

Karol Jastrzębski

Received: 30.05.2016

Accepted: 08.06.2016

Published: 30.06.2016

Metyloprednizolon podawany doustnie lub dożylnie w leczeniu rzutu stwardnienia rozsianego – komentarz redakcyjny do artykułu Emmanuelle Le Page i wsp. pt.: *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: 974–981)*

Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Karol Jastrzębski, Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, e-mail: karol.jastrzebski@umed.lodz.pl

Podróżując po różnych europejskich ośrodkach zajmujących się leczeniem stwardnienia rozsianego (*multiple sclerosis*, MS) oraz spotykając kolegów i koleżanki z tych ośrodków, już dawno zwróciłem uwagę, że „klasyczny model” leczenia rzutu MS w warunkach polskich odbiega od modeli przyjętych w innych krajach. Przykładem może być ośrodek w Pradze Profesor Evy Havrdovej, gdzie niektórzy pacjenci (np. niemogący dojeżdżać każdego dnia na podanie dożylnie – lek jest podawany w warunkach oddziału dziennego i pacjent po podaniu jedzie do domu) otrzymują opakowania metyloprednizolonu do użycia doustnego, mało tego – zamiast stosować preparaty zawierające potas, zaleca się spożycie średniej wielkości banana (nie wspomnę już o wykonywaniu nakłucia łędźwiowego w warunkach ambulatoryjnych). Za „klasyczny polski model” leczenia rzutu uznałbym hospitalizację na oddziale neurologicznym i podanie 3–5 dawek 500–1000 mg metyloprednizolonu drogą dożylną. Postępowanie to jest zgodne z europejskimi rekomendacjami (Sellebjerg *et al.*, 2005), które wynikają z pozytywnych obserwacji klinicznych leczenia rzutów MS (Brusaferri i Candelise, 2000; Miller *et al.*, 2000) i są wsparte obserwacjami radiologicznymi (Barkhof *et al.*, 1991; Richert *et al.*, 2001; Zivadinov *et al.*, 2008). Myślę, że w pierwszej kolejności należałoby zadać pytanie, czy istnieją różnice farmakokinetyczne w przyjmowaniu leku drogą doustną (*p.o.*) i dożylną (*i.v.*), zwłaszcza że długotrwały wpływ (nawet 19 miesięcy) megadawek metyloprednizolonu na obraz radiologiczny (na współczynnik transferu magnetyzacji – *magnetisation transfer ratio*, MTR) jest tłumaczony szybszym

zamknięciem/uszczelnieniem bariery krew–mózg (*blood-brain barrier*, BBB) (Richert *et al.*, 2001).

Metyloprednizolon jest analogiem prednizolonu, strukturalnie różni się tylko obecnością grupy metylowej w cząsteczce, natomiast farmakokinetyczny profil charakteryzuje się liniową farmakokinetyką, czyli stężenie leku zależy od dawki (w odróżnieniu od prednizolonu) oraz nie indukuje enzymów wątrobowych tak jak prednizolon (Rohatagi *et al.*, 1997). Istnieją trzy preparaty metyloprednizolonu – ten, który stosujemy do leczenia dożylnego rzutu SM, to wodorobursztynian metyloprednizolonu (WMP). U osób młodych biodostępność WMP podanego *p.o.* szacuje się na 99% (Derendorf *et al.*, 1985), natomiast u osób w wieku podeszłym (około 65 lat) wynosi 69,2% i wykazuje przedłużoną fazę eliminacji (Hayball *et al.*, 1992). Adsorpcja metyloprednizolonu prawdopodobnie zależy od obecności w świetle jelita glikoproteiny P, a jej inhibitory wyraźnie wpływają na stężenie leku (Tomita *et al.*, 2010). Należy pamiętać, że WMP jest prolekiem i dopiero po przejściu przez wątrobę nabiera swoich biologicznych właściwości (dochodzi do hydrolizy). Po podaniu *i.v.* mniej więcej 9% dawki zostaje wydalone w formie niezmienionej, czyli w formie WMP, z kolei po podaniu *p.o.* niemal nie znajduje się tej formy leku w moczu. Oznacza to, że około 10% dawki leku po podaniu *i.v.* jest „tracone” w tym wypadku z moczem. Dane dotyczące przenikania metyloprednizolonu przez BBB są bardzo ograniczone, wiadomo, że lek przenika przez barierę w bardzo niewielkim stopniu i wykorzystuje do tego celu cytoplazmatyczny transporter endotelialny dla glikokortykosteroidów – przynajmniej

na modelu zwierzęcym (Chen *et al.*, 1996). Zatem z punktu widzenia farmakokinetycznego nie istnieje wyraźna przesłanka do niestosowania metyloprednizolonu *p.o.*, zwłaszcza że obserwacje radiologiczne i badania BBB mogą wskazywać, że miejscem działania leku jest właśnie śródbłonek naczyńiowy.

Jak już wcześniej wspomniano, megadawki metyloprednizolonu są uznanym sposobem leczenia rzutu MS (Brusaferri i Candelise, 2000; Derendorf *et al.*, 1985; Durelli *et al.*, 1986; Milligan *et al.*, 1987; Sellebjerg *et al.*, 2005). Ale czy dawki metyloprednizolonu *p.o.* i *i.v.*, mimo pewnych różnic farmakokinetycznych, są równie skuteczne w leczeniu rzutu MS? Już dawno ukazało się kilka artykułów, z których wynika, że leczenie rzutu jest równie skuteczne przy podaniu takiej samej dawki *p.o.* i *i.v.* Pierwsza z prac pochodzi z 1993 roku (Alam *et al.*, 1993) i dokumentuje podawanie pacjentom z rzutem 500 mg metyloprednizolonu *i.v.* (100 ml) lub 5 tabletek 100 mg przez 5 kolejnych dni. W badanych grupach nie stwierdzono różnic pod względem skuteczności leczenia, działania niepożądane były raczej niewielkie i autorzy doszli do wniosku, że podawanie *p.o.* i *i.v.* jest tak samo skuteczne. W innej pracy poddano analizie wyniki pięciu randomizowanych badań z ostatnich 20 lat – w sumie autorzy metaanalizy oceniali skuteczność metyloprednizolonu *p.o.* i *i.v.* w grupie 215 pacjentów i nie znaleźli różnic klinicznych, radiologicznych i farmakologicznych (Burton *et al.*, 2012). Ci sami autorzy zaznaczyli, że ich praca ma ograniczenia metodologiczne, niedostateczną siłę wnioskowania, co stało się podstawą do przeprowadzenia badania randomizowanego przez Emmanuelle Le Page i wsp. (2015). Innym powodem, który w mojej ocenie popycha naukowców do podejmowania tego typu badań, są jak zwykle pieniądze, a w zasadzie te, które można zaoszczędzić na hospitalizacji pacjentów leczonych z powodu rzutu. Koszty leczenia rzutu w Stanach Zjednoczonych wynoszą około 3800 dolarów/pacjenta (O'Brien *et al.*, 2003), w Kanadzie po przeliczeniu na euro – 4203/pacjenta (Karampampa *et al.*, 2012b), a w Unii Europejskiej – pomiędzy 3321 a 9430 euro (Karampampa *et al.*, 2012a). Wiarygodnych, rzeczywistych danych dla Polski brak.

Z tych lub innych powodów Emmanuelle Le Page i wsp. (2015) rozpoczęli badanie COPOUSEP (Corticothérapie Orale dans les POUssées de Sclérose En Plaques) – randomizowane, z podwójną ślepą próbą, przeprowadzone w 13 ośrodkach we Francji. Stu dziewięćdziesięciu dziewięciu pacjentów zostało losowo przypisanych do grupy metyloprednizolonu podawanego *p.o.* lub *i.v.* w dawce 1000 mg przez 3 kolejne dni. Chorych oceniano w skali funkcjonalnej Kurtzkiego 1., 3., 8., 28. i 180. dnia (główny punkt końcowy), z kolei bezpieczeństwo analizowano po 24, 48, 72 godzinach oraz po 8 i 28 dniach. Poprawę o co najmniej jeden punkt w funkcjonalnej skali Kurtzkiego (*absolute treatment difference* 0,5%, 90% CI –9,5 do 10,4) odnotowano u 66 (81%) spośród 82 pacjentów otrzymujących metyloprednizolon *p.o.* i 72 (80%) spośród

90 otrzymujących metyloprednizolon *i.v.* W konkluzji autorzy podali, że podanie metyloprednizolonu *p.o.* nie przewyższa skuteczności drogi *i.v.* (*non-inferiority*). Bezpieczeństwo i tolerancja obu form podania leku również nie różniły się pomiędzy grupami, choć warto zauważyć, że bezsenność częściej występowała w grupie leczonych *p.o.* [77 (77%) vs 63 (64%)] (Le Page *et al.*, 2015).

Bez wątplenia ograniczeniem COPOUSEP jest nieprzeprowadzenie badań rezonansu magnetycznego, aby wesprzeć rolę steroidów w procesie leczenia rzutu MS. Innym ograniczeniem jest w moim odczuciu niewykonanie badania farmakokinetycznego w ciągu 3 i więcej dni leczenia – choćby na części badanych pacjentów. Za kolejny problem należy uznać brak dawki 500 mg lub 1000 mg do stosowania *p.o.* na terenie Polski i Europy, co umożliwiłoby leczenie rzutu w warunkach ambulatoryjnych – choćby w wyjątkowych przypadkach. Uważam, że leczenie pacjentów w warunkach szpitalnych nadal pozostaje złotym standardem terapii MS w Polsce, jak również pewnie w innych krajach, mimo zachęcających rezultatów Emmanuelle Le Page i wsp.

Piśmiennictwo

- Alam SM, Kyriakides T, Lawden M *et al.*: Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1219–1220.
- Barkhof F, Hommes OR, Scheltens P *et al.*: Quantitative MRI changes in gadolinium-DTPA enhancement after high-dose intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 1219–1222.
- Brusaferri F, Candelise L: Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol* 2000; 247: 435–442.
- Burton JM, O'Connor PW, Hohol M *et al.*: Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD006921.
- Chen TC, Mackic JB, McComb JG *et al.*: Cellular uptake and transport of methylprednisolone at the blood-brain barrier. *Neurosurgery* 1996; 38: 348–354.
- Derendorf H, Möllmann H, Rohdewald P *et al.*: Kinetics of methylprednisolone and its hemisuccinate ester. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 502–507.
- Durelli L, Cocito D, Riccio A *et al.*: High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986; 36: 238–243.
- Hayball PJ, Cosh DG, Ahern MJ *et al.*: High dose oral methylprednisolone in patients with rheumatoid arthritis: pharmacokinetics and clinical response. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 85–88.
- Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C *et al.*: Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Mult Scler* 2012a; 18 (Suppl): 7–15.
- Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C *et al.*: Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2012b; 19: e11–e25.
- Le Page E, Veillard D, Laplaud DA *et al.*: COPOUSEP investigators; 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: 974–981.

Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F *et al.*: A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000; 6: 267–273.

Milligan NM, Newcombe R, Compston DA: A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 511–516.

O'Brien JA, Ward AJ, Patrick AR *et al.*: Cost of managing an episode of relapse in multiple sclerosis in the United States. *BMC Health Serv Res* 2003; 3: 17.

Richert ND, Ostuni JL, Bash CN *et al.*: Interferon beta-1b and intravenous methylprednisolone promote lesion recovery in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001; 7: 49–58.

Rohatagi S, Barth J, Möllmann H *et al.*: Pharmacokinetics of methylprednisolone and prednisolone after single and multiple oral administration. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 916–925.

Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G *et al.*; EFNS Task Force on Treatment of Multiple Sclerosis Relapses: EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005; 12: 939–946.

Tomita M, Watanabe A, Fujinaga I *et al.*: Nonlinear absorption of methylprednisolone by absorptive and secretory transporters. *Int J Pharm* 2010; 387: 1–6.

Zivadnov R, Zorzon M, De Masi R *et al.*: Effect of intravenous methylprednisolone on the number, size and confluence of plaques in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008; 267: 28–35.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

(“Current Neurology”)

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych. W tytule przelewu proszę wpisać: „Prenumerata AN”.
 - Drogą mailową: redakcja@neurologia.com.pl.
 - Telefonicznie: 22 651 97 83.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.neurologia.com.pl/index.php/prenumerata-wersji-drukowanej.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Aktualności Neurologiczne”

(“Current Neurology”)

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 8 EUR. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 30 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 8 EUR per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed by making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to:
Account Name: Medical Communications Sp. z o.o.
Bank Name: Deutsche Bank PBC SA
Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44
Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002
SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK
Please provide a precise address and nominative data.
5. The order should be send via e-mail at: redakcja@neurologia.com.pl.