger nervfibrerna. Många av mekanismerna bakom RR-MS är fortfarande inte kända, och det finns troligen flera olika subtyper av patofysiologi bakom sjukdomen [1]. Pågående skov och skador (så kallade lesioner) efter gamla skov kan visualiseras med magnetisk resonanstomografi (MRI). De så kallade T1-lesionerna, som ses på MRI, har visats korrelera med irreversibla lesioner i form av axonal degeneration i CNS [2, 3]. Vid upprepade MRI-undersökningar av MS-patienter ser man också ofta att hjärnparenkymvolymen minskar med tiden [4].

Innan interferonerna kom för cirka tio år sedan och glatirameracetat (Copaxone) något senare gjorde sitt intåg i behandlingsarsenalen mot RR-MS räknades läkemedelsbehandlingen i stort sett som symtomatisk. Gemensamt för både  $\beta$ -interferonpreparaten och glatirameracetat är att de är mycket kostsamma för samhället, och detta, snarare än medicinska överväganden, verkar ibland ha påverkat huruvida patienter fått dem förskrivna eller inte [5].

### Behandling med interferoner

$\beta$ -interferon modifierar sjukdomsförloppet vid multipel skleros (MS). Hur detta sker är inte helt känt men kan bland annat tänkas ske genom påverkan på uttrycket av proinflammatoriska cytokiner, adhesionsmolekyler, kemokiner, metalloproteinaser och MHC (major histocompatibility complex) klass II-molekyler på antigenpresenterande celler [6].  $\beta$ -interferon ges som subkutana injektioner (Betaferon och Rebif) eller som intramuskulära injektioner (Avonex) [7].

I en metaanalys inkluderades data från placebokontrollerade prövningar av samtliga tre interferonpreparat [8]. Jämfört med placebogruppen hade 27 procent fler av de patienter som fick interferoner inga nya skov under det första behandlingsåret (relativ risk 0,73; 95 procents konfidensintervall 0,54–0,99). Det andra behandlingsåret var svårt att utvärdera på grund av att många patienter inte fullföljde hela den planerade studietiden. Metaanalysen kan därför ge utrymme för många tolkningar, men en trolig tolkning är att det var 14 procent färre patienter som fick ett nytt skov (relativ risk 0,86; 95 procents konfidensintervall 0,76–0,96) och 17 procent färre patienter som fick sjukdomsprogression (relativ risk 0,83; 95 procents konfidensintervall 0,66–1,03) om de behandlades med interferoner under två år. Förlängningen av dessa studier är inte blindad, och det är därför svårt att värdera dem.

I studier som jämför de olika interferonpreparaten finns en antydning till att de preparat som administreras oftare har en bättre effekt på akuta skov och på handikapputvecklingen på kort sikt [9]. Å andra sidan ger de preparat som administreras oftare en betydligt större risk för utveckling av neutraliserande antikroppar på längre sikt, vilket i studier visat sig vara kopplat till ingen eller dålig behandlingseffekt [10]. Vanliga akuta bi-

verkningar för samtliga  $\beta$ -interferonpreparat är influensaliknande symtom, feber, myalgier/artralgi samt reaktioner kring injektionsstället. Mindre vanliga men signifikant mycket vanligare än för placebogruppen var håravfall, leukopeni och alanin-aminotransferas (ALAT)-stegring [8]. Långtidsbiverkningar är ännu inte kända, men en retrospektiv studie har visat en tendens till ökad cancerincidens associerad med behandling med  $\beta$ -interferoner [11].

I en nyligen publicerad översiktsartikel konstateras att interferonerna som läkemedel togs fram med stor entusiasm och tack vare omfattande ekonomiska investeringar. Forskarna och läkemedelsbolagen bakom interferonerna hade hoppats att de skulle ge ett genombrott i behandlingen av cancer. Tyvärr visade det sig att effekten mot cancer i allmänhet var marginell. Eftersom man var övertygad om att interferonerna måste ha stor betydelse och eftersom man behövde få valuta för de pengar som investerats började man pröva interferonerna på ett brett spektrum av sjukdomsdiagnoser. Indikationsområdet blev till slut bland annat MS, det vill säga en sjukdom där det inte fanns så många andra behandlingsalternativ [12].

### Andra använda läkemedel

Verkningsmekanismen för glatirameracetat (Copaxone) är inte klarlagd, men man tror att glatirameracetat modifierar T-lymfocyter perifert och att dessa sedan migrerar in till CNS i form av Th2-hjälparlymfocyter som utsöndrar antiinflammatoriska cytokiner, vilka har en dämpande effekt på inflammationen i CNS [6]. En metaanalys visade att glatirameracetat jämfört med placebo minskade risken för sjukdomsprogression med 23 procent (relativ risk 0,77; 95 procents konfidensintervall 0,51–1,14) och risken att få ett nytt skov med 13 procent (relativ risk 0,87; 95 procents konfidensintervall 0,74–1,02) för patienter med RR-MS som behandlades under två år. Konklusionen av denna metaanalys blev att effekten av glatirameracetat är diskutabel [13]. Även för glatirameracetat är förlängningen av de pivotala studierna inte blindad och därför svårt att värdera. Biverkningarna har varit rätt lindriga. Vanliga biverkningar är akut flush, trånghets känsla över bröstet, palpitationer, yrsel och svettningar som kan komma i samband med injektionen och vara några minuter [13]. Långtidsbiverkningar är inte kända.

Intravenöst immunglobulin (IVIG) har också prövats som sjukdomsmodifierande behandling vid MS. I två studier var det

### SAMMANFATTAT

**Interferoner** och glatirameracetat kan bromsa sjukdomsförloppet vid multipel skleros (MS). Effekten är dock i genomsnitt tämligen måttlig. **Metylprednisolon** i pulsbehandling har använts under lång tid mot andra sjukdomar men har även visat lovande resultat vid behandling av MS. **Det finns dock inte** längre något patent för metylprednisolo-

lon, så det är inte lönsamt för läkemedelsföretag att utföra stora kontrollerade studier för att fastställa dess kliniska nytta. Detta visar på ett problem: Vem ska utföra studier som inte ger vinst för läkemedelsföretag men som på sikt skulle kunna ge en stor vinst både för patienter och för samhället?

17 respektive 35 procent färre patienter som fick ett nytt skov efter att ha behandlats i två år med intravenöst immunglobulin än de som behandlades med placebo. Skillnaderna var signifikanta i båda studierna. I den största studien sågs också en signifikant effekt på förebyggande av sjukdomsprogression [14]. Tyvärr saknas robusta data från MRI-undersökningar [15]. Biverkningar av behandling med immunglobulin vid MS var få och lindriga [14].

Det finns också en lång lista av substanser som just nu genomgår fas I–III-prövningar inför eventuell registrering för sjukdomsmodifierande behandling av MS [16].

## Behandling med metylprednisolon

Bland de preparat som sedan lång tid använts för att lindra symptomen vid akuta skov av MS finns intravenöst metylprednisolon (IVMP). Flera studier har visat att metylprednisolon (MP) inducerar snabb regress av kliniska symptom [17]. Mekanismen bakom detta är inte klarlagd, men man vet bland annat att metylprednisolon hämmar uttrycket för så kallade adhesionsmolekyler och därmed immuncellers migration genom endotel [18, 19]. Det är i det sammanhanget intressant att lägga märke till att också det nya läkemedlet natalizumab har en effekt som motverkar leukocyters migration in i CNS [20]. Metylprednisolon har dock även en rad andra effekter på immunsystemet, som skulle kunna tänkas bidra till den kliniska effekten [21]. Det finns också studier som tyder på att kortisonpreparat kan ha en effekt på läkningen av nervskador [22, 23].

Det finns en studie där man prövat intravenöst metylprednisolon (IVMP) i sjukdomsmodifierande syfte vid RR-MS [24]. I en enkelblindad randomiserad, kontrollerad fas II-prövning ingick 43 patienter med RR-MS i interventionsgruppen och 45 patienter i kontrollgruppen. Studien pågick i fem år. Kontrollgruppen fick symptomatisk behandling med intravenöst metylprednisolon vid behov vid skov. Interventionsgruppen fick förutom detta var fjärde månad under tre år pulsbehandling med 1g intravenöst metylprednisolon i fem dagar samt en fyra dagars nedtrappningsdos med prednison. Under ytterligare två påföljande år fick interventionsgruppen dessa IVMP-pulsar endast varje halvår. Före studiens början fanns inga signifikanta skillnader i demografiska eller kliniska karaktäristika mellan grupperna. Studien var inte blindad för patienterna och den läkare som kliniskt bedömde dem, däremot var tillhörighet till behandlingsgrupp och kliniskt status okända för de röntgenläkare som bedömde MRI-bilderna. Interventionsgruppen hade efter avslutad studie signifikant mindre T1-lesionsvolym ( $P < 0,0001$ ) och handikapputveckling mätt enligt den så kallade EDSS-skalan ( $P < 0,0001$ ). Interventionsgruppen hade dessutom ingen minskning i hjärnparenkymvolym, vilket var fallet för kontrollgruppen. Däremot var skovfrekvensen densamma i båda grupperna. Det fanns i båda grupperna en stark korrelation mellan T1-lesionsvolym och hjärnparenkymvolym, och ökning i dessa variabler korrelerade signifikant med handikapputveckling mätt i EDSS. En möjlig tolkning av detta skulle kunna vara att metylprednisolon inte har så stor effekt på de skovvisa inflammationerna i CNS, men däremot minskar risken för axonal degeneration som leder till hjärnatrofi och handikapputveckling. Sannolikheten att sjukdomen skulle progrediera var betydligt mindre i interventionsgruppen än i kontrollgruppen, men skillnaden minskade efter studiens tre första år när interventionsgruppens schemalagda pulsbehandlingar med intravenöst metylprednisolon glesades ut från var fjärde till var sjätte månad. Fyra patienter i interventionsgruppen och tre i kontrollgruppen avbröt studien; två patienter i vardera gruppen på grund av att de avvek från studieupplägget, två i interventionsgruppen på grund av att man upptäckte uttalad os-

## FAKTA. Förkortningar/Förklaringar

<b>RR-MS:</b> skovvis förlöpande multipel skleros (relapse-remitting multiple sclerosis)	läkemedel på en mindre grupp av sjuka patienter
<b>MP:</b> metylprednisolon	<b>Fas III-studie:</b> dubbelblindad prövning av ett läkemedel på en större grupp av sjuka patienter. Denna typ av studie krävs för att ett läkemedels-substans ska få registreras som läkemedel eller få nya indikationer.
<b>IVMP:</b> intravenöst metylprednisolon	<b>EDSS:</b> Expanded Disability Status Scale är en neurologisk skala för bedömning av invaliditet.
<b>MRI:</b> magnetisk resonanstomografi (magnetkameraundersökning)	
<b>T1-lesioner och T2-lesioner:</b> förändringar som ses vid MRI-undersökning	
<b>CNS:</b> centrala nervsystemet	
<b>Fas II-studie:</b> prövning av ett	

teoporos respektive akut glomerulonefrit, och en i kontrollgruppen på grund av att MS-sjukdomen förvärrades. Behandlingarna i båda grupperna tolererades annars tämligen väl. De flesta patienter fick dock under själva pulsbehandlingen med intravenöst metylprednisolon akuta övergående men tolerabla biverkningar i form av insomningssvårigheter, humörsvängningar, värmekänsla, förstoppning, dyspepsi, metallisk smak i munnen och övergående akne. Tilläggas kan också att patienterna i interventionsgruppen som profylax fick ranitidin under pulsbehandlingen [24].

Det finns studier som visar att det inte föreligger någon signifikant skillnad i effekt mellan intravenöst metylprednisolon och peroralt metylprednisolon vid behandling av akuta MS-skov [25, 26]. Eftersom det finns en liten risk för anafylaktiska reaktioner mot den etylester som man kopplat till metylprednisolon för att kunna använda det i intravenös beredningsform [27], och eftersom intravenös behandling kräver mer vårdresurser och är mindre komfortabel för patienten, ter sig peroralt metylprednisolon intressant som ett möjligt alternativ vid pulsbehandling av MS.

## Omprövning av äldre läkemedel

Vid en genomgång av läkemedelsstudier vid MS var den ovan beskrivna studien med intravenöst metylprednisolon [24] den enda studie som samtidigt visade signifikant effekt på hjärnatrofi, T1-lesioner och handikapputveckling. Det gjorde inte någon av studierna med interferoner eller glatirameracetat [28]. Studien med intravenöst metylprednisolon [24] har sina klara begränsningar när det gäller studieupplägg, men de antydde positiva resultaten gör det dock mycket angeläget med studier som ytterligare undersöker långtidseffekter av kortikosteroider vid behandling av MS. Denna slutsats är i linje med slutsatsen från en tidigare gjord Cochranegenomgång [29]. Man skulle därför önska sig att fas III-studier med metylprednisolon kom till stånd.

Att behandling med metylprednisolon i sjukdomsmodifierande syfte ter sig lovande visar det faktum att läkemedelsföretag som marknadsför interferoner initierat eller stödjer studier där interferonpreparat i kombination med metylprednisolon eller placebo prövas. Dessa studier kan ju motiveras av att man med kombinationen kan tänkas förhindra antikroppsutveckling mot interferoner och därmed ge bättre effekt av interferonpreparatet [30]. Men även med Avonex, som ger en låg frekvens av antikroppar, genomförs två olika kliniska prövningar, dels med intravenöst metylprednisolon (ACT-studien), dels med peroralt metylprednisolon (Mecombinstudien). I dessa kliniska prövningar av  $\beta$ -interferon i kombination med metylprednisolon finns, som väntat, inte någon studiearm där man ger

pulsbehandling med metylprednisolon i monoterapi. Man kan motivera detta med att det är oetiskt att undanhålla patienterna gängse behandling (det vill säga interferoner eller glatirameracetat), men det vore naturligtvis också ekonomiskt självmord för läkemedelsföretagen om man skulle konstatera att interferonet hade sämre effekt än metylprednisolon och i värsta fall att interferonet inte ens tillför någon ytterligare effekt än den av metylprednisolon förutom biverkningar.

## Behov av samhällsfinansierade kliniska prövningar

Dt finns alltså »farmakopolitiska« svårigheter att få äldre ej-patenterade läkemedel prövade och godkända på nya indikationer. Eftersom metylprednisolon är ett gammalt läkemedel finns det inget patent på substansen och därmed inte heller några större ekonomiska incitament för de företag som säljer metylprednisolon att starta kliniska prövningar eller satsa på marknadsföring av metylprednisolon. Samma sak gäller naturligtvis också för andra »gamla« substanser som simvastatin [31,

32], minocyklin [33] och kalcitriol [34] som även de prövats mot MS. Här skulle läkemedelsföretagsberoende, av samhället finansierade, kliniska prövningar vara av mycket stort värde. Eftersom kliniska fas III-prövningar är mycket kostsamma behövs initiativ på nationell nivå för att detta ska komma till stånd. På lång sikt skulle det vara till nytta för både patienterna, vetenskapen och samhällsekonomin. Precis som när det gäller försörjningen med fågelinfluensavaccin så finns det också andra medicinska områden (i det här fallet kliniska prövningar av äldre läkemedel) som inte lämpar sig för att skötas av de »fria marknadskrafterna«, utan där det behövs en offentlig finansiering för att tillgodose enskilda individers och samhällets bästa.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Anders Kling är informationsläkare vid Läkemedelscentrum. Rune Dahlqvist är ordförande i Västerbottens läns läkemedelskommitté och ledamot i Läkemedelsförmånsnämnden.*

## REFERENSER

- Actrims abstracts, ninth annual meeting, Toronto, 2004. *Mult Scler.* 2005;11(1):99-107.
- Andersson A, Persson PM, Fredrikson S. Bostadsort avgör om MS-sjuk får interferon beta-behandling. *Läkartidningen.* 1999;96(49):5492-5.
- Yong VW. Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MS. *Neurology.* 2002;59(6):802-8.
- Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, Rice GP. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet.* 2003;361(9357):545-52.
- Khan O, Zabad R, Caon C, Zvartau-Hind M, Tselis A, Lisak R. Comparative assessment of immunomodulating therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2002;16(8):563-78.
- Pieters T. Marketing medicines through randomised controlled trials: the case of interferon. *BMJ.* 1998;317(7167):1231-3.
- Munari L, Lovati R, Boiko A. Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1): CD004678. DOI: 10.1002/14651858.CD004678
- Gray OM, McDonnell GV, Forbes RB. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev.* 2003;(4):CD002936. DOI: 10.1002/14651858.CD002936.
- Agents in clinical trials for MS, summer/fall 2004. National Multiple Sclerosis Society [Cited May 11, 2005] Available from: <http://www.nationalmssociety.org/pdf/research/agents.pdf>
- Gelati M, Corsini E, De Rossi M, Masini L, Bernardi G, Massa G, et al. Methylprednisolone acts on peripheral blood mononuclear cells and endothelium in inhibiting migration phenomena in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2002;59(5):774-80.
- Olsson T. Ny era för MS-behandling. *Läkartidningen.* 2006;103(17):1282-3.
- Zivadivov R, Rudick RA, De Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Pozzi-Mucelli RS, et al. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2001;57(7):1239-47.
- Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56(11):1219-20.
- Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology.* 1998;51(2):529-34.
- Rovaris M, Filippi M. Interventions for the prevention of brain atrophy in multiple sclerosis: current status. *CNS Drugs.* 2003;17(8):563-75.
- Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, Candelise L. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev.* 2000;(4):CD001331. DOI: 10.1002/14651858.CD001331.
- Pozzilli C, Antonini G, Bagnato F, Mainero C, Tomassini V, Onesti E, et al. Monthly corticosteroids decrease neutralizing antibodies to IFNbeta b: a randomized trial in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2002;249(1):50-6.
- Vollmer T, Key L, Durkalski V, Tyor W, Corboy J, Markovic-Plese S, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet.* 2004;363(9421):1607-8.
- Yong VW, Wells J, Giuliani F, Casha S, Power C, Metz LM. The promise of minocycline in neurology. *Lancet Neurol.* 2004;3(12):744-51.
- Wingerchuk DM, Lesaux J, Rice GP, Kremenchutzky M, Ebers GC. A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(9):1294-6.

42 nummer per år

Ring vår annonsavdelning,

08-790 35 30, och boka utrymme i Läkartidningen.

Utmanande saklig **Läkartidningen**