

Oversikt over relevante studier på metylprednisolonbehandling av atakkpreget multippel sklerose

PROBLEMSTILLING:

Hvordan virker metylprednisolon hos pasienter med atakkpreget multippel sklerose på funksjonsbedring, tid til remisjon, forebygging av nye angrep og med hensyn til, alvorlige bivirkninger

Sammendrag

Metylprednisolon er undersøkt i fire randomiserte dobbelt-blindede, placebo-kontrollerte studier som har inkludert totalt 140 pasienter, hvorav 74 til aktiv behandling og 66 til placebo. Den første studien randomiserte 13 pasienter til intravenøs infusjon med metylprednisolon (15 mg/kg/dag) nedtrappet over 15 dager og 10 pasienter til placebo (Durelli, 1986). Den andre studien randomiserte 13 pasienter til intravenøs infusjon med metylprednisolon (500 mg) daglig i 5 dager og 9 pasienter til placebo (Milligan, 1987). En tredje studie randomiserte 22 pasienter til intravenøs infusjon med metylprednisolon (1000 mg) daglig i 5 dager og 22 pasienter til placebo (Filipovic, 1997), og en fjerde studie randomiserte 26 pasienter til peroral metylprednisolon (500 mg) daglig i 5 dager fulgt med nedtrapping over 10 dager og 25 pasienter til placebo (Sellebjerg 1998). Resultatene viste at behandling med metylprednisolon gav signifikant ($p < 0,05$) raskere remisjon av symptomer med påviste forskjeller i opptil 8 uker. Langtidsoppfølging har ikke kunne påvise at behandling gir mer fullstendig remisjon. Angrepsbehandling med metylprednisolon forebygger heller nye angrep.

PROBLEMSTILLING:

Har dosevalg og varighet av metylprednisolonbehandling hos pasienter med atakkpreget multippel sklerose betydning for funksjonsbedring (remisjon) og alvorlige bivirkninger

Sammendrag

En studie ($n=32$) har vist signifikant bedre effekt av intravenøs infusjon av 1000 mg metylprednisolon i 5 dager sammenliknet med 1 dag (Bindoff, 1988). En annen studie ($n=31$) har vist at intravenøs infusjon med 2000 mg metylprednisolon i 5 dager hadde bedre effekt på MR kontrastlesjoner enn 500 mg i 5 dager, og at denne effekten vedvarte i opptil 60

dager (Oliveri, 1998). En tredje studie har vist bedre effekt på noen variabler ved intravenøs infusjon med 2000 mg metylprednisolon sammenliknet med 1000 mg i 5 dager (Fierro, 2002).

PROBLEMSTILLING

Er det bedre å behandle pasienter med attakkpreget multippel sklerose med metylprednisolon intravenøst enn oralt for funksjonsbedring og alvorlige bivirkninger?

Sammendrag

En studie (n=35) rapporterte ingen signifikant forskjell i effekt over en 4 ukers periode, ved sammenlikning av 5 dagers behandling med 500 mg metylprednisolon gitt peroralt eller intravenøst (Alam, 1993). En annen studie (n=42) viste heller ingen effektforskjell mellom 3 ukers peroral nedtrappende behandling med metylprednisolon, 48 mg daglig første uke, 24 mg andre uke og 12 mg tredje uke, sammenliknet mot 1000 mg intravenøst i tre dager. I denne studien ble pasientene fulgt i 6 måneder og deretter oppfølgende undersøkelse etter to år (Barnes 1997). I tillegg har en studie (n=40) sammenliknet peroral behandling med 1000 mg metylprednisolon med 1000 mg intravenøs infusjon daglig i 5 dager, uten å påvise forskjeller i effekt etter 4 uker (Martinelli, 2009). En mer nylig publisert studie (n=49) sammenliknet peroral behandling med 1250 mg metylprednisolon med 1000 mg intravenøs infusjon daglig i 3 dager, uten å påvise forskjeller i effekt målt med bedring av funksjonsskår (EDSS), MR-lesjoner og immunologiske parametere etter 4 uker (Ramo-Tello, 2014; Grau-López, 2015). Men biotilgjengeligheten av peroral behandling krever høyere doser (~1250 mg) for peroral behandling for å oppnå sammenliknbar serumkonsentrasjon som ved intravenøs infusjon (1000 mg) (Morrow, 2004). Den klart største studien for sammenlikning av peroral og intravenøs behandling inkluderte pasienter for peroral (n=100) eller intravenøs (n=99) behandling med 1000 mg metylprednisolon for tre dager. Resultatene viste ingen effektforskjell målt med funksjonsbedring, etter en og seks måneder, samt behov for re-behandling (Le Page, 2015).

En Cochrane-oppsummering fra 2012 (uten inklusjon av de siste to studiene) konkluderer med at det er få tilgjengelige studier – men at det ikke er dokumenterte forskjeller i effekt målt med EDSS og MR mellom peroral og intravenøs behandling (Burton, 2012).

PROBLEMSTILLING:

Er det bedre med nedtrapping enn direkte seponering av metylprednisolonbehandling hos pasienter med attackpreget multippel sklerose etter høydose metylprednisolonbehandling på tilbakefall av angrep og alvorlige bivirkninger

Sammendrag

To av de placebokontrollerte studiene brukte metylprednisolon i nedtrappende doser. Studiene inneholdt ingen sammenlikning mellom grupper med og uten nedtrapping. En retrospektiv studie har ikke vist noen effekt av peroral nedtrapping (Perumal 2008). MR kontrastlesjoner som oppstår i forbindelse med angrep og som raskt reduseres under behandling, er rapportert å kunne lade kontrast på ny, få dager etter seponering av intravenøs behandling (Barkhof, 1994; Miller, 1992). Tilleggseffekt på MR kan muligens oppnås ved peroral nedtrapping (Hooggervorst, 2002) og dyremodellstudier har vist at økende sykdomsaktivitet etter akutt seponering av glukokortikoider kan forebygges med nedtrapping av behandling (Reder 1994).

Referanser

- Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1993;56(11):1219-20.
- Barkhof F, Tas MW, Frequin ST, Scheltens P, Hommes OR, Nauta JJ, et al. Limited duration of the effect of methylprednisolone on changes on MRI in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 1994;36(5):382-7.
- Barnes D, Hughes RA, Morris RW, Wade-Jones O, Brown P, Britton T, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet (London, England)* 1997;349(9056):902-6.
- Bindoff L, Lyons PR, Newman PK, Saunders M. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparative dose study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1988;51(8):1108-9.
- Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD006921
- Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barile C, Bergamasco B, Baggio GF, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986;36(2):238-43.

- Fierro B, Salemi G, Brighina F, Buffa D, Conte S, La Bua V, et al. A transcranial magnetic stimulation study evaluating methylprednisolone treatment in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica* 2002;105(3):152-7.
- Filipovic SR, Drulovic J, Stojisavljevic N, Levic Z. The effects of high-dose intravenous methylprednisolone on event-related potentials in patients with multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 1997;152(2):147-53.
- Grau-López L, Teniente-Serra A, Tintoré M, Rovira A, Ramió-Torrenta L, Brieva L, et al. Similar biological effect of high-dose oral versus intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis relapses. *Mult Scler* 2015;21:646-50.
- Hoogervorst EL, Polman CH, Barkhof F. Cerebral volume changes in multiple sclerosis patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2002;8(5):415-9.
- Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. West Network for Excellence in Neuroscience.. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386:974-81.
- Martinelli V, Rocca MA, Annovazzi P, Pulizzi A, Rodegher M, Martinelli Boneschi F, et al. A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology* 2009;73(22):1842-8.
- Miller DH, Thompson AJ, Morrissey SP, MacManus DG, Moore SG, Kendall BE, et al. High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis: MRI evidence for a possible mechanism of therapeutic effect. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1992;55(6):450-3.
- Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1987;50(5):511-6.
- Morrow SA, Stoian CA, Dmitrovic J, Chan SC, Metz LM. The bioavailability of IV methylprednisolone and oral prednisone in multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63:1079-80.
- Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibilgia G, Aguglia U, Bono F, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology* 1998;50(6):1833-6.
- Perumal JS, Caon C, Hreha S, Zabad R, Tselis A, Lisak R, et al. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2008;15(7):677-80.

- Ramo-Tello C, Grau-López L, Tintoré M, Rovira A, Ramió i Torrenta L, Brieva L, et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler* 2014;20:717-25.
- Reder AT, Thapar M, Jensen MA. A reduction in serum glucocorticoids provokes experimental allergic encephalomyelitis: implications for treatment of inflammatory brain disease. *Neurology* 1994;44(12):2289-94.
- Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2005;12(12):939-46.