

Information från Läkemedelsverket

Årgång 20 • nummer 3 • maj 2009

sid 9

Farmakologisk behandling av restless legs syndrom (RLS) – Ny rekommendation

Restless legs syndrom (RLS) är en sensorimotorisk sömnstörande sjukdom som karakteriseras av ett starkt behov att röra på benen, vanligen åtföljt eller orsakat av obehagliga känsel förnimmelser i benen. Rörelsebehovet och/eller de obehagliga känsel förnimmelserna börjar eller förvärras av vila eller inaktivitet, lindras helt eller delvis av rörelse och är värre på kvällen eller under natten.

sid 4

Miljöriskbedömning av läkemedel

Läkemedelsverket granskar företagens bedömningar av riskerna för oönskade miljöeffekter av läkemedel.

sid 28

Tvåårsuppföljning av Byetta – rapporter om pankreatit och njurfunktionsnedsättning

sid 6

Nya framsidan – blott blått

Det nya utseendet på Information från Läkemedelsverket är ett resultat av en läsarundersökning som Läkemedelsverket genomförde hösten 2007.

sid 29

Tibolon är fortsatt kontraindicerat till kvinnor med tidigare bröstcancer

LIBERTATE-studien visar att behandling med tibolon (Livial) innebär ökad risk för återfall i bröstcancer

sid 7

Fler läkemedel i NPL

Det nationella produktregistret för läkemedel (NPL) innehåller nu information om bland annat växtbaserade läkemedel och naturläkemedel.

sid 30

Nya läkemedel

IDFlu/Intanza
Ixiaro
Masivet (masitinib)

sid 7

Läkemedelsverket receptbelägger större förpackningar analgetika och laxantia

sid 30

TLV informerar

approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialogue • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • homeopathics • information • inspection laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medical devices • narcotics • public health • quality • registration • regulations • reliability • risk/benefit • safety • scientific • standardisation • transparency • vigilance • approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialogue • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • homeopathics • information • inspection • laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medical devices • narcotics • public health • quality • registration • regulations • reliability •

Hej,

Det här numret av Information från Läkemedelsverket ser lite annorlunda ut än tidigare. Det är ett led i vår strävan att utveckla tidningen och göra den allt mer tillgänglig för dig som läsare. Omslaget har vi ändrat för att ge dig en snabbare överblick över vad tidningen innehåller, baksidan visar vilka behandlingsrekommendationer och läkemedelsmonografier som publicerats under det senaste året. Två enkla förändringar som gör det lättare att hitta i tidningen. Du kan läsa mer om förändringarna och vad som lett fram till dem längre in i tidningen.

Nytt är också att jag, i min roll som GD, kommer att skriva en ledare i varje nummer. Det är ett naturligt tillfälle för mig att komma i kontakt med alla er förskrivare av läkemedel, som ju för oss är en mycket betydelsefull målgrupp och samtalspartner. Ni utgör en viktig länk mellan oss och patienten och det är till er som vi riktar våra råd och rekommendationer. Därför är det av yttersta vikt att ha en levande dialog och utvecklar Information från Läkemedelsverket till den produkt ni önskar och som fungerar i er vardag. Ni är alltid välkomna att kontakta vår redaktion med tankar och önskemål.

Miljön står i fokus inom många områden. Så även för oss på Läkemedelsverket. Vi är en av 18 myndigheter som har ett så kallat sektorsansvar. Det innebär att vi har ett samlat ansvar för miljöfrågor inom vårt verksamhetsområde och ska stödja och driva på de aktörer som finns, exempelvis branschföreningar, myndigheter, patientorganisationer och djursjukvården. Det är en uppgift vi tar på djupaste allvar, vi har bland annat tillsatt en ämnesrådeschef med ansvar för miljö-

frågor. I det här numret av tidningen kan du läsa om miljöriskbedömningar vid godkännande av läkemedel – hur går de till och vad innebär de?

I linje med vårt övergripande miljöansvar ligger naturligtvis att se över vår egen miljöpåverkan, därför bytte vi från nr 1;2009 till miljöpapper i våra trycksaker och vi kommer i höst att gå ut med en förfrågan om vilka som önskar Information från Läkemedelsverket med e-post i stället för som idag, i tryckt version. Det är uppenbart att miljöbelastningen blir stor när vi trycker 65 000 exemplar som vi skickar med post, istället för att distribuera den elektroniskt och låta läsaren trycka ut sitt eget exemplar. Men ingen behöver oroa sig; vi kommer att fortsätta skicka den tryckta versionen till den som önskar!

I det här numret av Information från Läkemedelsverket kan du läsa behandlingsrekommendationen för restless legs syndrom (RLS). RLS är en sensorimotorisk sjukdom som drabbar 5–15 % av den vuxna befolkningen och som orsakar stora besvär för många patienter. Du kan också läsa om vår tvåårsuppföljning av biverkningar för Byetta (exenatid).

I nästa nummer av Information från Läkemedelsverket handlar behandlingsrekommendationen om borrelia, ett ämne som är nog så aktuellt med sommaren inför dörren. Missa inte det.



Christina Åkerman

Christina Åkerman
Generaldirektör



Information från Läkemedelsverket
Box 26, 751 03 Uppsala
Telefon 018-17 46 00
Telefax 078-54 85 66
E-post: tidningsredaktion@mpa.se

Ansvarig utgivare: Christina Rångemark Åkerman

Redaktion: Fredrik Brounéus, Kristina Bergström,
Christina Brandt och Christina Hambn.
Ytterligare exemplar kan rekvireras från:
Kommunikationsenheten, Medicinsk information

ISSN 1101-7104 AlfaPrint 2009

Innehåll

Observanda

Miljöriskbedömning av läkemedel	4
Nya framsidan – blott blått	6
Bristsituation för Orgaran.....	6
Restsituation för Pravidel 2,5 mg tabletter.....	6
Fler läkemedel i NPL	7
Läkemedelsverket receptbelägger större förpackningar analgetika och laxantia	7

Läkemedelsbehandling av restless legs syndrom – RLS

Ny rekommendation	9
Bakgrundsdokumentation	18
Sömnstörning vid restless legs syndrom – RLS och dess behandling	18
Behandling med dopaminerga medel	21
Dopaminagonister vid primär RLS	23
RLS – icke-dopaminerga läkemedel.....	25

Biverkningsnytt

Tvåårsuppföljning av Byetta – rapporter om pankreatit och njurfunktionsnedsättning.....	28
Tibolon är fortsatt kontraindicerat till kvinnor med tidigare bröstcancer.....	29

Läkemedelsmonografier

IDFlu/Intanza	30
Ixiaro	33
Masivet (masitinib)	35

Tandvårds- och läkemedels- förmånsverket informerar

TLV informerar.....	38
---------------------	----

Miljöriskbedömning av läkemedel

Vid utredningen av ett läkemedel ska Läkemedelsverket granska företagets bedömning av riskerna för oönskade miljöeffekter av läkemedlet. Eventuella miljörisker får dock inte vägas in i nytta/riskvärderingen för humanläkemedel. För veterinära läkemedel däremot, ska miljöpåverkan vägas in i beslutet om godkännande.

EUs regelverk styr Läkemedelsverkets arbete med läkemedel. Regelverket slår fast att när Läkemedelsverket gör en utredning av ett läkemedel ska vi bedöma varje risk som har att göra med hur läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt kan påverka användarens hälsa eller folkhälsan. Vi ska också bedöma riskerna för oönskade miljöeffekter. Sedan görs en nytta/riskvärdering där läkemedlets positiva effekter vägs in förhållande till riskerna, men i den får vi enligt gällande EU-regler för humanläkemedel inte väga in läkemedlets eventuella risker för miljön. En påvisad miljörisk kan därför aldrig resultera i ett nekat godkännande för humanläkemedel. För veterinära läkemedel är situationen en annan – där ska miljöpåverkan vägas in vid beslutet om godkännande.

Det är läkemedelsföretaget som ansöker om att få sitt läkemedel godkänt för försäljning som ska bedöma läkemedlets eventuella miljörisker. Läkemedelsverket granskar sedan företagets miljöriskbedömningar.

Humanläkemedel – fokus på vattenmiljön

Miljöriskbedömningen för humanläkemedel innehåller en komplicerad vetenskaplig bedömning som görs stegvis på produktnivå enligt fastställda europeiska riktlinjer (EMEA/CHMP/SWP/4447/00). Eftersom den största miljöexponeringen förväntas ske genom utsöndring av aktiv substans via urin och avföring som sedan spolas ned i toaletten fokuseras bedömningen till vattenmiljön. Till en början uppskattar företaget vilken halt av det aktiva ämnet i sin produkt som kan förväntas uppnås i ytvatten när produkten används i enlighet med produktresumén. Om denna halt understiger ett visst gränsvärde stannar bedömningen och man drar slutsatsen att användning av produkten inte förväntas påverka miljön. Om den uppskattade halten överstiger gränsvärdet måste man gå vidare och studera ämnets ekotoxikologiska egenskaper i vattenmiljön och bestämma den koncentration av ämnet som förväntas vara säker för de djur och växter som lever där. Man gör också en uppskattning av förväntad halt i grundvatten. Om den uppskattade halten i yt- eller grundvatten är större eller lika med den koncentration av ämnet som förväntas vara säker kan miljöpåverkan inte uteslutas. Man kan då gå vidare och förfina sin uppskattning av halten i ytvatten genom att använda sig av till exempel nedbrytbarhetsdata och datasimulering av vad som sker i ett reningsverk. Oftast leder detta till att man kan dra slutsatsen att användning av produkten inte leder till någon miljöpåverkan.

Ibland visar data att ämnet förväntas fördela sig till slam i reningsverk. Eftersom spridning av slammet på åkrar kan leda till exponering av jordlevande organismer måste man då även utföra ekotoxikologiska studier på jordlevande organismer. Om ämnet fördelar sig till sediment måste ekotoxikologiska studier på sedimentlevande organismer utföras. Med hjälp utav särskilda matematiska formler eller modeller be-

räknas den uppskattade halten även i jord och sediment och jämförs med den halt som förväntas vara säker för jord- respektive sedimentlevande organismer. Även här kan man gå vidare med förfining av beräkningar eller med mer avancerade studier för att utesluta eller slutligt identifiera en risk för miljöpåverkan.

Hårdare miljökrav på läkemedel för djur

Även när det gäller läkemedel till djur måste företaget göra en miljöriskbedömning. En stor skillnad jämfört med humanläkemedel är att för djurläkemedlen ska också miljörisken ingå i Läkemedelsverkets nytta/riskvärdering. Dessutom ska vi enligt EUs regelverk låta eventuella miljörisker påverka vårt beslut. Det är alltså möjligt att neka ett godkännande på grund av risk för miljöpåverkan. I praktiken har myndigheterna ännu inte sagt nej till en produkt av miljöskäl, däremot har vissa djurslag eller viktclasser uteslutits från behandling med vissa produkter på grund av risk för miljöpåverkan. Det har även inneburit att riskminskande åtgärder som reglerar hantering av gödsel och avfall skrivits in i produktresuméer och bipacksedlar. Även viss information om den aktiva substansens giftighet i olika typer av organismer kan ges i produktresumén om det bedöms vara nödvändigt. I likhet med humanläkemedel ska även en standardtext som informerar om hantering av överblivna läkemedel och avfall finnas.

Den vetenskapliga bedömningen är tekniskt mer komplicerad än för humanläkemedel och regleras i tre riktlinjer (CVMP/VICH/592/98, CVMP/VICH/790/03, EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1). Bedömningen startar med en uppskattning av hur stor exponeringen i miljön kan bli. För produkter som endast ska användas till sällskapsdjur eller enstaka djur i en flock antar man att exponeringen i miljön kommer att bli så liten att någon miljöpåverkan inte är trolig och bedömningen avslutas därmed. För övriga produkter uppskattas koncentrationen i gödsel när produkten används i enlighet med produktresumén i de djurslag som ansökan omfattar. Vidare görs en beräkning av koncentrationen i jord efter spridning av gödsel alternativt vid betesgång. Man beräknar också hur höga halter som kan nå grundvatten via urlakning. Om satta gränsvärden överskrids går man vidare med nedbrytbarhets- och ekotoxikologiska studier i jordlevande och vattenlevande organismer. Även här gäller det att stegvis förfina sina beräkningar och/eller utföra mer komplexa studier tills man kan utesluta eller slutgiltigt identifiera en risk för miljöpåverkan.

Viss miljöinformation finns i EPAR

Det redovisas inga direkta miljödata i produktresumé/bipacksedel för humanläkemedel. Viss begränsad information kan finnas för djurläkemedel. För båda gäller att viss information även kan finnas i European Public Assessment Re-

port, (EPAR) på EMEAs webbplats (www.emea.europa.eu). I dagsläget är informationen oftast begränsad till att man dragit slutsatsen att användning av produkten inte innebär/innebar en risk för miljöpåverkan. Graden av information varierar dock kraftigt mellan olika produkter och chansen att hitta ytterligare miljödata är störst för de nyaste produkterna. Inom en snar framtid kommer miljöinformationen i EPAR att förutom slutsatsen om en produkts risk för miljöpåverkan även innehålla de data som ligger till grund för slutsatsen enligt en fastställd mall.

Begränsad användbarhet i praktiken

Användbarheten av denna miljöinformation för att styra förskrivningen är dock begränsad. Den faktiska risken för miljöpåverkan styrs av den faktiska halten av ett ämne i yt-/grundvatten, jord, sediment eller andra delar av miljön jämfört med den halt som förväntas vara säker för vatten-, jord- respektive sedimentlevande organismer. Den faktiska halten av ett ämne beror på den sammanlagda exponeringen ifrån användning av samtliga produkter som innehåller en viss aktiv substans. Miljöriskbedömningen vid godkännandet av en ny produkt utgår ifrån en schablonmässig uppskattning (1 % av befolkningen vid en given tidpunkt) av användningen av enbart den aktuella produkten. Om användningen av den aktiva substansen blir större genom en ökad användning av produkten, eller att fler produkter innehåller samma aktiva substans blir också risken för miljöpåverkan större.

Det finns idag inte något regelverk som möjliggör att följa upp den faktiska användningen av aktiva substanser i syfte att uppdatera miljöriskbedömningarna. Läke medelsverket för inte heller någon databas där man lätt kan hitta vilka data som finns tillgängliga för vilka aktiva substanser, vilket vore en förutsättning för att kunna göra sådana uppdateringar.

I EU-direktiven sägs att läke medelsföretaget ska studera läke medlets eventuella miljöpåverkan och vid identifierade miljörisker genomföra åtgärder för att minska läke medlets påverkan på miljön. Det går dock inte att kräva åtgärder som begränsar möjligheten att använda ett läke medel. I regel handlar möjliga riskbegränsande åtgärder om hantering av överblivna läke medel och avfall. I den mån riskbegränsande åtgärder föreslås så framgår detta i produktresumén och bipacksedeln. Oftast räcker den standardtext som skall finnas för alla läke medel, men för vissa hormonläke medel och plåster finns extra anvisningar.

Läke medelsindustrins frivilliga miljöriskbedömningar som är baserade på aktuell svensk försäljningsstatistik och företagens miljödata finns tillgängliga på FASS.se. Viktigt att komma ihåg är att dessa data inte alltid är kompletta och i enlighet med gällande riktlinjer. Läke medelsverket ingår i arbetsgruppen som utarbetar kriterier för det frivilliga svenska systemet, men är inte involverat i de enskilda bedömningarna.

Prenumerera på nyheter från Läke medelsverket
www.lakemedelsverket.se



Nya framsidan – blott blått

Från och med detta nummer har Information från Läkemedelsverket fått ett nytt utseende. Den nya formen är ett resultat av den läsarundersökning som Läkemedelsverket genomförde hösten 2007, och är ett led i att göra tidningen mer lättöverskådlig för läsaren.

Under hösten 2007 genomförde Läkemedelsverket en kvantitativ och kvalitativ läsvärdesundersökning av tidningen Information från Läkemedelsverket. Den kvantitativa undersökningen avbröts när 300 webbenkäter var besvarade. Den kvalitativa uppföljningen och fördjupningen av det kvantitativa resultatet gjordes med hjälp av tre så kallade fokusgrupper, två i Stockholm och en i Sundsvall. Fokusgrupperna bestod av läkare med olika specialistbakgrund.

Syftet med undersökningen var bland annat att undersöka läsarnas önskemål om hur de vill ha tidningen distribuerad, i pappersform eller elektroniskt (t.ex. på webben eller via e-post).

Papperstidningen läses flitigt

Av resultaten från den kvantitativa delen framgick att alla i målgruppen kände till tidningen och att den tryckta formen föredrogs framför den elektroniska. De kvantitativa resultaten bekräftades i den kvalitativa studien. Bland motiven nämndes att pappersformatet gör det enkelt att få en överblick och ta till sig sammanhanget, anteckna systematiskt genom att stryka under och notera i kanten. Paperstidningen är även enkel att ta med sig och läsa när man får tillfälle.

Tidskriften läses flitigt, främst i pappersformat. Drygt hälften av de tillfrågade, 57 %, läser varje nummer i pappersformat. Tillsammans med dem som läser nästan varje nummer uppgår andelen till hela 82 %. Det är främst läsarna över 40 år som läser varje nummer (64 %). Bland de yngre, under 40 år, läser 39 % varje nummer. Även de som känner till att tidskriften finns publicerad på Läkemedelsverkets webbplats läser den företrädesvis i tryckt form.

På webben läses tidskriften mer sporadiskt, 20 % läser den någon gång emellanåt.

Ny framsida ska ge överblick

Ett önskemål som framkom i läsarundersökningen var att man ville kunna få en snabb överblick över tidningens innehåll, redan på framsidan. Den nya framsidan är tänkt att ge en sådan överblick.

Även när det gäller innehållet i den övriga tidningen strävar Läkemedelsverket efter att göra det mer lättöverskådligt, bland annat med hjälp av sammanfattningar och faktabutor i artiklarna.

I den nya layouten innehåller tidningen en ledare på sidan 2, i detta nummer invigd av Läkemedelsverkets generaldirektör Christina Åkerman.

Bristsituation för Orgaran

Orgaran (danaparoidnatrium) är avsett för behandling av heparininducerad trombocytopeni typ II (HIT II), som är ett ovanligt tillstånd. Bristsituationen beräknas bestå under hela 2009.

Det Orgaran som finns tillgängligt bör i möjligaste mån reserveras för de patienter som redan behandlas med läkemedlet.

För patienter som behöver behandling för HIT II finns också andra alternativ.

Restsituation för Pravidel 2,5 mg tabletter

En restsituation för Pravidel 2,5 mg tabletter har uppstått och beräknas bestå till mitten av juni. Orsaken är en fördröjning av tillverkningen i samband med en produktionsomläggning.

Pravidel (bromokriptin) är en dopaminagonist. Den aktuella styrkan på 2,5 mg används främst vid behandling av hyperprolaktinemi och för att avbryta amning.

Det finns behandlingsalternativ för de patienter som har hyperprolaktinemi eller som önskar avbryta amning, till exempel

empel kabergolin 0,5 mg i doser enligt FASS.

Dosapotek har fått dispens att använda norska förpackningar av Pravidel (Parlodel) enligt särskilt förfarande. Detta gäller huvudsakligen patienter som behandlas för Parkinsons sjukdom.

Fler läkemedel i NPL

Det nationella produktregistret för läkemedel, NPL, innehåller nu information om bland annat växtbaserade läkemedel och naturläkemedel. Det innebär att även dessa läkemedel blir tillgängliga för elektronisk förskrivning och för publicering i FASS.

Sedan i februari är växtbaserade läkemedel (VBL), traditionella växtbaserade läkemedel (TVBL), naturläkemedel (NLM) samt vissa utvärtes mediciner (VUM) tillgängliga i NPL, det nationella produktregistret för läkemedel.

NPL vänder sig främst till hälso- och sjukvården och innehåller aktuell och kvalitetssäkrad information om de läkemedel som är godkända i Sverige. Informationen består av basfakta såsom läkemedelsnamn, priser och de substanser som ett läkemedel innehåller och används vid till exempel elektronisk förskrivning av läkemedel och som en grund för FASS.

Växtbaserade läkemedel, traditionella växtbaserade läkemedel, naturläkemedel och vissa utvärtes mediciner har hit-

tills inte funnits med i registret men kommer nu att överföras till NPL så fort de blivit godkända eller registrerade av Läke-medelsverket.

Bakom NPL står Läke-medelsverket, Apoteket AB, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) och Läke-medelsindustriföreningen (LIF). En av grundprinciperna för NPL är att berörda företag själva verifierar att informationen om deras produkter är korrekt. En verifiering innebär att produkten blir synlig för alla datasystem som hämtar information från NPL.

Läkemedelsverket receptbelägger större förpackningar analgetika och laxantia

Efter rapporter om att vissa receptfria analgetika och laxantia används felaktigt, har Läke-medelsverket beslutat att receptbelägga större förpackningar av läkemedlen från och med den 1 juni 2009.

Efter att Giftinformationscentralen (GIC) uppmärksammat Läke-medelsverket på problemet med analgetikaförgiftningar har Läke-medelsverket gjort en översyn av det receptfria läkemedelssortimentet med avseende på ändamålsenlig läkemedelsanvändning. Läke-medelsverket har nu beslutat att receptbelägga större förpackningar av analgetika och tarmirriterande laxantia från och med den 1 juni 2009.

Paracetamol och ASA i mindre förpackningar

Bland analgetikaförgiftningar är paracetamol det enskilda läkemedel som överdoseras mest och tonårsförgiftningar är ett mycket stort problem. Varje signifikant överdos av paracetamol innebär en risk för akut leverskada och omhändertagandet är resurskrävande. GIC har under de senaste åren observerat en markant ökning av antalet frågor relaterade till denna problematik.

För att minska risken för icke ändamålsenlig användning har Läke-medelsverket föreslagit att förpackningar med 30 tabletter 500 mg paracetamol ska bli receptbelagda och att upp till maximalt 20 tabletter 500 mg paracetamol ska få

säljas receptfritt. Läke-medelsverket anser även att de största receptfria förpackningarna acetylsalicylsyra (ASA) inte är ändamålsenliga och har därför föreslagit att större förpackningar ASA-tabletter och Brustabletter ska receptbeläggas.

Läke-medelsverket har också sett över fenazoninnehållande analgetika med avseende på förpackningsstorleken och receptfri försäljning och beslutat att förpackningen om 100 tabletter ska receptbeläggas.

Överkonsumtion av tarmirriterande laxantia

Vidare finns rapporterat om överkonsumtion av laxantia och missriktad bantning hos framför allt unga tonårsflickor, varför Läke-medelsverket har beslutat att tillgängligheten av stora förpackningsstorlekar laxantia i gruppen tarmirriterande medel bör begränsas genom att dessa receptbeläggs.

Läke-medelsverket har i ett brev gått ut till berörda marknadsföringstillståndsinnehavare (MAH) med ovanstående beslut om receptbeläggning av befintliga nämnda receptfria preparat. Några MAH har själva valt att dra tillbaka marknadsföringstillståndet istället för att receptbelägga produkten.

Följande förpackningar ska inte finnas tillgängliga receptfritt fr.o.m. den 1 juni 2009.

Analgetika

Läkemedel	Aktiv substans	Styrka	Förpackningsstorlek
Alvedon	paracetamol	500 mg	30 tabletter
Alvedon	paracetamol	500 mg	30 Brustabletter
Reliv	paracetamol	500 mg	30 tabletter
Reliv	paracetamol	500 mg	25 Brustabletter
Curadon	paracetamol	500 mg	30 tabletter
Curadon	paracetamol	500 mg	30 Brustabletter
Panodil	paracetamol	500 mg	30 tabletter
Panodil	paracetamol	500 mg	24 Brustabletter
Paracetamol Nordic	paracetamol	500 mg	24 tabletter
Pamol	paracetamol	500 mg	24 Brustabletter
Paracut	paracetamol	500 mg	30 tabletter
Magnecyl	acetylsalicylsyra	500 mg	100 tabletter
Magnecyl-koffein	acetylsalicylsyra		100 tabletter
Treo	acetylsalicylsyra	500 mg	5 × 20 Brustabletter
Bamyl	acetylsalicylsyra	500 mg	100 tabletter
Bamyl	acetylsalicylsyra	500 mg	3 × 25 Brustabletter
Bamyl koffein	acetylsalicylsyra	500 mg	100 tabletter
Bamyl koffein	acetylsalicylsyra	500 mg	3 × 25 resp. 4 × 25 Brustabl.
Koffazon N	fenazon	500 mg	100 tabletter

Laxantia

Läkemedel	Styrka	Förpackningsstorlek
Dulcolax	5 mg	100 resp. 200 enterotabletter
Dulcolax	10 mg	50 resp. 200 suppositorier
Pursennid Ex-Lax	12 mg	100 resp. 200 tabletter
Toilax	5 mg	100, 250 resp. 4 × 250 enterotabletter
Toilax	10 mg/5 mL	50 × 5 mL rektalsuspension
Toilax	5 mg + 10 mg/5 mL	50 × 1 resp. 250 × 1 enterotabl. + rektalsusp.

Läkemedelsbehandling av restless legs syndrom – RLS

– Ny rekommendation

Sammanfattning

Diagnos

Följande symtom är obligatoriska men inte tillräckliga för att ställa diagnosen RLS.

Ett starkt behov att röra på benen, vanligen åtföljt eller orsakat av obehagliga känselförnimmelser i benen.

Rörelsebehovet och/eller de obehagliga känselförnimmelserna

- börjar eller förvärras av vila eller inaktivitet.
- lindras helt eller delvis av rörelse.
- är värre på kvällen eller under natten eller inträffar endast under natten.

Om dessa symtom föreligger syftar den fortsatta utredningen till att klarlägga om symtomen är sekundära till annan sjukdom eller pågående medicinering eller om det föreligger en primär RLS.

Mediciner som kan utlösa/förvärra symtomatologin är bland annat

- neuroleptika
- antidepressiva
- antihistaminpreparat

Sömnstörningar är vanliga vid RLS och kan, liksom de sensoriska symtomen, ge upphov till en omfattande psykosocial problematik. Bristfällig sömn beror oftast på insomningssvårigheter, ”nattvandring” eller Periodic Limb Movements during Sleep” (PLMS).

Behandling

Om RLS är sekundär till annan sjukdom ska denna i första hand behandlas eller befintlig behandling optimeras.

Om RLS är sekundär till läkemedelsbehandling ska denna om möjligt avslutas eller modifieras.

Patienten ska alltid informeras om symtomens möjliga samband med alkohol, rökning och koffeinintag.

Vid mildare former av RLS:

- kan i första hand icke-farmakologiska behandlingsmetoder prövas.
- där farmakologisk behandling bedöms nödvändig rekommenderas intermittent behandling med levodopa till kvällen.

Vid måttlig till svår RLS rekommenderas i första hand intermittent eller regelbunden behandling med pramipexol, ropinirol eller rotigotine till kvällen.

Det finns visst stöd för effekt av vissa anti-epileptika samt i speciella fall opioider vid RLS.

Det finns ingen speciell sömnmedicin vid RLS utan sömnen förbättras oftast tillsammans med övriga symtom vid rekommenderad behandling. Varning för sömnmedicinen propiomazin som kan utlösa och förvärra RLS-symtom.

Restless legs syndrom (RLS)

Restless legs syndrom (RLS) är en sensorimotorisk sömnstörande sjukdom som drabbar 5–15 % av den vuxna befolkningen. Sjukdomen kommer oftast smygande i 30–40 års ålder och prevalensen ökar med stigande ålder. RLS uppträder även hos barn och man har diskuterat om ”växtvärk” kan vara ett uttryck för sjukdomen. Hälften av de insjuknade har en primär eller idiopatisk form och hälften en sekundär form. Ärftliga faktorer föreligger i hög omfattning, framför allt vid primär RLS som har en lägre debutålder. I flera släkter har ett autosomt dominant ärftlighetsmönster visats och 2008 kunde tyska forskare identifiera flera specifika RLS-loci i vårt genom. Debutålder över 45 år är vanligare bland de sekundära formerna.

Patofysiologi

Patofysiologin vid RLS är multifaktoriell och mekanismerna bakom sjukdomen är ofullständigt kända. Här kan också finnas skillnader mellan de primära och sekundära formerna.

Genetiska faktorer spelar störst roll vid den primära formen med tidigare debut.

Man vet att det dopaminerga systemet spelar en viktig roll vid uppkomsten av RLS. Symtombilden stämmer väl med understimulering på grund av nedsatt produktion eller frisättning av dopamin, alternativt minskad känslighet i dopaminreceptorer. Några kemiska bristtillstånd eller anatomiska defekter i de dopaminerga nervcellerna har inte kunnat visas. Men erfarenhet sedan två decennier visar en god klinisk effekt av levodopa respektive dopaminagonister vid RLS.

Det har framförts hypoteser om ett funktionellt fel i de basala gangliernas sensorimotoriska mekanismer som orsak till symtomatologin vid RLS. Man har dock inte kunnat påvisa några säkra strukturella skillnader mellan RLS-patienter och kontroller vad gäller bansystem och strukturer i hjärnan. Däremot har högupplösande funktionell MRT (magnetisk resonanstomografi) visat att substantia nigra och putamen samt nucleus ruber, hjärnstammen, thalamus och cerebellum är involverade i RLS-symtomatologin. Toniskt och rytmiskt

aktiva dopaminneuronceller från area 11 förefaller viktiga i sammanhanget.

Järnbrist med eller utan anemi kan vara en orsak till sekundär RLS. Ferritin är en viktig co-faktor vid dopaminsyntesen, och vissa RLS-patienter har visat sig ha sänkta halter av ferritin och järn i nucleus ruber och substantia nigra liksom i cerebrospinalvätskan. En teori är att transporten av järn över blod-hjärnbarriären är förändrad, en annan att det skulle handla om ett ökat dopaminbehov med åtföljande ökning av ferritinbehovet.

Symtom och diagnos

RLS karaktäriseras av myrkräpningar/parestesier, lokaliserade framför allt till underbenen. De sensoriska symtomen kan ibland även spridas till lår och armar. Besvären förvärras eller uppträder vid vila på kvällen och nattetid. Diagnosen RLS ställs med hjälp av en karakteristisk anamnes, ett normalt neurologiskt status och en basal laboratorieutredning. Man ska även utesluta andra diagnoser som kan förklara symtomen. Fyra kriterier för diagnosen RLS som alla måste uppfyllas har tagits fram av International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG), se Faktaruta 1.

De sensoriska symtomen kan ha olika karaktär och vara av varierande intensitet, hälften av patienterna upplever dem som smärtsamma. Symtomen kan variera i intensitet såväl intra- som interindividuell, finns konstant varje kväll eller dyka upp intermittent i perioder, då ofta ackompanjerade av ytterligare sömnproblematik. Rörelse av benen lindrar momentant besvären vilket skiljer RLS från neuropatiskt och cirkulatoriskt betingade besvär. I 80–90 % av fallen tillkommer rytmiska muskelkontraktioner 0,5–10 sekunder långa (Periodic Limb Movements – PLM) nattetid, vilket ytterligare kan stödja diagnosen. Det är vanligt att sjukdomen efter en period på några år blir alltmer sömnstörande, vilket ofta är orsaken till att patienten söker vård. Det går inte sällan 10–15 år från symtomdebut till diagnos.

Ett positivt utfall vid provbehandling med dopaminergt verkande läkemedel (levodopa eller dopaminagonist) kan ytterligare stödja diagnosen. I en del fall kan också sömngistreringar vara vägledande i diagnostiken.

I diagnostiken ingår att utesluta andra diagnoser som kan visa likartad symtombild som RLS och att identifiera de sekundära formerna där grundorsaken ska behandlas. I Faktaruta 1 presenteras ett flödesschema, som modifierats från Nordic Restless Legs Syndrome Study Group, som kan beskriva en utredningsgång.

En basal utredning bör innefatta följande laboratorieprov: kreatinin, urinsticka, ferritin, B12-folsyra, P-glukos och HbA1c. Vidare bör det ingå en somatisk undersökning som inkluderar neurologstatus. De vanligaste orsakerna till sekundär RLS är järnbrist med eller utan påvisad anemi, B12-brist, graviditet, ryggproblematik, polyneuropati eller nedsatt njurfunktion. I utredningen ingår också att kartlägga rökning, koffeinintag, alkohol och läkemedel som kan påverka symtombilden.

Samtidig sjuklighet vid olika former av neuropati, radikulopati och myelopati (som diabetes, diskbräck och spinala sjukdomar) innebär en ökad risk för RLS. Även reumatoid artrit ökar risken för RLS. Det är dock oklart om detta är relaterat till grundsjukdomen eller järnbrist.

Sömnstörningar vid RLS

RLS är en mycket vanlig bakomliggande orsak vid sömnproblem. Ett mycket typiskt symptom vid RLS är att besvären är kraftigare på kvällen eller under natten. I vilket fall så upplevs en försämring av symtomen kvällstid, även om de kan ha debuterat tidigare under dagen. Detta anses bero på att symtomen vid RLS är beroende av människans biologiska rytmer, de så kallade cirkadiska rytmerna. Så är till exempel nivåerna av dopamin i nervsystemet som lägst under kväll och tidig natt. På morgonen är de flesta med RLS helt symptomfria. Natliga besvär i ben, och kanske armar, vid RLS försvårar således möjligheten till insomnande avsevärt. Insomningstiden är oftast två till tre gånger längre än normalt, från 10–15 minuter upp till timmar. Patienter med RLS kan primärt söka för insomningsbesvär.

Att vara uppe på nätterna och ”vandra” är mycket vanligt hos den som lider av stora besvär av RLS. Vissa patienter med RLS måste helt enkelt stiga ur sängen en eller flera gånger varje natt och vandra runt i bostaden. Enligt vissa undersökningar har minst 80 % av alla patienter med RLS-sömnstörningar av just den här typen – patienten väcks av besvären i ben/armar. Sönnen blir därmed kraftigt uppsplittrad. Detta beteende ger upphov till en avsevärd negativ påverkan på sönnens cyklicitet och arkitektur.

PLMS

Det finns ytterligare en orsak till att sönnen blir uppsplittrad vid RLS. Mer än 80 % av patienter med RLS har rapporterat lida av ”Periodic Limb Movements during Sleep” (PLMS). PLMS innebär att den som är drabbad under sin sömn rör på ett eller bägge benen eller armarna på ett karakteristiskt sätt. Rörelserna kan uppträda flera hundra gånger varje natt och framför allt i början av natten. PLMS följer således den så kallade cirkadiska rytmen på ett sätt som är likartat symptomatologin vid RLS. Tillståndet kan också förekomma hos en helt frisk person och hos dem som har PLMS kan rörelserna öka kraftigt med stigande ålder.

PLMS kan, förutom regelrätta uppvaknanden, också ge upphov till så kallade ”microarousals”, det vill säga mikro-uppvaknanden. Det innebär uppvaknanden som endast kan observeras med hjälp av EEG. De varar i cirka tre till sex sekunder, och personen är själv inte medveten om vad som sker. Om PLMS är kopplade till ett stort antal uppvaknanden eller mikro-uppvaknanden, kan sönnens uppbyggnad bli störd hos den som är drabbad, så att bland annat andelen djupsömn minskar betydligt. Djupsönnen kan i värsta fall försvinna helt.

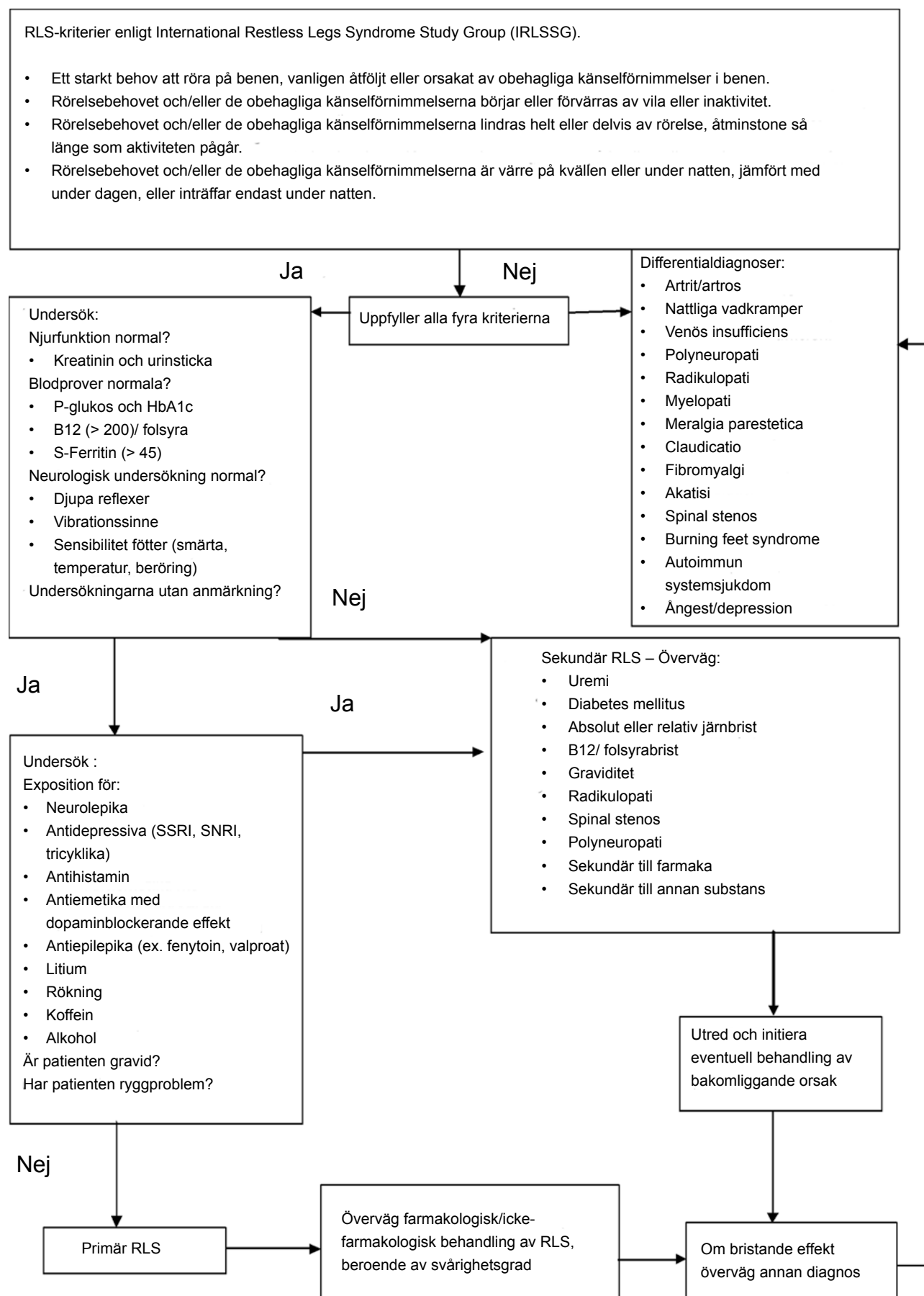
Den som lider av RLS kan således drabbas av bristfällig sömn av minst tre skäl: insomningssvårigheter, ”nattvandring” och PLMS.

Följder av sömnstörning vid RLS

Den som lider av RLS får vanligen inte tillräckligt med sömn och har ofta en låg sömnkvalitet vilket leder till att den RLS-drabbade saknar flera viktiga komponenter för att kunna ”ladda batterierna” och fungera bra under det innevarande dygnet. RLS/PLMS-patienten stör sin egen sömn och ofta även sönnen för den som ligger i sängen vid sidan om.

Forts sid 12.

Faktaruta 1. RLS-kriterier enligt IRLSSG samt ett modifierat diagnostiskt flödesschema enligt Nordic Restless Legs Syndrome Study Group (NRLSSG).



Följder av sömnstörning vid RLS, forts.

Det kan ibland medföra svåra påfrestningar på samlivet och harmonin. Depressioner och självmordstankar är inte ovanliga hos den som drabbas av RLS. Det finns också rapporter om nedsatt libido och minnessvårigheter som en del i kognitiv dysfunktion, vilket även kan uppträda som en följd av sömnbristen. Denna sömnbrist kan, liksom andra former av insomni, på sikt sannolikt leda till bland annat ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och diabetes.

För en sammanfattning av de olika läkemedlens påverkan på sömnen vid RLS, se under avsnitt "Övriga farmakologiska behandlingsmöjligheter".

Behandling med dopaminerga medel

Rekommendation

Dopaminerg transmission är involverad i patofysiologin vid RLS, oavsett om det är en primär eller sekundär form, och behandlingseffekter av dopaminerga medel är väl dokumenterade för bägge formerna.

Pramipexol, ropinirol och rotigotin plåster (när detta skrivs april 2009 finns dock inte rotigotin plåster i rekommenderad startdos 1 mg/24h på den svenska marknaden) är de enda läkemedel som är godkända på indikationen måttlig till svår RLS (enlig symtom graderingskala IRLSSG > 10, se Appendix, sidan 15). Dokumentationen är modern och det finns

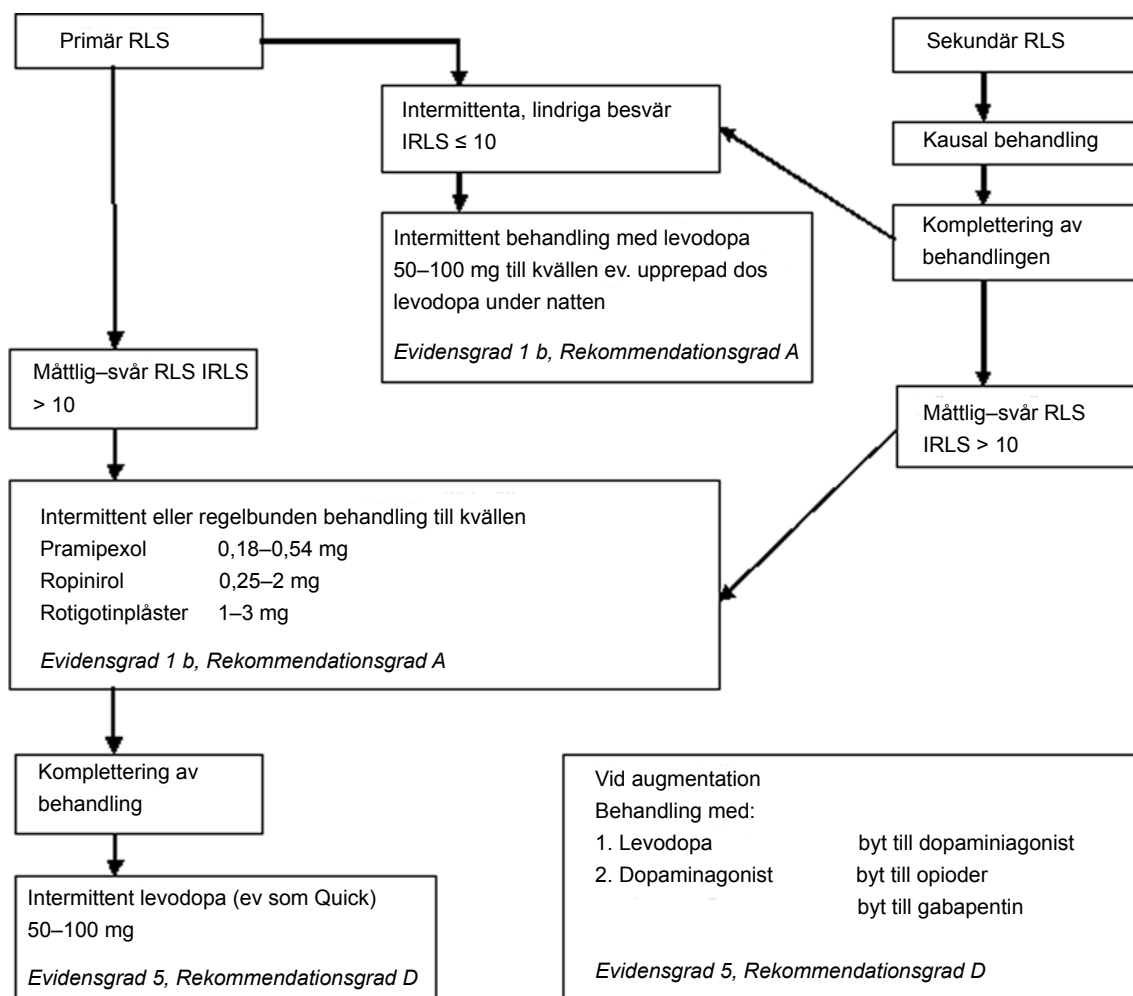
flera studier med högt evidensvärde. Behandlingseffekten är dokumenterad också över tid, men som längst 30 veckor för blindade studier. Inga oväntade biverkningar har observerats, och frekvensen augmentation (förstärkning av symtomen beträffande intensitet, utbredning över dygnet eller afficerad kroppsytta) är lägre för agonister jämfört med levodopa. Det finns inget som säkert talar för dagtids hypersomnolens vid RLS-behandling med dessa medel, men patienter bör informeras om risken. Ropinirol finns även som depåtablett 2 mg, vilken dock inte är godkänd för behandling av RLS. Inte heller karbegolin har RLS som godkänd indikation och skall användas med försiktighet med anledning av risken för fibrotiska reaktioner och hjärtklaffpåverkan.

För mildare former av RLS (IRLSSG ≤ 10), och främst då ett intermittent behandlingsbehov föreligger, kan levodopa provas. Inget levodopapreparat har indikationen RLS, och dokumentationen är inte omfattande vad gäller effekten. Det finns dock en relativt stor klinisk empirisk erfarenhet.

Risken för augmentation med levodopa är reell och kontinuerlig behandling bör undvikas, tillika bör stor uppmärksamhet råda på om doserna ökar med tiden. Levodopa kan också ges vid tillfälliga mera uttalade besvär som komplement till annan behandling.

För beslutsstöd och preparatöversikt vid val av dopaminerga läkemedel se Faktarutor 2 och 3.

Faktaruta 2.



Faktaruta 3. Preparatöversikt, dopaminerga medel.

Preparat	Receptorprofil	t ½ (h)	Typ av medel
L-dopa + perifer dekarboxylas-hämmare	Alla Dopamin-receptorer (D1/D2)	1,5	Prekursor
+ entakapon (katekol-O-metyltransferas)	Alla Dopamin-receptorer (D1/D2)	2,5	Prekursor
Bromokriptin	Svag D1-antagonist D2-agonist	6	Ergot
Kabergolin	D2-agonist	68–112	Ergot
Pramipexol	D2-agonist med D3-övervikt	8–12	Non-ergot
Ropinirol	D2-agonist med D3-övervikt	6	Non-ergot
Ropinirol (depot)	D2-agonist med D3-övervikt	6, men med fördröjd frisättning	Non-ergot
Rotigotin	D2-agonist med D3-övervikt	6–8 (perkutan administration)	Non-ergot

Övriga farmakologiska behandlingsmöjligheter

Inget icke-dopaminergt läkemedel är godkänt för behandling av RLS och det vetenskapliga stödet för användning vid RLS är relativt svagt för samtliga preparat, möjligen med undantag för gabapentin. Av den anledningen är dessa preparat att betrakta som andra- eller tredjehandsalternativ.

Antiepileptika

Det finns rapporter om användning av flera olika antiepileptika (gabapentin, pregabalin, karbamazepin, lamotrigin, topiramid, levetiracetam och valproat).

Gabapentin

En dubbelblind randomiserad placebokontrollerad studie med 24 patienter visade att gabapentin i doser av 1 800 mg dagligen (en tredjedel av totala dosen klockan 12 och två tredjedelar klockan 20) reducerade RLS-symtom med 8,4 poäng på International RLS Rating Scale (IRLSS), förbättrade sömnen och reducerade PLMS efter sex veckors uppföljning. Små okontrollerade studier med gabapentin har rapporterat förbättring i RLS-symtom vid långtidsuppföljning (6–18 månader) med bara lindriga biverkningar. I en jämförande studie med gabapentin och ropinirol hade preparaten en jämförbart god effekt. Efter sex till tio månaders uppföljning hade samtliga i gabapentingruppen kvar sin behandling medan enbart 3/8 i ropinirolgruppen fullföljde behandlingen.

Vid sekundär RLS hos hemodialyspatienter gav gabapentin i doser på 200 till 300 mg efter varje hemodialys en reduktion av RLS-symtom efter sex veckor jämfört med placebo.

Pregabalin

Pregabalinbehandling har enbart rapporterats i en observationsstudie med 16 fall av sekundär och tre fall av primär RLS. Tre av patienterna avbröt behandlingen på grund av biverkningar (utslag, trötthet och förlust av effekt) medan övriga uppgav god symtomlindring enligt självskattning med en genomsnittlig dos av 305 mg.

Karbamazepin

Karbamazepin studerades i en dubbelblind placebokontrollerad studie med 174 patienter med primär RLS. 100–300 mg

karbamazepin (median dos 236 mg) vid sänggående förbättrade frekvensen av RLS-symtom genom att minska antalet attacker från i genomsnitt 2,9 till 1,5 per vecka vid fem veckors uppföljning.

Valproat

I en placebokontrollerad studie med 20 patienter visade sig 600 mg valproat i slow release-beredning signifikant reducera RLS-symtomens intensitet och duration men påverkade inte PLMS efter tre veckor.

Rekommendation – antiepileptika

Gabapentin kan anses effektivt i doser på 800–2 400 mg/dag vid primär RLS och sannolikt effektiv vid sekundär RLS efter hemodialys (Evidensgrad 2b, Rekommendationsgrad B). Studierna är gjorda på otillräckligt antal patienter och under för kort tid för att nå en högre evidensgrad. Gabapentin kan dock betraktas som förstahandspreparat vid RLS med samtidig neuropatisk smärta och RLS sekundär till uremi hos dialyspatienter. Biverkningar är vanligen milda och reversibla. De vanligaste biverkningarna är yrsel, illamående, trötthet, huvudvärk, muntorrhet, perifera ödem, viktuppgång, dubbelseende, nervositet och tremor. 100–300 mg karbamazepin och 600 mg valproat slow release kan betraktas som möjligen effektivt vid primär RLS (Evidensgrad 2b, Rekommendationsgrad B för båda). Enligt klinisk erfarenhet kan valproat och karbamazepin användas vid RLS men är mindre effektiva än gabapentin. Det finns otillräckligt med evidens för att göra rekommendationer om övriga antiepileptika. Den eventuella risken för augmentation vid behandling med antiepileptika är inte studerad.

Faktaruta 4. Antiepileptika.

Substans	Dosering	Kommentar
Gabapentin	800–2400 mg	Gabapentin ges fördelat på en eller två doser. Om dosen delas upp ges en tredjedel på sen eftermiddag och resten före sänggående. Successiv upptrappning rekommenderas med högst 300 mg åt gången. Vid hemodialys ges 200–300 mg efter varje dialys.
Karbamazepin	100–300 mg	Ges till natten.
Valproat (slow release)	600 mg	Ges till natten.

Bensodiazepiner

Den första rapporten om användning av bensodiazepiner mot RLS kom redan på 60-talet. Det finns många rapporter om bensodiazepiner (alprazolam, klonazepam, diazepam, nitrazepam, oxazepam, triazolam och zolpidem), de flesta är dock okontrollerade.

Klonazepam

Vid primär RLS finns det motstridande evidens om klonazepam 0,5–2 mg reducerar parestesier/dyestesier. Skillnaden i resultat kan möjligen bero på olika administreringsscheman: före sänggående alternativt fyra doser fördelade under dagen. Vad gäller polysomnografiindex så rapporterades en förbättring i sömneffektivitet i en enkelblindad korttidsstudie med klonazepam 1 mg före sänggående samtidigt som antalet PLM/timme ej förbättrades. Klonazepam har en lång halveringstid och kan resultera i ostadighet nattetid med ökad risk för fall.

Rekommendation – bensodiazepiner

Sammanfattningsvis bör bensodiazepiner användas först när andra behandlingar har otillfredsställande effekt och bör i första hand begränsas till kortare perioder framför allt för att underlätta insomnande. Förekomst av samtidigt sömnapné syndrom kontraindicerar dessa preparat.

Opioider

Opioider har visat sig effektiva vid RLS och deras smärtlindrande och sederande effekt kan vara av fördel hos enskilda patienter, men tillgången till placebokontrollerade studier är mycket begränsade och finns bara för oxykodon. Det finns även rapporter om användning av kodein, metadon, morfin, propoxyfen och tramadol.

Oxycodon

För primär RLS har en dubbelblind randomiserad cross-over-studie med elva patienter under två veckor med oxykodon med en medeldos på 11,4 mg dagligen visat en förbättring på 52 % i skattningsskalor på RLS-symtom. I denna studie reducerade oxykodon också signifikant PLMS samtidigt som sömneffektiviteten förbättrades. En långtidsuppföljning av opioidbehandling upp till 15 år visade att effekten kvarstod med begränsad risk för beroende.

Tramadol

I en öppen studie med tolv patienter visade sig tramadol tagen till natten lindra RLS-symtom hos elva av patienterna. Behandling med tramadol har i flera fall uppgivits kunna ge upphov till augmentation.

Rekommendation – opioider

För primär RLS kan oxykodon i en låg dos anses som sannolikt effektiv på att förbättra RLS-symtom och PLMS och sömneffektivitet vid korttidsbehandling (Evidensgrad 2b, Rekommendationsgrad B). Biverkningar (mild sedering och sällsynt ökning av nattliga apnéer vid långtidsbehandling) var vanligen milda och reversibla. Klinisk erfarenhet säger att opioider kan vara mycket effektiva särskilt vid avancerade och svåra former av RLS och ska inte undanhållas patienter på grund av en potentiell utveckling av tolerans eller beroende. Problem med missbruk har sällan utgjort ett kliniskt problem.

En annan opioid kombinerad med paracetamol (Citodon) används i svensk klinisk praxis (Evidensgrad 5, Rekommendationsgrad D). Det finns otillräcklig evidens för att göra rekommendationer om övriga opioider liksom för att göra rekommendationer om användning av opioider vid sekundär RLS.

Opioider är dock tredjehandspreparat och patienterna måste följas noga. Om opioider används ska de hanteras som vid kroniska smärtsyndrom. Risken för utveckling av sömnapné syndrom måste övervägas.

Övrigt – järn, magnesium, kinin

Järnbrist som uppträder vid RLS ska behandlas, det är dock inte klarlagt huruvida det är meningsfullt att behandla vid normala ferritinnivåer. Enligt klinisk erfarenhet rekommenderas behandling med järn vid ferritinnivåer under 50 mikrog/L oberoende av ev. anemi (Evidensgrad 5, Rekommendationsgrad D). Ferritinnivåer under 50 mikrog/L är förknippade med en ökad risk för augmentation vid behandling med dopaminerga läkemedel. Det finns inte underlag för att rekommendera behandling med magnesium eller kinin.

Behandlingsalternativens påverkan på sömnen

Dopaminagonister (pramipexol, ropinirol) – det finns idag tillräckligt med evidens på att dopaminagonister förlänger sovtid och förbättrar sömnkvalitet och reducerar PLMS-index (antal benrörelser per timme sömn) signifikant.

L-Dopa – det finns idag en svag vetenskaplig dokumentation och ett visst begränsat stöd för att L-Dopa förbättrar sömnkvalitet, sömntid och reducerar antalet PLMS.

Antiepileptika (gabapentin) – några få studier visar förbättrad sömnkvalitet, sömnlängd och reducerat antal PLMS.

Bensodiazepiner (klonazepam) – är egentligen inget RLS-läkemedel. Några få studier visar reducerat antal PLMS och förbättrad sömnkvalitet.

Opioider – få studier, svag vetenskaplig dokumentation, ett visst begränsat stöd för förbättrad sömnkvalitet finns.

Järn – inga publicerade studier med fokus på sömn.

Icke farmakologisk behandling

Vid lättare fall av Restless legs syndrom provas i första hand behandling utan läkemedel som kan ge lindring av symtomen hos en del patienter. Ett vanligt råd till patienten är att undvika koffein, alkohol och rökning eftersom man sett att dessa substanser kan öka symtomen vid RLS.

De icke-farmakologiska behandlingsmetoderna är generellt inte systematiskt utvärderade. Så kallad pneumatisk kompression har viss visad effekt. En del patienter upplever lindring av isometrisk stretching av muskulaturen, massage, akupressur eller TENS. Andra kan uppleva lindring av kyla eller värme ofta som bad eller duschning av benen. Intensiv fysisk träning timmarna före sänggåendet avråds medan promenader brukar rekommenderas. Tiden stillasittande eller liggande före planerad sömn bör hållas kort och ett regelbundet sömnmönster eftersträvas. Mentalt distraherande aktiviteter som korsord och liknande kan i en del fall underlätta insomnandet.

Appendix

Bedömningskala för besvär vid Restless Legs enligt IRLSSG (International Restless Legs Syndrome Study Group).

Bedöm dina besvär utifrån följande tio frågor. Om inte annat sägs ska bedömningen gälla dina genomsnittliga symtom under den senaste veckan.

1. Sammantaget, hur vill du klassificera dina RLS-besvär i armar och ben?

- (4) Mycket svåra
- (3) Svåra
- (2) Måttliga
- (1) Lätta
- (0) Inga

2. Sammantaget, hur vill du klassificera ditt behov av att vandra omkring på grund av dina RLS-besvär?

- (4) Mycket stort
- (3) Stort
- (2) Måttligt
- (1) Lätt
- (0) Inget

3. Sammantaget, hur stor lindring får du av dina RLS-besvär i armar och ben av att vandra omkring?

- (4) Ingen lindring
- (3) Svag lindring
- (2) Måttlig lindring
- (1) Fullständig eller nästan fullständig lindring
- (0) Har inga RLS-symtom; frågan inte relevant

4. Sammantaget, hur svåra är dina sömnbesvär till följd av RLS-symtomen?

- (4) Mycket svåra
- (3) Svåra
- (2) Måttliga
- (1) Lätta
- (0) Inga

5. Hur svår är din trötthet eller sömnighet till följd av RLS-symtomen?

- (4) Mycket svår
- (3) Svår
- (2) Måttlig
- (1) Lätt
- (0) Ingen

6. Sammantaget, hur svår är din RLS-sjukdom?

- (4) Mycket svår
- (3) Svår
- (2) Måttlig
- (1) Lätt
- (0) Ingen

7. Hur ofta känner du av RLS-symtom?

- (4) Mycket ofta (6–7 dagar i veckan)
- (3) Ofta (4–5 dagar i veckan)
- (2) Ibland (2–3 dagar i veckan)
- (1) Sällan (1 dag i veckan eller mindre)
- (0) Aldrig

8. När du har RLS-symtom, hur svåra är de en genomsnittlig dag?

- (4) Mycket svåra (8 timmar per dygn eller mer)
- (3) Svåra (3–8 timmar per dygn)
- (2) Måttliga (1–3 timmar per dygn)
- (1) Lätta (mindre än 1 timme per dygn)
- (0) Inga

9. Sammantaget, hur stor effekt har RLS-symtomen på din förmåga att genomföra dina dagliga aktiviteter, t.ex. i familjen, hemmet, samhället, skolan eller arbetet?

- (4) Mycket stor
- (3) Stor
- (2) Måttlig
- (1) Lätt
- (0) Ingen

10. Hur mycket påverkas ditt humör av dina RLS-symtom – exempelvis i form av ilska, depression, sorg, ångest eller retlighet?

- (4) Mycket starkt
- (3) Starkt
- (2) Måttligt
- (1) Lätt
- (0) Inte alls

Bedömning: Sammanlagda poäng

0–10: Obetydlig–lätt RLS

11–20: Måttlig–medelsvår RLS

21–30: Svår RLS

31–40: Mycket svår RLS

Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels).

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenicitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenicitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenicitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

Deltagarlista

En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på Läkemedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se

Docent Björn Arvidson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent Gaby Badre
SDS-Kliniken
Vasaplatsen 8
411 34 Göteborg

Docent Bo Bergman
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Apotekare Pia Bylund
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Distriktsläkare, PVO-chef Mats Elm
Primärvårdskansliet
Ekenäsg 15
504 55 Borås

Docent, överläkare Ludger Grote
Lungmedicinkliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Assistent Malika Hadrati
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Björn Holmberg
Neurologmottagningen
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Professor, överläkare Jan Hedner
Lungmedicinkliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Professor, överläkare Jerker Hetta
APSYK avd M 56/psyk SV
Huddinge sjukhus
141 86 Huddinge

Överläkare Lena Leissner
Neurologiska kliniken
Universitetssjukhuset Örebro

Överläkare Jonas Lindh
Medicinkliniken
Länssjukhuset Ryhov
551 85 Jönköping

Överläkare Stefan Nilsson
Neurorehab Dagvården
Rehabiliteringsmedicincentrum
Norrlands Universitetssjukhus
901 85 Umeå

Neurolog Dag Nilsson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Romana Stehlik
Sömnlaboratoriet
Medicinkliniken
774 82 Avesta

Docent Jan Ulfberg
Medicinkliniken
Avesta lasarett
774 82 Avesta

Distriktsläkare Karl-Erik Wallén
VC Grycksbo 1
790 20 Grycksbo

Läkare Jan Wesström
Gyn KK
Falun lasarett
791 82 Falun

Professor, överläkare, verksamhetschef Håkan Widner
Neurologiska kliniken
Universitetssjukhuset Lund
221 85 Lund

Överläkare Anders Österberg
Medicinska specialistkliniken
Lasarettet i Motala
591 85 Motala

Du vet väl att samtliga behandlingsrekommendationer finns på
www.lakemedelsverket.se



Läkemedelsbehandling av restless legs syndrom – RLS

– Bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Sömnstörning vid restless legs syndrom – RLS och dess behandling

Jan Ulfberg

Abstract

I kliniken av restless legs syndrom (RLS) ingår som en betydande ingrediens att patienter som är drabbade av detta tillstånd lider av en påtagligt störd sömn. Symtomen vid RLS har en stark koppling till människans cirkadiska rytm, vilket bland annat innebär att den som är drabbad av detta tillstånd kan få insomningssvårigheter, problem med att upprätthålla sömnen liksom någon som kan störa sömnens arktektonik, periodiska benrörelser under sömnen (Periodic limb movements during sleep, PLMS).

Visserligen finns viss dokumenterad god effekt vid RLS och dess olika sömnparametrar vid tillförsel av läkemedel som levodopa, rotigotin, opioider och gabapentin, men i dag finns enbart tillräckligt omfattande och övertygande evidens över att tillförsel av dopaminagonisterna pramipexol och ropinirol förbättrar olika variabler kopplande till RLS och sömn.

Restless legs är starkt förknippat med störd sömn (1–9). Sömn är något som de flesta som är drabbade av RLS önskar sig mer än allt annat.

Något om sömnbehov

Den vuxna individen behöver sova mellan sex till nio timmar per natt. I medeltal bör en vuxen man sova minst sju timmar per natt, och en kvinna minst 7,5 timmar. Vi sover med andra ord cirka 30 % av dygnet. Det förklarar detta med ”25–30 års sömn” av en normal livstid!

Varje typ av störning som negativt påverkar sömnens längd eller dess kvalitet innebär att individen får en sömnbrist. RLS är ett viktigt exempel på en sömnstörning som leder till för kort sovtid liksom en splittrad sömn. En av konsekvenserna av sömnstörningen är ofta den reducerade livskvaliteten som är en realitet för den som lider av RLS.

Sömnens beståndsdelar

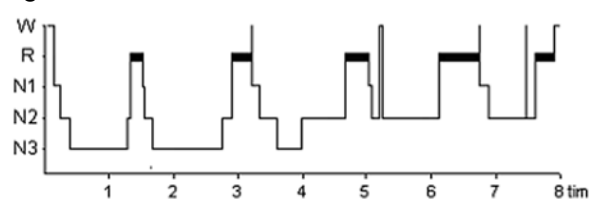
För att direkt kunna mäta sömnen behöver man undersöka hjärnans elektriska aktivitet med hjälp av polysomnografi (poly = mångfald, somno = sömn, grafi = att mäta något), med vilket man bland annat mäter elektroencefalografi (EEG), ögonens rörelser med elektrookulografi (EOG) och muskelspänningen, som mätes i submental muskulatur med hjälp elektromyografi (EMG).

Sömnens indelas i REM-sömn eller stadium R, och non-REM-sömn, som indelas utifrån sömndjupet i tre stadier, N1, N2 och N3.

Vi behöver sova på ett visst, optimalt, sätt för att vi skall må bra och fungera i livet som vi vill. Varje individ har ett behov av en viss andel djupsömn (N3) och REM-sömn i samband med sin soverperiod. I stadium N3 bör man befinna sig under cirka 20–25 % av sömntiden. Sömnens bör även bestå av 20–25 % REM-sömn. Övrig tid, det vill säga ungefär hälften av sömnen, består huvudsakligen av ett ”melan stadium”, stadium N2.

Sömnens normala uppbyggnad är identiskt för alla medelålders individer. Man talar om sömnens ”arkitektur” som man kan åskådliggöra med ett så kallat ”hypnogram” (efter grekiskans ”Hypnos”, sömnens gud).

Figur 1.



I hypnogrammet ses även att sömnstadierna uppträder enligt ett visst mönster i cykler, på vardera ungefär 90 minuter, en så kallad cyklicitet. I första tredjedelen av sömnen finns ett ökat inslag av stadium N3, medan det i sista tredjedelen finns ett ökat inslag av stadium R. En del kortare uppvaknanden under natten är helt normala och oftast minns man dem inte på morgonen när man vaknat (10).

En signal, som är speciellt viktig att studera under sömn hos den som lider av restless legs, är den som mäter spänningstillståndet i underbenens muskulatur, EMG. Man placerar elektroder med hjälp av hudvänliga häftor på huden ovanför de stora musklerna på utsidan av underbenen.

Restless legs och sömn

RLS är en mycket vanlig bakomliggande orsak vid sömnproblem.

Thomas Wills, var sannolikt den förste läkare/forskare, som i en fallbeskrivning från senare delen av 1600-talet, beskrev en kvinna med typiska RLS-symtom, och som också led av svåra sömnbesvär (11). Karl-Axel Ekblom beskrev i sin avhandling från 1945 att ett flertal av hans patienter led av besvär med att somna och att upprätthålla en god sömn (1).

Ett mycket typiskt symtom vid RLS är att besvären är kraftigare på kvällen eller under natten. I vilket fall så upplevs en försämring av symtomen kvällstid, även om de kan ha debuterat tidigare under dagen. Detta anses bero på att symtomen vid RLS är beroende av människans biologiska rytm, den så kallade cirkadiska rytmen. På morgonen är de flesta med RLS helt symtomfria. Besvären i ben av restless legs och kanske armar försvårar således möjligheten till insomnande avsevärt.

Att vara uppe på nätterna och "vandra" är mycket vanligt hos den som lider av stora besvär av RLS, eftersom symtomen vid RLS är som mest intensiva under den tiden på dygnet. Vissa patienter med RLS måste helt enkelt stiga ur sängen en eller flera gånger varje natt och vandra runt i bostaden. Detta är många gånger det enda sättet att kunna uppleva lindring av de besvärande symtomen. Att ligga kvar i sängen går bara inte. Enligt vissa undersökningar har minst 80 % av alla patienter med RLS sömnstörningar av just den här typen – patienten väcks av besvären i ben/armar (12).

Sömnen blir därmed kraftigt uppsplittrad. Detta beteende ger upphov till en avsevärd negativ påverkan på sömnens cyklicitet och arkitektur.

PLMS

Det finns även en tredje orsak till att sömnen blir uppsplittrad vid RLS. Mer än 80 % av patienter med RLS har rapporterat lida av "Periodic Limb Movements during Sleep", förkortat PLMS (13). Någon etablerad svensk översättning på det begreppet finns inte, ett förslag är "periodiska benrörelser under sömnen".

PLMS innebär att den som är drabbad under sin sömn rör på ett eller bägge benen eller armarna på ett karaktäristiskt sätt. Ofta handlar det om en ganska långsam böjning eller en sträckning av fot- och eller knäleder. Armarna böjes eventuellt i armbågsleder och/eller handleder. Rörelserna kan uppträda flera hundra gånger varje natt. Framför allt uppträ-

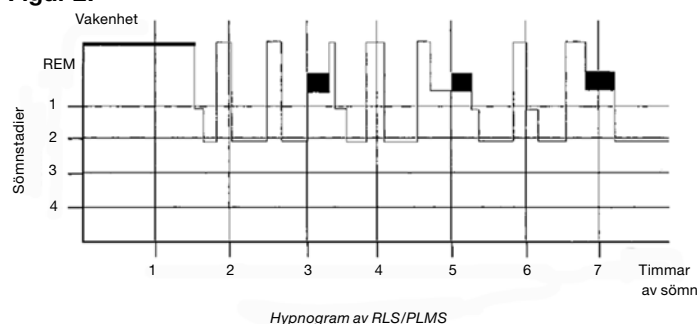
der dessa rörelser i början av natten. PLMS följer således den så kallade cirkadiska rytmen på ett sätt som är likartat symptomatologin vid RLS. Tillståndet kan också förekomma hos en helt frisk person och hos dem som har PLMS kan rörelserna öka kraftigt med stigande ålder. PLMS kan alltså hos vissa betraktas som en naturlig del av åldrandet.

PLMS kan ge upphov till så kallade "microarousals", det vill säga mikrouppvaknanden. Det innebär uppvaknanden som endast kan observeras med hjälp av EEG. De varar i cirka tre till sex sekunder och personen som undersöks är själv inte medveten om vad som sker. Om PLMS är kopplade till ett stort antal mikrouppvaknanden, kan sömnens uppbyggnad bli störd hos den som är drabbad, så att bland annat andelen djupsömn minskar betydligt. Djupsömnen kan i värsta fall försvinna helt.

Antal PLMS uppmäts också med hjälp av polysomnografi. Man har därmed möjlighet att mäta en parameter, om är starkt knuten till RLS. Ett objektiva mått på antal PLMS är PLMS-index, som anger antal PLM per timme sömn.

Den som lider av RLS kan således drabbas av bristfällig sömn av minst tre skäl; *insomningssvårigheter, "nattvandring" och PLMS.*

Figur 2.



Följder av sömnstörning vid RLS

Eftersom ett överskuggande problem av effekterna av att den som lider av RLS inte får tillräckligt med sömn och ofta får en låg sömnkvalitet, saknar den RLS-drabbade flera viktiga komponenter för att kunna ladda batterierna och fungera bra under det innevarande dygnet. Följden blir att RLS-patienter ofta är trötta på dagen och ibland inte kan fortsätta arbeta. De kan hamna i sjukskrivningsprocesser eller blir förtidspensionerade (7,14). För den som har ett arbete, som innebär stora krav på koncentration och inläring, kan det också bli problem (6,7).

RLS/PLMS-patienten stör sin egen sömn och ofta även sömnen för den som ligger i sängen vid sidan om. Det kan ibland medföra svåra påfrestningar på samlivet och harmonin. Depressioner och självmordstankar är inte ovanliga för den drabbas av RLS (6–9,15,16). För lite sömn bidrar till detta. Det finns också rapporter om nedsatt libido (6,7). Sannolikt spelar sömnbristen och tröttheten in här. Andra symtom på sömnbrist är även minnessvårigheter som i en del i kognitiv dysfunktion, vilket även kan uppträda vid RLS, en följd av sömnbristen (17).

RLS/sömnstörning och läkemedelsbehandling

Ett viktigt mål vid tillförsel av läkemedel till patienter med RLS är att behandlingen medför en förbättring av sömnens längd och kvalitet.

Dopaminerga läkemedel är mest studerade i detta sammanhang. Levodopa var först ut på den banan (18). Enligt en sammanställning av Conti och medarbetare över samtliga (nio) publicerade randomiserade dubbelblindade studier kring effekten av levodopa vid RLS, har enbart vissa studier visat en positiv effekt på sömnlängd och sömnkvalitet av levodopabehandling vid RLS, medan huvudparten av studierna påvisade att levodopa minskade antal PLMS signifikant (19).

Dopaminagonisters effekter på sömn vid RLS är de i särklass mest studerade. Vid ett antal studier där man undersökt effekten av pramipexol (Sifrol) vid RLS har även ett antal sömnparametrar varit föremål för intresse från undersökarens sida. Först (1999) att visa att pramipexol hade en positiv effekt på bland annat PLMS-index var Montplaisir och medarbetare (20). Detta arbete har därefter följts av ett antal studier, där samtliga pekar i samma riktning, att tillförsel av pramipexol förbättrar subjektiv sömnlängd och kvalitet, och även reducerar PLMS-index signifikant (21–23).

Ropinirol (Requip, Adartrel), en annan dopaminagonist, som tillsammans med pramipexol har godkänd indikation svår RLS, har även studerats extensivt avseende bland annat effekt på sömnen. Ropinirol visar sig ha positiva effekter på upplevd sömnkvalitet och längd, liksom att man ser en förbättring av sömnarkitektur tillsammans med en reduktion av PLMS-index (24–26).

Rotigotin (Neupro), även det en non-ergotderiverat dopaminagonist, som administreras i form av ett plåster, har utöver effekt på sedvanliga RLS-parametrar även positiv effekt på sömnen (27). Ännu finns dock få publicerade studier över rotigotinetts effekt vid RLS.

Opioder, som redan användes av Willis vid sömnproblem och restless legs, har dokumenterat positiv effekt på sömnen, men antalet studier i detta sammanhang är få, och utförda för ett ganska stort antal år sedan (28).

Gabapentin (Neurontin) och dess påverkan på sömn vid RLS har varit föremål för studier av en spansk och en tysk forskargrupp. De publikationer som finns i detta sammanhang, som även här är få, har visat att effekten på sömn av gabapentin vid RLS är god (29,30).

Klonazepam (Iktorivil) är egentligen inget RLS-läkemedel. Det finns förvisso några få studier att klonazepam reducerar antal PLMS och även förbättrar sömnen hos patienter med RLS (31). Klonazepam kan möjligen ha en plats som hypnotikum hos de patienter, som trots behandling med en dopaminagonist, har kvar sina sömnsvårigheter.

Referenser

1. Ekblom KA. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand Suppl* 1945;158:1–123.
2. Hening W, Walters A, Allen R, et al. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004;5(3):237–46.
3. Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, et al. Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med* 2005;6(4):307–12.

4. Tison F, Crochard A, Leger D, et al. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults. A nationwide survey. The INSTANT Study. *Neurology* 2005;65:239–46.
5. Allen R, Walters A, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact. REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286–92.
6. Ulfberg J, Nyström B, Carter N, et al. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18–64 years: An association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001;16:1159–63.
7. Ulfberg J, Nyström B, Carter N, et al. Restless legs syndrome among working-aged women. *Eur Neurol* 2001;46:17–19.
8. Broman JE, Mallon L, Hetta J. Restless legs syndrome and its relationship with insomnia symptoms and daytime distress: Epidemiological survey in Sweden. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62:472–5.
9. Westström J, Nilsson S, Sundström-Poromaa I, et al. Restless legs syndrome among women: prevalence, co-morbidity and possible relationship to menopause. *Climacteric* 2008;11:422–8.
10. Broman JE. Den normala sömnen. Kapitel i; Ulfberg J (Ed.) SÖMN 2009. *Circad Bok* 2009.
11. Willis T. *The London Practice of Physick*. London: Basset & Crooke, 1685.
12. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000;23:597–602.
13. Montplaisir J, Boucher S, Poirer G, et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61–5.
14. Gorman CA, Dyck PJ, Pearson JS. Symptoms of restless legs. *Arch Intern Med* 1965;115:155–60.
15. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, et al. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and morbidity in Augsburg elderly. *Neurology* 2000;54:1064–8.
16. Winkelmann JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med* 2006;7:545–52.
17. Pearson VE, Allen RP, Dean T, et al. Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2006;7:25–30.
18. Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982;39:739.
19. Conti CF, de Oliveira MM, Andriolo RB, et al. Levodopa for idiopathic restless legs syndrome: evidence-based review. *Mov Disord* 2007;22:1943–51.
20. Montplaisir J, Nicolas A, Denesic R, et al. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 1999;52:938–43.
21. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, et al. Acute placebo-controlled sleep laboratory studies and clinical follow up with pramipexole in restless legs syndrome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252:185–94.
22. Winkelmann JW, Sethi KD, Kushida CA, et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006;67:1034–9.
23. Partinen M, Hirvonen K, Jama L, et al. Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study—the PRELUDE study. *Sleep Med* 2006;7:407–17.
24. Allen R, Becker PM, Bogan R, et al. Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep* 2004;27:907–14.
25. Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, et al. Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006;81:17–27.
26. Garcia-Borreguero D, Grunstein R, Sridhar G, et al. A 52-week open-label study on the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007;8:742–52.
27. Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, et al. One year open-label safety and efficacy trial with rotigotine transdermal patch in moderate to severe idiopathic restless legs syndrome. *Sleep Med* 2008; Aug 25.
28. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, et al. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord* 2001;16:1105–9.
29. Happe S, Sauter C, Klösch G, et al. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology* 2003;48:82–6.
30. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59:1573–9.
31. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movements disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:153–61.

Behandling med dopaminerga medel

Håkan Widner

Dopaminerga medel

Med dopaminerga medel avses levodopa med perifer aromatisk dopadekarboxylashämmare (benserazid eller carbidopa), och tillägg med katekolamin-O-metyltransferashämmare (entakapon), samt dopaminagonister av ergotamintyp och icke ergotamintyp.

Levodopa är en prekursor för dopamin och tas upp via specifika transportprotein i dopaminnervändar och ombildas däri till dopamin som frisätts via normala synapsfunktioner. Några kemiska bristtillstånd eller anatomiska defekter i de dopaminerga nervcellerna har inte kunnat påvisas vid RLS. Tillfört levodopa till ett intakt dopaminsystem ger ett ökat dopamininnehåll och högre frisättning (1).

Dopaminagonister verkar genom direkt inbindning till dopaminreceptorer. Dopamin som binder till D1-typen av receptorer har en inhiberande effekt på det post-synaptiska neuronet, medan D2-typen av receptorer har en excitorisk effekt på såväl pre-synaptiskt som post-synaptiskt neuron. På den svenska marknaden finns de ergotaminbaserade dopaminagonisterna bromokriptin, kabergolin och icke ergota medelen pramipexol, ropinirol och rotigotin. Dopaminagonisterna har en relativt likartad RSL-symtomlindrande effekt, men de kliniska effekterna och biverkningarna skiljer sig mellan olika preparat och individer, eventuellt genom olika receptoraffinitet. Rotigotin tillförs med plåster per kutant, övriga agonister ges peroralt.

Tabell I. Preparat översikt, dopaminerga medel.

Preparat	Receptorprofil	t ½ (h)	Typ av medel
L-dopa + perifer dekarboxylashämmare	Alla Dopaminreceptorer (D1/D2)	1,5	Prekursor
+ entakapon (katekol-O-metyltransferas)	Alla Dopaminreceptorer (D1/D2)	2,5	Prekursor
Bromokriptin	Svag D1-antagonist D2-agonist	6	Ergot
Kabergolin (andrahandsmedel pga. restriktioner)	D2-agonist	68–112	Ergot
Pramipexol	D2-agonist, med D3-övervikt	8–12	Non-ergot
Ropinirol	D2-agonist, med D3-övervikt	6	Non-ergot
Ropinirol (depot)	D2-agonist, med D3-övervikt	6, men med fördröjd frisättning	Non-ergot
Rotigotin	D2-agonist med D3-övervikt	6–8 (per kutan administration)	Non-ergot

Symtomutveckling

Symtom vid primär RLS är ofta oscillerande och kan variera i svårighetsgrad över tiden, men har en allmän tendens att öka med tiden. Naturalförloppets symtomökningen gäller

såväl intensitet, tid under dygnet med symtom som anatomisk utbredning.

Augmentation – symtomförstärkning

Begreppet augmentation – som kan översättas med ”symtomförstärkning” avser att RLS-symtomen på olika sätt påverkas av en given behandling, och omfattar dels symtomökning, dels ett paradoxalt svar på behandlingen (2). Augmentation yttrar sig i form av en ökad frekvens av symtomen, t.ex. med fler antal dagar per månad med RLS-symtom, längre duration av symtomen, genom fler timmar per dygn med symtom, förändrad dygnsutbredning av symtomen, utökning av den anatomiska utbredningen, samt ökad intensitet av symtom. Augmentation leder till doseskalering, det vill säga att högre doser av medlen som har gett symtomlindring krävs för att få effekt. Detta kan motsvara en toleransutveckling. Augmentation är främst kopplad till behandlingar med dopaminerga medel. Det är också beskrivet för opioida medel, främst tramadol, som har återupptagshämmande effekt på katekolaminer. Mekanismerna för augmentation är oklara. Ett samband finns mellan kort halveringstid och högre tendens att utveckla symtomförstärkning. Augmentation är också korrelerat till låga ferritinvärden som är en riskfaktor (3). I djurmodeller har mekanismer som liknar de postsynaptiska gen- och second-messengersförändringarna som har karakteriserats vid ofrivilliga rörelser (dyskinesier) vid behandling av Parkinsons sjukdom (Paulus and Trenkwalder 2008). En vetenskaplig, operativ definition av augmentation finns liksom en utvärderingsskala, men dessa är relativt nya och i studiesammanhang har deras tillämpning ännu inte fått genomslag (4,5).

Levodopa

I början av 1980-talet visades empiriskt att levodopa har god klinisk effekt vid behandling av RLS (6,7). Levodopa är inte registrerat för RLS i Sverige. Levodopa har använts utanför huvudindikationen innan moderna randomiserade kontrollerade studier kommit tillstånd, men det finns bred klinisk erfarenhet. Levodopa har en kliniskt relativt snabb effekt och bör tas någon timme före sänggåendet eller då symtomen brukar börja. Man kan också få en relativt snabb kompletterande effekt med levodopaberedningen som kan lösas upp i vatten och som kan ges som tilläggsbehandling vid behov för att moderera och komplettera symtomeffekterna av andra behandlingar.

I diagnosdefinitionerna av RLS finns ett tilläggsriterium, dopaminergbehandlingseffekt. Det har anförts att ett behandlingstest med 100–150 mg levodopa under ett par nätter kan bekräfta diagnosen och förutsäga ett behandlingssvar. Detta test är inte i klinisk praxis och har inte validerats.

Den vetenskapliga dokumentationen är inte omfattande för RLS och levodopabehandling och det finns endast en

studie som sträckt sig över fyra veckor. Studierna har också varit små, med totalt under 500 patienter studerade (8–17).

Begränsningen med levodopa är de initiala oönskade effekterna såsom interaktioner, samt risk för en rekyleffekt (rebound) på morgonen och augmentation (symtomförstärkning).

Levodopa och samtidig per oral järnmedicinering leder till kemisk komplexbildning och lågt upptag av levodopa, och i en okänd andel av populationen är upptaget påverkat av förekomst av aminosyror i födan. Rekyleffekten av symtom under efternatten och morgonen kan vara en effekt av den korta halveringstiden. Augmentation främst förknippad med levodopabehandling, och kan leda till betydande kliniska symtom. Mycket höga doser av levodopa förekommer vid RLS-behandling och augmentering. Den vetenskapliga dokumentation om levodopas tendens att utveckla augmentation är emellertid inte omfattande, i relation till den kliniska erfarenheten.

Rekommendation

För mildare former av RLS, enligt IRLSSG ≤ 10 , och i första hand när intermittent behandlingsbehov föreligger kan levodopa provas.

Inget levodopapreparat har indikationen RLS, och dokumentationen är inte omfattande vad gäller effekter, och vad gäller effekter över tid, men det finns en relativt omfattande klinisk empirisk erfarenhet.

Risken för augmentering med levodopa är reell och kontinuerlig behandling bör undvikas. Uppmärksamhet bör ske på om behovet av levodopa ökar, med fler doser respektive högre enskilda doser, då augmentation bör misstänkas och tidiga åtgärder bör vidtas.

Levodopa kan också ges vid tillfälliga mera uttalade besvär som komplettering till annan behandling.

En rimlig behandlingsnivå är vid behovsmedicinering: en till två doser om 50–100 mg – någon eller några kvällar per vecka (18).

Dopaminagonister

Två medel är registrerade för behandling av måttlig till svår RLS på den svenska marknaden, pramipexol och ropinorol. Det senare medlet finns i två beredningsformer med reguljär och fördröjd frisättning, där det är den reguljära beredningsformen som har indikation RLS. För de övriga agonisterna på den svenska marknaden är det endast kabergolin som har använts i någon utsträckning vid RLS.

Under senare år har en rad modernt designade, stora placebokontrollerade dubbelblindstudier av primär RLS gjorts med dopaminagonisterna pramipexol, kabergolin, ropinirol och rotigotin. Doserna vad gäller RLS-behandling med dopaminagonister skiljer sig från dem som ges vid Parkinsons sjukdom, och i studier vid RLS förekommer inte rapporter om hallucinos, ortostatism eller dopamin dysregleringssyndromutveckling. Om det är så i praktiken utanför studier är dock oklart. Dopaminagonisternas effekt på sömn och sömnrkitektur respektive dagtrötthet är studerat och det finns dokumenterade gynnsamma effekter på nattsömnen. Det finns inga rapporter som talar för att agonisterna ger upphov till dagtrötthet, men förbättringen av nattsömnen har inte i alla studier minskat dagtröttheten.

Ergotderiverade dopaminagonter har i flera fall bevisats ha goda effekter på RLS men kan ha svåra biverkningar. Dokumentationen vad avser behandlingseffekter på RLS-symtom för kabergolin är relativt omfattande, med 125 patienter över fem veckor och 360 patienter över 30 veckor och har en säkerställd och god behandlingseffekt som kan överstiga effekten av levodopa (15,19,20).

Trots den goda effekten har kabergolin blivit inaktuellt som behandlingsalternativ sedan hjärtklaffspåverkan rapporterats. Karbergolin kan fortfarande övervägas i terapiresistenta fall om följande restriktioner iaktas: kabergolin är ett andrahandsmedel; maximal daglig dos 3 mg; kontraindikation vid tidigare fibrotiska förändringar, och när ekokardiografi före planerad behandlingsstart visat förändringar på någon hjärtklaff; krav på regelbundna obligatoriska ekokardiografiska undersökningar, före respektive inom tre månader efter behandlingsstart och därefter var sjätte till tolfte månad.

Det finns bara en studie med sex patienter över 30 dagar för bromokriptin som påvisade effekt på RLS-symtom, men då lungfibros är en känd biverkan av bromokriptin, är detta preparat olämpligt på grund av RLS-sjukdomens benigna karaktär.

Icke-ergotbaserade (se Björn Holmbergs avsnitt).

Rekommendation

Dopaminerg transmission är implicerad i patofysiologin för RLS, oavsett om det är en primär eller sekundär form, och behandlingseffekter är väl dokumenterade för bägge former.

Pramipexol och ropinorol är de enda två läkemedel som är registrerade vid måttlig till svår RLS (enlig symtom graderingskala IRLSSG > 11). Dokumentationen är modern och det finns flera studier med högt evidensvärde. Behandlingseffekten är dokumenterad också över tid, men som längst 30 veckor för blindade studier. Inga oväntade biverkningar har observerats, och frekvensen för augmentation är lägre för agonister jämfört med levodopa. Det finns inget som säkert talar för dagtidshypersomnolens vid RLS-behandling med dessa medel, men patienter bör informeras om risken.

Tabell II. Primär eller sekundär RLS efter kausal behandling med kvarvarande symtom. Intermittenta eller frekventa, måttliga till svåra besvär (IRLSSG > 11).

Förstahandsmedel	
Dopaminagonister	
Pramipexol	0,18–0,54 mg på kvällen
Ropinirol	0,25–2 mg på kvällen
Andrahandsmedel (utan gällande indikation)	
Rotigotin plåster	2 mg till kvällen
Andrahandsmedel med restriktioner (regelbundna UKG mm.)	
Kabergolin	0,25–3 mg på kvällen

Referenser

- Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic therapy related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2005;5:878–86.
- Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000;1:11–9.
- Trenkwalder C, et al. Augmentation associated with low ferritin. *Sleep Medicine* 2008.
- García-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R, et al. Diagnostic Standards for Dopaminergic Augmentation of Restless Legs Syndrome. *Sleep Medicine* 2007;8:520–530.
- García-Borreguero D, Kohnen R, Högl B, et al. Validation of the Augmentation Severity Rating Scale (ASRS): a multicentric, prospective study with levodopa on restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007;8:455–63.
- Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982;39:739.
- von Scheele C. Levodopa in restless legs. *Lancet* 1986;2:426–7.
- Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, et al. Treatment of restless legs syndrome and periodic leg movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. *Neurology* 1988;12:1845–8.
- Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher T, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995;18:681–8.
- Walker SL, Fine A, Kryger MH. L-Dopa/carbidopa for nocturnal movement disorders in uremia. *Sleep* 1996;19:214–8.
- Staedt J, Wassmuth F, Ziemann U, et al. Pergolide: treatment of choice in restless legs syndrome (RLS) and nocturnal myoclonus syndrome (NMS). A double-blind randomized crossover trial of pergolide versus L-dopa. *JNeural Transm* 1997;104:461–8.
- Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, et al. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology* 1999;52:285–90.
- Benes H, Kurella B, Kummer J, et al. Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: a double-blind, randomized, multicenter, crossover trial. *Sleep* 1999;22:1073–81.
- Eisensehr I, Ehrenberg BL, Rogge Solti S, et al. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *J Neurol* 2004;251:579–83.
- Micozkadioglu H, Ozdemir FN, Kut A, et al. Gabapentin versus levodopa for the treatment of Restless Legs Syndrome in hemodialysis patients: an open-label study. *Ren Fail* 2004;26:393–7.
- Trenkwalder C, Benes H, Grote L, et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord* 2007;22:696–703.
- Polo O, Ylä-Sahra R, Hirvonen K, et al. Entacapone prolongs the reduction of PLM by levodopa/carbidopa in restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2007;30(6):335–44.
- Ekbom K, Leissner L, Ohlsson J, et al. Restless legs vanligt sjukdomstillstånd som ofta missas. *Läkartidningen* 2006;103:207–11.
- Stiasny-Kolster K, Benes H, Peglau I, et al. Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2004;63:2272–9.
- Oertel WH, Benes H, Bodenschatz R, et al. Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome: a placebo-controlled study with polysomnography (CATOR). *Neurology* 2006;67:1040–6.

Dopaminagonister vid primär RLS

Björn Holmberg

Under senare år har en rad placebokontrollerade dubbelblindstudier av primär RLS gjorts med dopaminagonisterna pramipexol, kabergolin, ropinirol och rotigotin. Doseringen av dopaminagonister vid RLS är lägre än den som ges vid Parkinsons sjukdom, och i studier av RLS förekommer inte rapporter om hallucinos, ortostatism eller utveckling av dopamin dysregleringsyndrom. Observationstiderna i studierna är dock relativt korta med tanke på sjukdomens mångåriga förlopp vilket gör bedömningen av långtidseffekt, förekomst av augmentation och eventuella senkomplikationer osäker.

Två dopaminagonister, pramipexol och ropinirol, är registrerade för behandling av måttlig till svår RLS på den svenska marknaden. Ropinirol finns i två beredningsformer, en med reguljär och en med fördröjd frisättning, där den reguljära formen har indikation RLS.

Pramipexol

Fem dubbelblinda placebokontrollerade studier finns publicerade med pramipexol, en icke ergotderiverad dopaminagonist med effekt på D1- och D3-receptorer. Läkemedlet gavs i studierna i engångsdoser på 0,18–0,54 mg och i enskilda fall upp till 1,08 mg till relativt stora grupper av patienter med medelsvår till svår RLS.

J Winkelman och medarbetare (1) publicerade 2006 en amerikansk multicenterstudie där effekten var tydlig trots att också placeboeffekten var stor. Läkemedlet titrerades till någon av tre angivna fixa doser under tre veckor och därefter

gavs fixerad dos under nio veckor. Reduktion av symptom (IRLS-poäng) var i genomsnitt 5,2 i den pramipexolbehandlade gruppen jämfört med placebogruppen och på den högsta dosen var reduktionen av IRLS 14 poäng. Andelen kraftigt förbättrade ("very much improved" på Clinical Global Impression Scale: CGI) var i genomsnitt 79 % jämfört med 56 % i placebogruppen.

W Oertel och medarbetare (2) publicerade 2007 en europeisk multicenterstudie där en optimal effektiv dos pramipexol utprovades till varje patient under fem veckor. Under den sista sjätte veckan var dosen fixerad, varvid mediandosen i hela gruppen hamnade på 0,45 mg per dag. Förbättringen i IRLS blev i genomsnitt 6,6 poäng större för den pramipexolbehandlade gruppen jämfört med den placebobehandlade gruppen. Andelen kraftigt förbättrade på CGI-skalan blev i genomsnitt 63 % för pramipexolbehandlade och 32 % för placebo.

Två polysomnografiska studier har publicerats. Partinen och medarbetare (3) visade signifikant sänkta nivåer av PLMS-rörelser och IRLS-nivåer hos pramipexolbehandlade. Montplaisir och medarbetare (4) visade på liknande resultat i en liten pilotstudie med dubbelblind crossover design 1999.

Ropinirol

Sju dubbelblinda placebokontrollerade studier av medel till svåra fall av RLS har publicerats med ropinirol, en icke ergotderiverad dopaminagonist med D2- och D3-effekt. Läke-

medlet ges i engångsdoser upp till 4 mg före sänggåendet.

R Bogan med medarbetare (5) publicerade 2006 en amerikansk multicenterstudie där ropiniroidosen utprovades individuellt under tio veckor varefter dosen var fixerad under de på följande två. IRLS-nivån skiljde sig vid studiens slut i genomsnitt med 3,6 poäng till fördel för ropinirol jämfört med placebo. Sjuttiotre procent blev förbättrade på CGI-skalan i ropinirolgruppen medan 56 % blev förbättrade i placebogrupper. Effekter på sömnkvalitet uppmättes också som andrahandsvariabler och befanns signifikant förbättrade av ropinirol jämfört med placebo.

C Trenkwalter och medarbetare (6) publicerade en europeisk multicenterstudie 2004, också med flexibel dosinställning upp till maximalt 4 mg under de första sju veckorna. Därefter fixerades dosen i sex veckor. Skillnaden i registrerad IRLS-nivå under sjätte veckan var 4,6 poäng till fördel för ropinirol och andelen kraftigt förbättrade på CGI-skalan var 12,1 % fler i ropinirolgruppen.

A Walters och medarbetare (7) publicerade 2004 en identiskt upplagd multicenterstudie från USA och Australien där resultaten i Trenkwalders studie i stort kunde reproduceras (IRLS minskade med 2,5 poäng och andelen förbättrade på CGI med 19 %).

Ytterligare två studier med polysomnografiska registreringar har publicerats (8,9) som båda visar signifikant reducerade PLM-rörelser parallellt med sänkta IRLS-nivåer hos patienter som fått ropinirol.

Rotigotin

Transdermal tillförsel av den icke ergotderiverade D2- och D3-dopaminagonisten rotigotin är för närvarande ej registrerat som behandling av RLS i Sverige. Två randomiserade kontrollerade multicenterstudier finns publicerade, varav den första visade bäst effekt vid doser mellan 1 mg och 3 mg/24 timmar medan den andra visade på signifikanta effekter under sex månaders behandlingstid jämfört med placebo. Bortfallet i denna studie var ovanligt högt vilket delvis kan ha berott på den relativt långa behandlingstiden.

Kabergolin är en ergotderiverad dopaminagonist som har en säkerställd och god behandlingseffekt som kan överstiga effekten av levodopa (10–14). Trots den goda effekten har kabergolin blivit ett andrahandsmedel sedan hjärtklaffspåverkan rapporterats. Karbergolin bör numera endast övervägas i terapistenta fall om följande restriktioner iaktas: maximal daglig dos 3 mg; kontraindikation vid tidigare hjärtklaffspåverkan, ekokardiografi före planerad behandlingsstart, krav på regelbundna obligatoriska ekokardiografiska undersökningar, före respektive inom tre månader efter behandlingsstart och därefter var sjätte till tolfte månad.

Det finns bara en studie med sex patienter över 30 dagar för den ergotderiverade dopaminagonisten *bromokriptin*. Man påvisade effekt på RLS-symtom, men då lungfibros är en känd biverkan av bromokriptin, är detta preparat olämpligt på grund av RLS-sjukdomens benigna karaktär.

Konklusion

Pramipexol och ropinirol har den bäst dokumenterade effekten av alla behandlingar av patienter med medelsvår till svår RLS. I de publicerade studierna finns inga andra biverkningar rapporterade än de som redan är kända för dopaminagonister.

Referenser

1. Winkelman K, Sethi C, Kushida P, et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006;67:1034–9.
2. Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergthodt B, et al. Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: A six week Multicenter, randomized, Double-blind study (Effect RLS study). *Mov Disord* 2007;22:213–9.
3. Partinen M, Hirvonen K, Jama L, et al. Efficacy and Safety of Pramipexole in idiopathic Restless Legs syndrome: A polysomnographic dose-finding study The PRELUDE Study. *Sleep Medicin* 2006;7:407–17.
4. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, et al. Restless legs syndrome improved by pramipexole: A double-blind randomized trial. *Neurology* 1999;52(5):938–43.
5. Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, et al. Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006;81:17–27.
6. Trenkwalter C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, et al. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomized, placebocontrolled study in 10 European countries. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004;75:92–7.
7. Walters A, Ondo W, Dreykluft T, et al. Ropinirole is effective in the treatment of RLS syndrome. TREAT RLS 2: A 12 week double blind, Randomized, Parallell group, Placebo controlled Study. *Mov disord* 2004;19:1414–23.
8. Allen R, Becker M, Bogan R, et al. Ropinirole Decreases Periodic Leg Movements and Improves sleep Parameters in Patients with Restless Legs Syndrome. *Sleep* 2004;27:907–14.
9. Bliwise DL, Freeman A, Ingram CD, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled, sort term trial of ropinirole in restless legs syndrome. *Sleep Medicine* 2005;6:141–7.
10. Oertel WH, Benes H, Garcia-Burregouero G, et al. Efficacy of rotigotine transdermal system in severe restless legs syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled, six week dose finding trial in Europe. *Sleep Medicine* 2008;9:228–39.
11. Stiasny-Kolster K, Kohlen R, Schollmayer E, et al. Patch application of the dopamine agonist rotigotine to patients with moderate to advanced stages of restless legs syndrome: A double blind, placebo-controlled pilot study. *Mov Disord* 2004;12:1432–510.
12. Stiasny-Kolster K, Benes H, Peglau I, et al. Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2004;63:2272–9.
13. Oertel WH, Benes H, Bodenschatz R, et al. Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome: a placebo-controlled study with polysomnography (CATOR). *Neurology* 2006;67:1040–6.
14. Trenkwalder C, Benes H, Grote L, et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord* 2007;22:696–703.

RLS – icke-dopaminerga läkemedel

Jonas Lind

Inget icke-dopaminergt läkemedel är godkänt för behandling av RLS. Det vetenskapliga stödet för att använda samtliga preparat vid RLS är relativt svagt, möjligen med undantag för gabapentin. Av den anledningen är dessa preparat att betrakta som andra- eller tredjehandsalternativ.

Antiepileptika

Det finns rapporter om användning av flera olika antiepileptika (karbamazepin, gabapentin, pregabalin, lamotrigin, topiramid, levetiracetam och valproat). Den första placebokontrollerade studien i världen som gjordes på patienter med RLS gjordes i Sverige med karbamazepin med lyckat resultat i tre av sex patienter mot ingen med placebo (1). Effektiviteten för karbamazepin bekräftades senare i en dubbelblind placebokontrollerad studie med 174 patienter med primär RLS (2). 100–300 mg karbamazepin (median dos 236 mg) vid sänggående förbättrar frekvensen av RLS-symtom genom att minska antalet attacker från i genomsnitt 2,9 till 1,5 per vecka vid långtidsuppföljning (fem veckor) (2).

En dubbelblind randomiserad placebokontrollerad studie med 24 patienter visade att gabapentin i doser av 1 800 mg dagligen (en tredjedel av totala dosen klockan 12.00 och två tredjedelar klockan 20.00) jämfört med placebo reducerar RLS-symtom med 8,4 poäng på International RLS Rating Scale (IRLSS), förbättrar sömneffektivitet och reducerar PLMS-I (Periodic Limb Movements in Sleep Index) efter sex veckor (3). Terapeutisk effekt sågs från 1 391 mg medan den genomsnittligt effektiva dosen var 1 855 mg. Biverkningar var vanligare med gabapentin (48 % mot 20,8 %), de vanligaste inkluderade illamående, somnolens och gastrointestinala symtom. Inga biverkningar ledde till att behandlingen avbröts. I en jämförande studie med medeldoser på 800 mg gabapentin och 0,78 mg ropinirol hade preparaten en jämförbart god effekt. Efter sex till tio månaders uppföljning hade samtliga i gabapentingruppen kvar sin behandling medan enbart 3/8 i ropinirolgruppen fullföljde behandlingen (4).

Pregabalinbehandling har enbart rapporterats i en observationsstudie med 16 fall av sekundär RLS (framför allt till neuropati) och tre fall av primär RLS. Tre av patienterna avbröt behandlingen på grund av biverkningar medan övriga uppgav god symtomlindring enligt självskattning med en genomsnittlig dos av 305 mg (5).

I en placebokontrollerad studie med 20 patienter användes 600 mg valproat i slow release-beredning mot placebo och visade signifikant reducerad RLS-symtom intensitet med 1,7 poäng enligt en icke-validerad skala och RLS-symtom duration minskade med 92,3 minuter/dygn, men påverkade inte PLMS-I och PLMS-A (Periodic Limb Movements in Sleep with Arousal) efter tre veckor (6).

Vid sekundär RLS hos hemodialyspatienter gav gabapentin vid doser på 200–300 mg efter varje hemodialys jämfört med placebo en reduktion av RLS-symtom med 2,8 poäng

enligt en icke-validerad skala efter sex veckor. Två patienter av sexton avbröt på grund av trötthet av gabapentin (7).

Rekommendation

Gabapentin kan anses effektivt i doser på 800–2 400 mg/dag vid primär RLS och sannolikt effektivt vid sekundär RLS efter hemodialys. Gabapentin kan betraktas som förstahandspreparat vid RLS med samtidig neuropatisk smärta och om RLS är sekundärt till uremi hos dialyspatienter. Gabapentin ges fördelat på en eller två doser. Om dosen delas upp ges en tredjedel på sen eftermiddag och resten före sänggående. Successiv upptrappning rekommenderas med högst 300 mg åt gången får att undvika somnolens och ostadig gång, särskilt hos äldre (8). Biverkningar är vanligen milda och reversibla. De vanligaste biverkningarna är yrsel, illamående, trötthet, huvudvärk, muntorrhet, perifera ödem, viktuppgång, dubbelseende, nervositet och tremor. 100–300 mg karbamazepin och 600 mg valproat slow release kan betraktas som möjligen effektivt vid primär RLS. Enligt klinisk erfarenhet kan valproat och karbamazepin användas vid RLS men är mindre effektiva än gabapentin (8). Det finns otillräckligt med evidens för att göra rekommendationer om övriga antiepileptika. Zonisamid (9,10) och topiramid (11) har i fallrapporter uppgivits inducera restless legs-besvär. Den eventuella risken för augmentation vid behandling med antiepileptika är inte känd.

Bensodiazepiner

Den första rapporten om användning av bensodiazepiner mot RLS kom redan på 60-talet. Det finns många rapporter om bensodiazepiner (alprazolam, klonazepam, diazepam, nitrazepam, oxazepam, triazolam och zolpidem), de flesta är dock okontrollerade.

Vid primär RLS finns det motstridande evidens om klonazepam 0,5–2 mg minskar parestesier/reducerar dysestesier jämfört med placebo (en skillnad som möjligen beror på olika administreringsscheman: före sänggående alternativt fyra doser fördelade under dagen) (12,13). Vad gäller polysomnografiindex så rapporterades en 22 procentig förbättring i sömneffektivitet i en enkelblindad korttidsstudie med klonazepam 1 mg före sänggående samtidigt som antalet PLM/timme ej förbättrades (14). Klonazepam har en lång halveringstid och kan resultera i ostadighet nattetid med ökad risk för fall.

Det finns små studier med triazolam (0,125–0,50 mg) som visade förbättrad sömneffektivitet och dagtrötthet utan några effekter på PLMS vid korttidsuppföljning (15,16).

Rekommendation

Klonazepam ska betraktas som sannolikt effektivt på att förbättra symtom vid primär RLS när man ger 1 mg till natten, men sannolikt ineffektivt om man ger det i fyra doser fördelat under dagen. Triazolam (0,125–0,50 mg) är san

nolikt effektivt på att förbättra sömneffektivitet och sannolikt ineffektivt på att reducera PLMS. Biverkningar med bensodiazepiner (morgon sederig, minnesdysfunktion, dagtrötthet och muskelsvaghet) var vanligen lindriga, dosberoende och reversibla. Stor restriktivitet vid behandling hos äldre bör dock finnas med tanke på risken för konfusion och nattliga fall. Det finns otillräckligt med evidens för att göra rekommendationer om övriga bensodiazepiner eller behandling med bensodiazepiner vid sekundär RLS. Sammanfattningsvis bör bensodiazepiner användas först när andra behandlingar har otillfredsställande effekt och bör i första hand begränsas till kortare perioder i första hand för att underlätta insomnande.

Opioider

Opioider har visat sig effektiva vid RLS och deras smärtlindrande och sederande effekt kan vara av fördel hos individuella patienter, men tillgången till placebokontrollerade studier är mycket begränsade och finns bara för oxykodon. Det finns även rapporter om användning av kodein, metadon, morfin, oxykodon, propoxyfen och tramadol.

För primär RLS har en dubbelblind randomiserad cross-over studie med elva patienter under två veckor med oxykodon med en medeldos på 11,4 mg dagligen visat en 52 % förbättring i subjektiva skattningsskalor på RLS-symtom (17). I denna studie reducerade oxykodon också signifikant PLMS-I (med 34 %) och PLMS-A (med 23 %) samtidigt som sömneffektiviteten förbättrades med 25 %. Biverkningar var lindrig förstoppning hos två av elva patienter och dagtrötthet hos en av elva patienter. En långtidsuppföljning av opioidbehandling upp till 15 år visade att effekten kvarstod med begränsad risk för beroende (18).

I en öppen studie med tolv patienter visade sig tramadol tagen till natten lindra RLS-symtom hos elva av patienterna (19). Behandling med tramadol har i flera fall uppgivits kunna ge upphov till augmentation (20,21).

För primär RLS kan oxykodon i en genomsnittlig dos på 11,4 mg anses som sannolikt effektiv på att förbättra RLS-symtom och PLMS-I, PLMS-A och sömneffektivitet vid korttidsbehandling. Biverkningar (mild sederig och sällsynt ökning av nattliga apnéer vid långtidsbehandling) var vanligen milda och reversibla. Problem med missbruk observerades enbart i enstaka fall. Enligt klinisk praxis i Sverige används istället kodein, framför allt i form av Citodon. Det finns otillräcklig evidens för att göra rekommendationer om övriga opioider och om intratekal administrering. Det finns också otillräckligt med evidens för att göra rekommendationer om användning av opioider vid sekundär RLS.

Klinisk erfarenhet säger att opioider kan vara mycket effektiva särskilt vid avancerade och svåra former av RLS och ska inte undanhållas patienter på grund av en potentiell utveckling av tolerans eller beroende (8). Opioider är dock andrahandspreparat och patienterna måste följas noga. Upptrappning av doser är sällsynt och beroende är ovanligt i avsaknad av anamnes på tidigare missbruk (18). Om opioider används ska de hanteras som vid kroniska smärtsyndrom. Risken för utveckling av sömnapné syndrom måste övervägas.

Järn, magnesium, kinin

Järn anses som den kanske vanligaste orsaken till sekundär RLS och anses vara involverat i patogenesen till RLS. Järntillförsel har visat sig förbättra RLS-symtom hos patienter med järnbrist (22–24), men inte hos patienter med normala järnivåer (25,26). Serumferritin-värden under 50 $\mu\text{mol/L}$ har associerats med en ökad risk att utveckla augmentation med dopaminerg terapi (27). Behandling med järn kan enligt klinisk erfarenhet provas på patienter med värden under 50. För att uppnå klinisk effekt krävs oftast behandling med järn intravenöst med dosering enligt FASS. Studier som kan klarlägga indikationerna för både peroral och intravenös järnbehandling rapporteras vara på väg. 12,4 mmol magnesium på kvällen var effektivt i en öppen studie (28), men resultatet kunde inte verifieras i en placebokontrollerad studie från samma författare (29). De finns inga studier som har visat positiva effekter med tillskott av zink, vitamin B1, vitamin B12, vitamin E eller vitamin C (8). Det finns inte heller något stöd för att använda kinin mot RLS.

Referenser

- Lundvall O, Åbom PE, Holm R. Carbamazepine in restless legs. A controlled pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25(3):323–4.
- Telstad W, Sorensen O, Larsen S, et al. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6415):444–6.
- Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59(10):1573–9.
- Happe S, Sauter C, Klosch G, et al. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology* 2003;48(2):82–6.
- Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM, et al. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand* 2007;115(5):347–50.
- Eisensehr I, Ehrenberg BL, Rogge Solti S, et al. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *J Neurol* 2004;251(5):579–83.
- Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(1):104–8.
- Oertel WH, Trenkwalder C, Zucconi M, et al. State of the art in restless legs syndrome therapy: practice recommendations for treating restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22(Suppl 18):466–75.
- Chen JT, Garcia PA, Alldredge BK. Zonisamide-induced restless legs syndrome. *Neurology* 2003;60(1):147.
- Velasco PE, Goiburu JA, Pinel RS. Restless legs syndrome induced by zonisamide. *Mov Disord* 2007;22(10):1517–8.
- Romigi A, Izzi F, Placidi F, et al. Topiramate-induced restless legs syndrome: a report of two cases. *J Neurol* 2007;254(8):1120–1.
- Montagna P, Sassoli de Bianchi L, Zucconi M, et al. Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1984;69(6):428–30.
- Boghen D, Lamothe L, Elie R, et al. The treatment of the restless legs syndrome with clonazepam: a prospective controlled study. *Can J Neurol Sci* 1986;13(3):245–7.
- Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11(2):153–61.
- Doghramji K, Browman CP, Gaddy JR, et al. Triazolam diminishes daytime sleepiness and sleep fragmentation in patients with periodic leg movements in sleep. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11(5):284–90.
- Bonnet MH, Arand DL. Chronic use of triazolam in patients with periodic leg movements, fragmented sleep and daytime sleepiness. *Aging (Milano)* 1991;3(4):313–24.

17. Walters AS, Wagner ML, Hening WA, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993;16(4):327–32.
18. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, et al. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord* 2001;16(6):1105–9.
19. Lauerma H, Markkula J. Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study. *J Clin Psychiatry* 1999;60(4):241–4.
20. Earley CJ, Allen RP. Restless legs syndrome augmentation associated with tramadol. *Sleep Med* 2006;7(7):592–3.
21. Vetrugno R, La Morgia C, D'Angelo R, et al. Augmentation of restless legs syndrome with long-term tramadol treatment. *Movement Disorders* 2007;22(3):424–7.
22. Earley CJ, Heckler D, Allen RP. The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran. *Sleep Med* 2004;5(3):231–5.
23. Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;5(4):385–91.
24. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 2004;43(4):663–70.
25. O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994;23(3):200–3.
26. Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, et al. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2000;43(2):70–5.
27. Trenkwalder C, Hogl B, Benes H, et al. Augmentation in restless legs syndrome is associated with low ferritin. *Sleep Med* 2008;9(5):572–4.
28. Hornyak M, Voderholzer U, Hohagen F, et al. Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. *Sleep* 1998;21(5):501–5.
29. Hornyak M, Riemann D, Voderholzer U. Magnesium therapy in restless legs syndrome: result of a placebo-controlled, randomized double-blind study. *Somnologie* 2006;10(Suppl 1):22.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket
2001–2009 finns på
www.lakemedelsverket.se



Biverkningsnytt

Tvåårsuppföljning av Byetta – rapporter om pankreatit och njurfunktionsnedsättning

I Läke-medelsverkets tvåårsuppföljning av biverkningar för diabetesläkemedlet Byetta (exenatid) framgår att de vanligaste biverkningarna av Byetta är illamående, kräkningar och viktminskning. Fall av pankreatit har rapporterats, liksom fall av njurfunktionsnedsättning.

Byetta (exenatid) är indicerat för behandling av diabetes mellitus typ 2, i kombination med metformin och/eller en sulfonylurea och där adekvat blodsockerkontroll ej uppnåtts med maximalt tolererad dos av dessa läkemedel. Byetta registrerades i november 2006 inom EU.

Verkningsätt och dosering

Exenatid är en inkretin som binds till Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) receptorn. Byetta har multipla antihyperglykemiska effekter, samt minskar aptiten och kroppsvikten. Produkten förlångsammgar magsäckstömningen och kan därför påverka upptaget av andra läkemedel. Byetta ska ej ges till patienter med grav njurfunktionsnedsättning eller allvarlig gastrointestinal sjukdom.

Behandlingen startas med 5 µg subkutant två gånger dagligen i åtminstone en månad och kan därefter ökas till 10 µg subkutant två gånger dagligen.

Den största användningen har hittills varit i USA (preparatet blev godkänt där tidigare än inom EU), men i Sverige har man sett ökande användning under 2008.

Ökande antal spontanrapporter om pankreatit

Den vanligaste biverkningen är illamående som avtar under behandlingens gång.

I övrigt har också setts hypoglykemier i samband med kombinationsbehandling med sulfonylurea.

I den svenska biverkningsdatabasen har vi hittills fått sju spontanrapporter rörande Byetta.

Man har rapporterat om kräkningar (tre fall), buksmärter samt viktminskning.

En av rapporterna har rört sig om en pankreatit – dock ett fall med mildt förlopp och besvären gick snabbt i regress efter seponering av Byetta.

I andra länder har man under de senaste två åren sett ett ökande antal spontanrapporter rörande pankreatiter, en del rapporter har också beskrivit allvarligare förlopp, med en del nekrotiserande och hemorragiska pankreatiter och några fall med dödlig utgång.

Diagnosticeras en pankreatit bör Byetta samt eventuella andra misstänkta läkemedel seponeras och sedvanlig understödjande behandling ges.

Fall av njurinsufficiens

Läke-medelsverket har också erhållit en spontanrapport angående njurinsufficiens, som rör en man med typ 2-diabetes samt multipla hjärt-kärlkomplikationer som insjuknade med illamående och kräkningar. Patienten lades in på sjukhus på grund av trötthet och minskande urinmängder. Han hade då en rejält sänkt njurfunktion. Samtidig behandling med diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-antagonist kan ha bidragit till njurfunktionsnedsättningen. Man har med Byetta sett andra liknande fall i andra länder – framför allt i USA – där man till och med fått inleda dialysbehandling i enstaka fall, ofta har kräkningar bidragit till initial dehydrering.

Slutsatser

De vanligaste biverkningarna av Byetta är illamående, kräkningar, viktminskning. Hypoglykemier kan också förekomma, vid kombinationsbehandling med sulfonylurea. Fall av pankreatit har rapporterats, inkluderande svåra fall. Om pankreatit misstänks bör Byetta och andra misstänkta läkemedel seponeras.

Fall av njurfunktionsnedsättning har förekommit oftast i samband med dehydrering.

Tibolon är fortsatt kontraindicerat till kvinnor med tidigare bröstcancer

Substitutionsbehandling av kvinnor med östrogenbristsymtom peri- och postmenopausalt är sedan länge kontraindicerat vid känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer. LIBERATE-studien visar att även behandling med tibolon (Livial) innebär ökad risk för återfall i bröstcancer.

Kvinnor som behandlats för bröstcancer har ofta uttalade östrogenbristsymtom såsom värmevallningar och svettningar. Behandling med östrogen, som lindrar dessa symtom, är emellertid kontraindicerat vid tidigare bröstcancer eftersom risken för återfall ökar. Tibolon är ett syntetiskt hormon med östrogenliknande effekter. Tibolon är kontraindicerat vid tidigare bröstcancer men det har ändå varit oklart om även tibolon påverkar risken för återfall hos kvinnor som behandlats för bröstcancer.

Säkerhet och effektivitet av tibolon (2,5 mg/dag) vid behandling av patienter med tidigare bröstcancer och uttalade östrogenbristsymtom har därför studerats i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie (LIBERATE). I studien ingick 3 098 kvinnor med en medelålder på 52,7 år och tid efter operation på i medeltal 2,1 år. Efter en uppfölj-

ningstid som i genomsnitt var 3,1 år hade 15,2 % av de tibolonbehandlade kvinnorna fått recidiv jämfört med 10,7 % i placebogruppen. Hazard ratio var 1,40 (0,95 % CI 1,14–1,70), det vill säga risken för återfall i bröstcancer var signifikant högre i gruppen som fått tibolon i jämförelse med placebo.

Resultaten från LIBERATE-studien innebär att tibolon är fortsatt kontraindicerat till kvinnor med tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer.

Referens

Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(2):135–146.

Läs de senaste biverkningsnyheterna på
www.lakemedelsverket.se



Läkemedelsmonografier

IDFlu/Intanza

ATC-kod: J07BB02

9 eller 15 mikrogram/0,1 mL suspension för injektion i förfylld spruta

Sanofi Pasteur

Introduktion

IDFlu är ett influensavaccin baserat på inaktiverat spjälkat virus som odlats i hönsägg. Vaccinet finns i två varianter, ett som innehåller 9 µg hemagglutinin (HA)/dos och stam (totalt 27 µg HA) godkänt för åldersgruppen 18–59 år, särskilt hos dem som löper ökad risk för influensarelaterade komplikationer, och ett som innehåller 15 µg HA/dos och stam (totalt 45 µg HA), godkänt för vuxna 60 år och äldre.

Vaccinet innehåller liksom övriga vacciner mot influensa, tre virusstammar (två influensa A och en influensa B), och uppdateras årligen enligt WHO:s rekommendationer.

Vaccinet injiceras intradermalt med förfylld mikroinjektor. Mikroinjektorn har en 1,5 mm lång nål, och är till för att åstadkomma enkel och reproducerbar intradermal injektion. De svårigheter som associeras med intradermala injektioner (Mantoux-teknik) undviks med mikroinjektorn.

Godkännandedatum: 2009-02-27 (central procedur).

Läkemedelsverkets värdering

IDFlu 9 och 15 µg är det första godkända intradermala influensavaccinet. Det anses likvärdigt med redan godkända konventionella intramuskulära influensavacciner. Biverkningsprofilen visades inte skilja sig nämnvärt från intramuskulära vacciner, trots att intradermal injektion på teoretiska grunder kan förväntas ge lägre frekvens systemiska biverkningar. Även immunsvaren är likvärdiga dem efter intramuskulär injektion. Dock är dosen lägre för gruppen 18–59 år (total 27 µg istället för 45 µg), vilket tyder på effektivare aktivering av immunsvaret. I den äldre populationen (över 60 år) är immunsvaren också likvärdig, eller något högre. Den lilla skillnaden i immunogenicitet mellan intradermal och intramuskulär injektion bedöms inte ha någon klinisk relevans. IDFlu kan vara ett alternativ när intramuskulär injektion inte anses lämplig.

Indikation

Indikation 9 µg: Profylax mot influensa hos vuxna upp till 59 års ålder, särskilt hos dem som löper ökad risk för influensarelaterade komplikationer. Användning av IDFlu ska baseras på officiella rekommendationer.

Indikation 15 µg: Profylax mot influensa hos personer från 60 års ålder, särskilt hos dem som löper ökad risk för influensarelaterade komplikationer. Användning av IDFlu ska baseras på officiella rekommendationer.

Effekt

Åtta kliniska studier ingick i det kliniska utvecklingsprogrammet, fyra inkluderande vuxna 18–59 år, samt fyra inkluderande äldre (≥ 60 år). I samtliga kliniska studier användes ett intramuskulärt influensavaccin från samma tillverkare som kontrollvaccin. Kontrollvaccinet är tillverkat enligt samma process som IDFlu, och innehåller 15 µg antigen per virusstam (totalt 45 µg HA).

För åldersgruppen 18–59 år genomfördes två doseringsstudier (3; 6; 9 µg) och för den äldre populationen (≥ 60 år) testades doser mellan 3 µg och 21 µg innan fas III-programmet inleddes.

Utvärdering av klinisk effekt baseras till största delen på

kvantifiering av antikroppar som inhiberar hemagglutination (HI-titer). I de kliniska studierna testades statistiskt att IDFlu inte gav lägre HI-titrar än kontrollvaccinet (non-inferiority-test).

Den europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga kommitté (CHMP) har ställt upp godkännandekriterier för HI-titrar efter influensavaccination (CPMP/BEW/214/96) (Tabell I). I de kliniska studierna beräknades geometriska medeltitrar före och efter vaccination, titerökning samt frekvens av försökspersoner som uppvisar serokonversion respektive seroprotektion, och dessa jämfördes med CHMP-kriterierna.

Tabell I. Serologiska kriterier baserade på HI-test för influensavacciner (EMA, CPMP/BWP/214/96).

	18–60 år	> 60 år
Serokonversion (andel i %)*	≥ 40	≥ 30
Seroprotektion (andel i %)**	≥ 70	≥ 60
Geometriskt medelvärde av titerökning***	≥ 2,5-faldig	≥ 2-faldig

*Serokonversion = HI-titer > 40 i fall med icke-påvisbara antikroppar före vaccination, i övriga fall minst 4-faldig stegring av HI-titrar.

**Seroprotektion = HI-titer > 40.

***Titerökning = multipliceringsfaktor mellan pre- och post-vaccinationstitern.

IDFlu 9 µg (vuxna 18–59 år)

Två immunogenicitetsstudier genomfördes för att visa att IDFlu 9 µg/stam och dos är minst lika bra som det intramuskulära kontrollvaccinet vad gäller induktion av HI-antikroppar. Totalt ingick 1 636 försökspersoner i studierna. Resultaten från den största studien sammanfattas i Tabell II. Samtliga tre CHMP-kriterier uppnåddes för alla tre influensatyper som ingick i vaccinerna. I båda studierna uppnåddes de fördefinierade kriterierna för non-inferiority ($GMT_{IM}/GMT_{ID} < 1,5$) för varje stam.

Antikroppssvaren följdes upp till tolv månader efter vaccination i en studie, och befanns avklinga i samma takt i båda grupperna.

IDFlu 15 µg (vuxna över 60 år)

Två kontrollerade studier genomfördes för att visa att IDFlu 15 µg/stam och dos är minst lika bra som det intramuskulära kontrollvaccinet vad gäller induktion av HI-antikroppar. Studierna omfattade totalt 2 970 försökspersoner. Resultaten från den största studien sammanfattas i Tabell III. Samtliga tre CHMP-kriterier uppnåddes för influensa A-stammarna som ingick i vaccinerna, men endast två kriterier uppnåddes för influensa B-stammen. Resultaten var desamma i den grupp som fick det intramuskulära kontrollvaccinet.

I båda studierna uppnåddes de fördefinierade kriterierna för non-inferiority ($GMT_{IM}/GMT_{ID} < 1,5$) för varje stam.

Antikroppssvaren följdes upp till tolv månader efter vaccination i en studie, och befanns avklinga i samma takt i båda grupperna.

Säkerhet

Vid intradermal injektion kan läckage vid injektionsstället förekomma. Det förefaller dock som om mikroinjektionssystemet motverkar detta i viss mån. I de kliniska studierna sågs läckage vid injektionsstället endast hos en bråkdel av patienterna. Tidigare undersökningar visade också att volymen som läcker ut är liten i förhållande till den injicerade volymen. Företaget kommer dock att genomföra ytterligare studier av läckage i klinisk användning och eventuell påverkan på immunsvaret efter vaccination.

Säkerhetsdatabasen för IDFlu 9 och 15 µg baseras på data från kliniska studier inkluderande 2 384 vuxna (18–59 år), samt 2 974 äldre (över 60 år). Säkerhetsdata från samtliga försökspersoner samlades in under tre veckor efter vaccination, och allvarliga biverkningar registrerades under sex månaders uppföljningsperiod.

Forts sid 32.

Tabell II. Sammanfattning av immunsvår i åldersgruppen 18–59 år efter vaccination med IDFlu 9 µg eller intramuskulärt kontrollvaccin.

	ID Influenzavaccin 9 µg			IM Influenzavaccin 15 µg			
	CHMP-kriterier	A/New Caledonia /20/99(H1N1)	A/Wisconsin 67/2005(H3N2)	B/Malaysia /2506/2004	A/New Caledonia /20/99(H1N1)	A/Wisconsin 67/2005(H3N2)	B/Malaysia /2506/2004
N		1 296	1 297	1 294	436	436	436
PRE-VACCINATION							
Geometrisk medeltiter (95 % CI)		19,8 (18,3; 2,4)	24,1 (22,2; 26,2)	10,6 (10,1; 11,1)	19,1 (16,6; 22,1)	24,2 (21,0; 27,9)	10,4 (9,64; 11,2)
Seroprotektion (≥ 40)							
% (95 % CI)		32,4 (29,9; 35,0)	37,7 (35,1; 40,4)	10,4 (8,7; 12,1)	31,2 (26,9; 35,8)	38,1 (33,5; 42,8)	8,5 (6,0; 11,5)
POST-VACCINATION							
Geometrisk medeltiter (1/dil) (95 % CI)		181 (168;197)	277 (257;299)	67,7 (63,7;72,0)	186 (161;214)	271 (241;306)	68,9 (61,9;76,8)
Seroprotektion (≥ 40 [1/dil])							
% (95 % CI)	> 70 %	87,2 (85,2; 89,0)	93,5 (92,0; 94,8)	72,9 (70,4; 75,3)	86,2 (82,6; 89,3)	95,4 (93,0; 97,2)	74,8 (70,4; 78,8)
POST/PRE							
Titerkvot							
Geometriskt medelvärde (95 % CI)	> 2,5	9,17 (8,33; 10,1)	11,5 (10,4; 12,7)	6,39 (5,96; 6,84)	9,71 (8,19; 11,5)	11,2 (9,58; 13,1)	6,63 (5,90; 7,46)
Serokonversion eller signifikant ökning							
% (95 % CI)	> 40 %	57,5 (54,7; 60,2)	66,5 (63,8; 69,0)	56,7 (54,0; 59,4)	56,4 (51,6; 61,1)	69,3 (64,7; 73,6)	60,8 (56,0; 65,4)

Tabell III. Sammanfattning av immunsvär hos vuxna över 60 år efter vaccination med IDFlu 15 µg eller intramuskulärt kontrollvaccin.

CPMP kriterier	ID Influensavaccin 15 µg			IM Influensavaccin 15 µg			
	A/New Caledonia /20/99(H1N1)	A/Wisconsin 67/2005(H3N2)	B/Malaysia /2506/2004	A/New Caledonia /20/99(H1N1)	A/Wisconsin 67/2005(H3N2)	B/Malaysia /2506/2004	
N	2 585	2 586	2 582	1 076	1 075	1 077	
PRE-VACCINATION							
Geometrisk medeltiter (95 % CI)	20,6 (19,7; 21,5)	36,3 (34,2; 38,6)	11,0 (10,7; 11,4)	21,6 (20,1; 23,2)	33,9 (30,8; 37,2)	11,5 (10,9; 12,1)	
Seroprotektion (≥ 40)							
% (95 % CI)	32,5 (30,7; 34,3)	48,9 (47,0; 50,9)	12,0 (10,7; 13,3)	33,8 (31,0; 36,7)	47,0 (44,0; 50,0)	12,4 (10,5; 14,6)	
POST-VACCINATION							
N	2 585	2 586	2 582	1 076	1 075	1 077	
Geometrisk medeltiter (95 % CI)	81,7 (78,0; 85,6)	298 (282; 315)	39,9 (38,3; 41,6)	68,8 (63,8; 74,2)	181 (167; 197)	34,8 (32,6; 37,2)	
Seroprotektion (≥ 40)							
% (95 % CI)	> 60 %	77,0 (75,3; 78,6)	93,3 (92,3; 94,3)	55,7 (53,8; 57,6)	71,1 (68,3; 73,8)	87,9 (85,8; 89,8)	48,9 (45,9; 52,0)
POST/PRE							
Titerkvot (95 % CI)	> 2	3,97 (3,77; 4,18)	8,19 (7,68; 8,74)	3,61 (3,47; 3,76)	3,19 (2,94; 3,45)	5,35 (4,87; 5,88)	3,04 (2,85; 3,24)
Serokonversion eller signifikant ökning							
% (95 % CI)	> 30 %	38,7 (36,8; 40,6)	61,3 (59,3; 63,1)	36,4 (34,5; 38,3)	30,0 (27,3; 32,9)	46,9 (43,9; 49,9)	30,7 (28,0; 33,6)

Säkerhet, forts.

Biverkningsprofilen för intradermal och intramuskulär vaccination var likartad förutom att frekvensen av lokala reaktioner på injektionsstället var högre efter intradermal vaccination än efter intramuskulär vaccination. De vanligaste reaktionerna var rodnad, svullnad och induration vid injektionsstället. Smärta vid injektionsstället var lika vanligt efter intradermal som intramuskulär vaccination och oftast mild; svår smärta rapporterades av < 1 % i båda grupperna. Vad gäller systemiska reaktioner var det heller ingen skillnad mellan intradermal och intramuskulär vaccination. De vanligaste systemiska reaktionerna var huvudvärk, sjukdomskänsla och myalgi. De allra flesta reaktioner var milda och läkte spontant inom 1–3 dagar.

Biverkningar rapporterades i högre utsträckning i åldersgruppen 18–59 år än bland äldre. Upprepade årliga vaccinationer ledde inte till ökad biverkningsfrekvens. Sammanfattningsvis anses biverkningsprofilen för IDFlu vara acceptabel.

Litteratur

1. EPAR (<http://www.emea.europa.eu>)
2. Av företaget insänd dokumentation
3. Resultat och värdering i denna monografi baseras på de fullständiga studierapporter som legat till grund för godkännandet. Nedanstående publicerade referenser har inte granskats av Läkemiddelsverket.
4. Holland D, et al. Intradermal influenza vaccine administered using a new microinjection system produces superior immunogenicity in elderly adults: A randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2008;198:632–4.
5. Leroux-Roels I, et al. Seasonal influenza vaccine delivered by intradermal microinjection: A randomised controlled safety and immunogenicity trial in adults. *Vaccine* 2008;26:6614–9.

Ixiaro

ATC-kod: J07BA02
Suspension för injektion
Intercell AG

Sammanfattning

Bakgrund

Japansk encefalit (JE) är den främsta orsaken till encefalit i världen. Sjukdomen orsakas av ett arbovirus, som sprids till människa via myggor. JE är endemisk i stora delar av Asien, t.ex. Kina, Korea, Japan, Sydostasien och Indien. Hos vuxna är inkubationstiden 4–14 dagar. Vanliga symtom är feber, värk, frossa, förvirring och nackstelhet. Hos barn kan de dominerande symtomen vara buksmärta och kräkningar, även kramper är vanliga. JE kan vara en mild eller måttligt svår sjukdom, som läker ut utan följder, men den kan också leda till svår encefalit med mental störning, generella eller fokala neurologiska abnormaliteter t.ex. förlamning och rörelsehinder samt kramper, koma och död. Av de cirka 50 000 årliga fall av JE i världen, dör 10 000 och cirka 15 000 av de överlevande får bestående neurologiska eller psykiatriska men.

I endemiska områden är vaccination den viktigaste åtgärden för att förhindra spridning av JE bland människor. För närvarande används tre olika typer av JE-vacciner:

- 1) inaktiverade vacciner odlade i mushjärna (t.ex. JE-Vax)
- 2) cell-odlat inaktiverat vaccin baserat på virusstam SA14-14-2 (PHK-celler) som endast används i Kina
- 3) cell-odlat levande attenuerat vaccin (stam SA14-14-2)

I Europa har inget vaccin mot JE varit godkänt tidigare, men JE-Vax har använts på licens. Tillverkningen av detta vaccin upphörde 2007.

Nytt vaccin

Ixiaro är ett inaktiverat helvirus-vaccin. Det är baserat på en neuro-attenuerad JE-virusstam, SA-14-14-2, som odlas i en kontinuerlig cellinje, Vero-celler. Vaccinviruset är inaktiverat med formaldehyd, och adsorberat till aluminiumhydroxid. Varje dos innehåller 6 µg protein per 0,5 mL. Till vuxna rekommenderas två intramuskulära doser med fyra veckors intervall för optimalt skydd. Vaccinet är avsett för resenärer till områden med risk för JE-smitta. Vaccination rekommenderas inte till barn eftersom barn inte studerats och att det därför inte finns några data.

Nio kliniska studier med Ixiaro har genomförts med sammanlagt 4700 deltagare. Skyddseffekten av Ixiaro mot JE är inte studerad, då incidensen av sjukdom hos resenärer är för låg, och i endemiska områden används licenserade vacciner, och det är då inte etiskt möjligt att genomföra placebokontrollerade studier. Vid en WHO-konsultation 2004 beslöts att placakreducerande neutralisationstest (PRNT) bör användas som mått på ett funktionellt immunsvaret vid utveckling av nya vacciner mot JE. En serumtitert på 1:10 etablerades som serologiskt korrelerat till skydd. Frekvensen serokonversion samt de geometriska medeltitrarna (GMT) mättes med PRNT₅₀ i den pivotala fas III-studien. I studien gavs Ixiaro på dag 0 och dag 28, medan jämförelsevaccinet, JE-VAX, gavs dag 0, 7 och 28. Resultaten visade hög andel serokonversion för Ixiaro, vilket anses korrelera till skydd mot JE.

	Ixiaro % (95 % CI) n = 365	JE-VAX % (95 % CI) n = 370
Serokonversion	96,4 (94,0; 97,9)	93,8 (90,0; 95,8)
GMT	243,6 (216; 274)	102,0 (90,3; 115,2)

Varaktigheten av immunitet och behovet av boosterdos är ännu ej klarlagt. Uppföljningsdata upp till 12 månader efter primärvaccination visar att titrarna sjunker, samt att andelen personer som uppnått skyddande nivåer av antikroppar minskat under denna tid. Hittills finns inga resultat efter en boosterdos.

Man har även studerat korsneutralisation mot heterologa virusstammar, och visat att vaccination med Ixiaro resulterar i neutraliserande antikroppar även mot heterologa stammar. Samtliga virusstammar tillhörde genotyp III. Korsneutralisation mot övriga genotyper kommer att studeras efter godkännandet.

I en studie gavs Ixiaro samtidigt med Havrix (vaccin mot hepatit A), och antikroppssvaren jämfördes med grupper som fått enbart Ixiaro eller Havrix. Ingen skillnad i antikroppssvar mot Ixiaro eller Havrix kunde upptäckas i denna studie. Ixiaro har inte getts samtidigt med något annat vaccin i en klinisk studie.

Säkerheten efter vaccination med Ixiaro är undersökt i kliniska studier med 4 715 vuxna friska frivilliga deltagare, varav 3 558 fick Ixiaro. Ungefär 40 % av de vaccinerade individerna förväntas uppleva någon biverkan. Reaktionerna inträffar vanligen inom tre dagar efter vaccination, och de är oftast milda och försvinner inom några dagar. De vanligaste biverkningarna, huvudvärk och myalgi, uppträdde hos cirka 20 respektive 13 procent av försökspersonerna. Ingen ökning i antal reaktioner sågs efter andra dosen jämfört med efter första dosen.

Eftersom Ixiaro tillverkas med en annan process än tidigare använda JE-vacciner kan det finnas två säkerhetsfördelar med Ixiaro. För det första används inte gelatin som stabilisator, vilket minskar risken för allvarliga allergiska reaktioner, och andra överkänslighetsreaktioner. För det andra tillverkas Ixiaro i cellkultur istället för hjärnvävnad från mus, och därmed borde risken för allvarliga neurologiska biverkningar minska. Det återstår dock att visa att risken för allvarliga reaktioner är lägre än med tidigare använda vacciner, och företaget har ålagts att vidta åtgärder för förstärkt biverkningsövervakning.

Godkännandedatum: 2009-03-31 (centrala proceduren).

Läkemedelsverkets värdering

Ixiaro är det första vaccinet mot japansk encefalit som godkänts inom EU. Ixiaro är värdefullt för resenärer till områden med risk för japansk encefalit.

Litteratur

1. EPAR (www.emea.europa.eu)
2. Av företaget insänd information

Veterinärmedicinska läkemedel

Masivet (masitinib)

ATC-kod: QL01XE90

Tablett 50 mg och 150 mg

AB Science

Sammanfattning

Masivet är en tyrosinkinashämmare avsedd att behandla hundar med inoperabel mastcellstumör (grad II eller III) i de fall det konstaterats att hunden är bärare av muterad c-kit-receptor. Denna tyrosinkinashämmare verkar genom att hämma receptorn c-kit som är involverad i cellernas proliferaion och överlevnad, och som uttrycks bland annat på mastceller. Den rekommenderade startdosen fastställdes på friska hundar genom bestämning av högsta tolererbara dos. Läkemedlets effekt och säkerhet vid behandling av hundar med mastcellstumör fastställdes i en randomiserad och placebokontrollerad multicenterstudie inkluderande 202 hundar. För hundar som var bärare av muterat c-kit sågs en tydlig ($p = 0,006$) skillnad i tid till tumörprogression (TTP) mellan den behandlade gruppen (median 230 dagar) och placebogruppen (median 42 dagar). Däremot förelåg ingen skillnad i TTP mellan hundar som bar den omuterade formen av receptorn vilket innebär att det är nödvändigt att fastställa c-kit-status innan behandlingen inleds. För närvarande finns dock ingen kommersiellt tillgänglig metod för att fastställa mutation hos receptorn. En förlängning av TTP visar att läkemedlet har förmåga att fördröja sjukdomsutvecklingen men det är inte fastställt om överlevnadstiden förlängs. Toleransstudier som genomförts hos friska hundar visar att toxisk påverkan uppstår på framför allt gastrointestinalkanalerna men även lever, njurar och blodbildande organ. I fältstudien sågs biverkningar framför allt i form av gastrointestinala störningar, trötthet och minskad aptit och dessa var vanligt förekommande framför allt under de första behandlingsmånaderna. Antalet neutrofila granulocyter sjönk med i genomsnitt cirka 35 % under behandlingstiden och hemolytisk anemi och njursvikt utvecklades hos ett mindre antal hundar. Med anledning av de toxiska effekter som noterats ska hundar med tecken på störningar i lever- eller njurfunktion samt tecken på nedsatt funktion i blodbildande organ inte börja behandlas och eventuell toxisk påverkan skall noggrant bevakas under behandlingstiden.

För personer som hanterar läkemedlet ska det uppmärksammas att den aktiva substansen är embryotoxisk och kan orsaka retning vid kontakt med hud och ögon.

Godkännandedatum: 2008-11-17 (central proceduren).

Läkemedelsverkets värdering

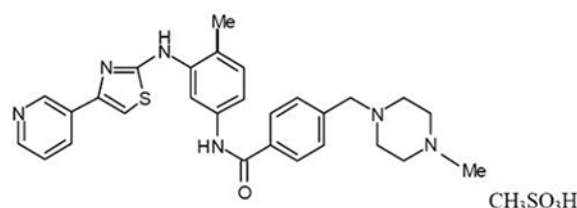
Detta är det första läkemedlet avsett att behandla mastcellstumör hos hund. Behandlingen har visat sig påtagligt kunna uppskjuta sjukdomens fortskridande hos hundar som är bärare av den muterade formen av tyrosinkinasreceptorn c-kit. Behandling ska inte inledas om inte c-kit-status fastställts eftersom effekt inte kunnat verifieras hos hundar med c-kit-receptor av vildtyp. Detta innebär en påtaglig begränsning av användbarheten eftersom endast 20–30 % av hundpopulationen är bärare av muterat c-kit. Behandling med Masivet medför risk för biverkningar som kan behöva kontrolleras med annan samtidig behandling men livskvaliteten synes inte bli försämrad hos behandlade hundar. Cancerbehandling av hund innebär svåra etiska avvägningar och eftersom effekten av behandlingen i detta fall begränsas till att uppskjuta sjukdomens utveckling och är förknippad med risker för biverkningar kan behandling endast anses motiverad i de fall alla parter är väl införstådda med behovet av kontinuerlig värdering av nyttan för det enskilda djuret. I de fall läkemedlet tolereras väl och så länge effekt påvisas bedöms behandlingen kunna vara av värde. Någon nytta av fortsatt behandling vid progression har inte visats och behandlingen ska då avbrytas.

Verksam beståndsdel

4-[(4-methyl-piperazin-1-yl)methyl]-N-(4-methyl-3-[[4-(pyridin-3-yl)-1,3-thiazol-2-yl]amino]-phenyl) benzamide methane sulphonic acid salt.

INN: Masitinib mesylate

CAS number: 790 299-79-5 as masitinib



Indikationer

Behandling av mastcellstumör (grad II eller III) hos hund vid bekräftad förekomst av muterad c-kit tyrosinkinasreceptor och där kirurgisk behandling inte är möjlig.

Dosering

För oral användning

Den rekommenderade dosen är 12,5 mg/kg (med dosintervallet 11–14 mg/kg) en gång dagligen.

För hundar med en kroppsvikt under 15 kg är noggrann dosering inte alltid möjlig. Dessa hundar kan behandlas med antingen 50, 100 eller 150 mg, om det går att uppnå en måldos på 11–14 mg/kg kroppsvikt.

Tabletterna ska ges hela och får inte delas, brytas eller malas. Om hunden vägrar svälja en tablett efter att ha tuggat på den ska den brutna tabletten kasseras.

Tabletterna ska alltid ges på samma sätt, tillsammans med foder.

Om hunden stöter upp eller kräks upp tabletten inom tio minuter efter administreringen ska behandlingen upprepas. Om hunden stöter upp eller kräks upp tabletten mer än tio minuter efter administreringen ska behandlingen inte upprepas.

Behandlingen ska ses över efter fyra till sex veckor för bedömning av det initiala svaret.

Behandlingsdurationen beror på behandlingssvaret. Behandlingen ska fortgå om sjukdomen är stabil, dvs. vid statistiskt, partiellt eller fullständigt tumörsvår, förutsatt att läkemedlet tolereras tillräckligt väl.

Vid tumörprogression är det osannolikt att behandlingen lyckas, och den ska då ses över.

Hundar ska övervakas noga och en professionell bedömning ska göras för att fastställa behovet av dossänkning om betydande biverkningar uppträder. Dosen kan sänkas till 9 mg/kg kroppsvikt (intervall 7,5–10,5 mg/kg) eller till 6 mg/kg kroppsvikt (intervall 4,5–7,5) enligt tabellerna nedan.

Klinik

Bakgrund

Mastcellstumör är den vanligaste typen av hudtumör hos hund och utgör 15–20 % av alla hudtumörer. Incidens är omkring 6,5/10 000 hundar (grad II och III). Tumören ses vanligen hos medelålders och äldre hundar och kan ses hos all raser men är mer vanligt förekommande hos Boxer, Staffordshire bullterrier, Labrador, Golden retriever, Weimaraner och Schnauzer. Kliniskt kan tumören ha mycket varierande utseende och likna många andra typer av hudförändringar. Hos drabbade hundar ses ibland kräkningar och blödningar från mag-tarmkanalen till följd av histaminfrisättning från tumörvävnaden. Tumören indelas i tre grader efter histologiskt utseende. Väl differentierade tumörer (grad I) metastaserar mycket sällan och kan ofta framgångsrikt behandlas kirurgiskt. De minst differentierade (grad III) metastaserar i mycket hög grad framför allt till lokala lymfknutor, lever, mjälte och benmärg. Tumörer av grad II metastaserar i mindre utsträckning. Kirurgisk behandling kan vara framgångsrik vid denna tumörtyper förutsatt att metastasering inte skett och tumören kan avlägsnas

med tillräckliga marginaler. Kompletterande strålbehandling används ibland i de fall fullständig resektion inte kunnat genomföras. Medicinsk behandling med olika typer av onkologiska läkemedel registrerade för människa används vid behandling av tumörer av grad II och III. Effekterna är ofullständigt utvärderade men verkar vara relativt blygsamma framför allt vid behandling av tumörer av grad III.

Klinisk effekt

Rekommenderad dos bestämdes genom att fastställa den Maximala Tolererbara Dosen (MTD) i tre experimentella studier där friska unga beaglar gavs mellan 3 mg/kg och 150 mg/kg dagligen under 4, 13 respektive 39 veckor. Biverkningar framför allt i form av gastrointestinala störningar sågs i samtliga behandlade grupper och ett tydligt samband mellan dos och effekt noterades. Vid dosen 12,5 mg/kg kroppsvikt var frekvensen av dessa biverkningar mycket låg. Kliniska samt hematologiska tecken på anemi noterades hos samtliga hundar som givits 50 mg/kg eller mer. Minskat antal vita blodkroppar, framför allt neutrofiler noterades redan vid dosen 15 mg/kg dagligen men mer höggradiga förändringar uppkom först vid dosen 50 mg/kg. I de studier som varade 13 och 39 veckor noterades ökad levervikt vid doserna 30 mg/kg och 50 mg/kg. I fyraveckorsstudien sågs histologiska förändringar i levern vid doserna 50 mg/kg och 150 mg/kg samt stegring av leverenzymerna i den högsta dosnivån.

Den Maximala Tolererbara Dosen (MTD) bedömdes ligga mellan 10 mg/kg (39-veckorsstudien) och 12,5 mg/kg (4- och 13-veckorsstudierna) och dosen 12,5 mg valdes som startdos i den pivotala kliniska fältstudien.

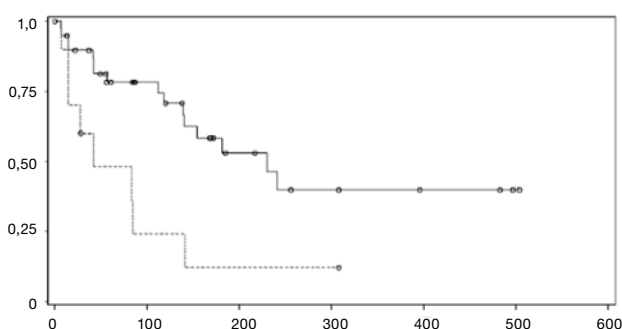
Inga studier avsedda att klargöra risken för resistensutveckling har genomförts. Det är dock känt att resistens lätt utvecklas hos likartade substanser godkända för människa (t.ex. Imatinib) och av detta skäl ska behandlingen avbrytas vid tecken på progression.

Den kliniska effekten och säkerheten vid behandling av hundar med mastcellstumör (grad II eller III) utvärderades i en randomiserad, placebokontrollerad och blindad multicenterstudie inkluderande 202 hundar. Hundarna hade inga tecken på metastasering till regionala lymfknutor eller andra organ vid studiens början och de bar tumörer som antingen inte kunde avlägsnas kirurgiskt eller som återkommit efter kirurgi. Cirka 25 % av hundarna var bärare av muterad c-kit-receptor och hos de andra var bärare av receptor av vildtyp. Hundar med tecken på påtagligt nedsatt njur- eller leverfunktion, neutropeni ($< 3000/\text{mm}^3$), tarmlödning eller annan samtidig allvarlig sjukdom inkluderades inte i studien. Initialdosen var 12,5 mg masitinib/kg kroppsvikt och dosreduktion till 9 mg/kg eller 6 mg/kg genomfördes vid tecken på bristande tolerans.

Primär effektmarkör var objektiv respons rate (ORR) dag 112 konfirmerat dag 168. ORR inkluderar fullständig och partiell respons. Det förelåg ingen skillnad ($p > 0,05$) i ORR mellan den behandlade gruppen (16,1 %) och placebogruppen (14,6 %). Bland bärare av muterad c-kit var inte heller ORR bättre i den behandlade gruppen (30,0 %) än i placebogruppen (10,0 %). För den sekundära effektmarkören ”tid till tumörprogression” (TTP) sågs ett marginellt bättre ($p = 0,038$)

resultat för de behandlade hundarna (median 118 dagar) jämfört med placebogrupper (median 75 dagar). För hundar som var bärare av muterat c-kit sågs dock en tydlig ($p = 0,006$) skillnad i TTP mellan den behandlade gruppen (median 230 dagar) och placebogrupper (42 dagar). Eftersom TTP inte skilde sig alls mellan behandlad grupp (median 83 dagar) och placebogrupper (median 98 dagar) för bärare av c-kit-receptor av vildtyp godkändes bara behandling av hundar där förekomst av muterat c-kit konfirmerats före behandlingens början.

Figur 1. Kaplan Meier-kurva – tid till tumörprogression (TTP) för bärare av muterat c-kit (placebogrupper = streckad linje, Masivetgrupper = fylld linje).



Farmakodynamik och Farmakokinetik

Kit är en receptor som tillhör gruppen tyrosinkinaser. Receptorn uttrycks på mastceller men även hematopoetiska celler, melanocyter, köns-celler och intestinala Cajal-celler. Receptorn är involverad i styrningen av cellernas proliferation och överlevnad och den aktiveras av stamcells-faktor (CSF) vilket initierar en intracellulär signalkaskad.

Masitinib är en protein-tyrosinkinashämmare som *in vitro* ger en potent och selektiv hämning av den muterade formen av c-kit-receptorn via juxtamembrandomänen. Masitinib hämmar även PDGF-receptorn och FGFR3-receptorn.

Efter oral administrering till hundar av dosen 11,2 mg per kg kroppsvikt absorberas masitinib snabbt, och tiden till maximal koncentration (T_{max}) är cirka två timmar. Halveringstiden för eliminering ($t_{1/2}$) är cirka tre till sex timmar. Masitinib är till cirka 93 % bundet till plasmaproteiner. Masitinib metaboliseras huvudsakligen genom N-dealkylering. Masitinib utsöndras i gallan.

Säkerhetsvärdering

Underlag för att bedöma läkemedlets säkerhetsprofil är de dosbestämningsstudier som genomfördes på friska beaglar för att fastställa den maximala tolererbara dosen (se under rubriken Effekt). Dessa studier visade att toxisk effekt uppstår framförallt i gastrointestinkanalen, blodbildande organ, njurar och lever. I den kliniska fältstudien konfirmerades dessa iakttagelser. En stor andel av hundarna i placebogruppern uppvisade också en rad olika symtom till följd av sjukdomen och gastrointestinala störningar var vanligt förekommande även hos de obehandlade hundarna vilket är en följd av frisättning av bland annat histamin från tumörvävnaden. En stor andel av hundarna i båda grupperna stod på samtidig annan behandling. Vanligt förekommande var behandling med antihistaminer (71 % av

hundarna), smärtstillande läkemedel (64 %), antibiotika (49 %) och läkemedel för att reglera mag-tarmfunktionen (17 %). De mest vanligt förekommande biverkningarna framgår av Tabell I.

Tabell I. Andel hundar (%) med de vanligaste biverkningarna som klassats som behandlingsrelaterade.

	Masivet (N=161)	Placebo (N=41)
Kräkningar	46	17
Diarré	37	17
Anorexi	34	29
Lethargi/Astheni	17	7
Alopeci	16	5
Lymfadenopati	12	7
Perifera ödem	9	5
Nedsatt njurfunktion	8	5
Nedsatt aptit	6	0
Hosta	6	0
Neutropeni	6	0
Tumörblödning	1	5

För samtliga hundar klassades de flesta biverkningar som milda. Vad gäller gastrointestinala (GI) biverkningar så var andelen hundar med milda symtom 17 % högre i masitinibgruppen jämfört med placebogrupper. Av de GI-biverkningar som klassades som medelsvåra var andelen 9 % högre i masitinibgruppen och avseende svåra biverkningarna var andelen 1 % högre i masitinibgruppen jämfört med placebogrupper. Den genomsnittliga tiden med GI-biverkningar var betydligt längre i masitinibgruppen ($14,8 \pm 44,2$ dagar) jämfört med placebogrupper ($4,5 \pm 8,8$ dagar). Efter dag 90 var andelen hundar med GI-biverkningar lika i båda grupperna. I masitinibgruppen visade 12 hundar tecken på njursvikt orsakad av glomeruliskada vilken ansågs behandlingsorsakad. Fyra hundar i placebogruppern utvecklade haemolytisk anemi. Det genomsnittliga antalet neutrofiler uppmätt dag 7 hade minskat med 33 % och den maximala genomsnittliga minskningen (38 %) noterades dag 82. I gruppen som behandlats med Masivet avbröt 17 % av hundarna behandlingen i förtid på grund av biverkningar medan motsvarande siffra för placebogruppern var 7 %. En retrospektiv uppskattning utförd av hundägarna indikerade att behandlingen inte försämrade livskvaliteten men värdet av denna subjektiva skattning i efterhand anses mycket begränsat.

På grund av de behandlingsbetingade toxiska effekter som konstaterats ska behandling inte inledas hos hundar med tydliga tecken på nedsatt njur- eller leverfunktion, anemi eller neutropeni. Kontinuerlig övervakning av njur- och leverfunktion samt funktionen hos blodbildande organ ska ske under behandlingstiden för att fastställa behovet av dosjustering eller avbrytande av behandlingen.

Den aktiva substansen är vare sig DNA-reaktiv eller cytotoxisk men toxikologiska studier på laboratoriedjur visar att den aktiva substansen är embryotoxisk och att den kan orsaka irritation vid hud- och ögonkontakt. Försiktighet skall iaktas vid hantering av substansen med anledning av detta.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket



TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, är den myndighet som beslutar vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska subventioneras av samhället. Besluten fattas av en nämnd som finns inom myndigheten. Nämnden består av en ordförande och tio ledamöter. Ledamöterna har tillsammans en bred medicinsk, såväl praktisk som vetenskaplig, och hälsoekonomisk kompetens. Två av ledamöterna har erfarenhet från brukargrupper.

Beslut i genomgången av läkemedel vid blodfettsubbningar har överklagats

Den 12 februari presenterade TLV genomgången av läkemedel vid blodfettsubbningar. Granskningen leder till att flera läkemedel får förändrad subventionsstatus. Några beslut har överklagats.

TLV har beslutat att flera blodfettssänkande läkemedel förlorar sin subvention och fem läkemedel får begränsad subvention. Några företag har överklagat TLVs beslut. Besluten gäller emellertid från den 1 juni 2009. De beslut som företag har överklagat är presenterade på www.tlv.se/overklagade

Rapporten om läkemedel vid blodfettsubbningar, sammanfattning och faktablad finns på www.tlv.se/blodfett. Den kan också beställas från registrator@tlv.se

TLVs beslut om antidepressiva läkemedel har trätt i kraft

Den 1 april trädde TLVs beslut om förändrad subvention av antidepressiva läkemedel i kraft. Besluten fattades i genomgången av läkemedel mot depression och presenterades i december 2008.

De läkemedel som har förlorat sin subvention är:

- Fevarin (substansen fluvoxamin ingår inte längre i högstkostnadsskyddet).
- Remeron-S (substansen mirtazapin finns kvar i högstkostnadsskyddet).
- Fontex (Fontex finns kvar i högstkostnadsskyddet i startförpackning. Substansen fluoxetin finns kvar i högstkostnadsskyddet).

Fyra originalläkemedel sänkte sitt pris för att vara kvar inom förmånen eftersom substanserna finns i generisk form till lägre pris. De läkemedel som sänkte sitt pris är Aurorix, Cipramil, Seroxat och Zoloft.

Granskningen frigör cirka 40 miljoner per år, främst tack vare att läkemedelsföretagen sänkt sina priser för att vara kvar i högstkostnadsskyddet.

Övriga subventionsbeslut

Asmanex mot astma ingår inte längre i högstkostnadsskyddet

I maj 2007 presenterade TLV resultatet av sin granskning av 43 läkemedel mot astma, KOL och hosta som då ingick i högstkostnadsskyddet. Ett av TLVs beslut var att utesluta Amanex ur högstkostnadsskyddet eftersom läkemedlet kostar 60–70 procent mer än andra likvärdiga läkemedel.

Beslutet har nu prövats i länsrätten, som gick på TLVs linje och slog fast att företaget Schering-Ploughs läkemedel Asmanex är för dyrt.

Beslutet gäller från och med den 10 mars 2009.

Avamys mot allergisk rinit beviljas subvention

Nässprayen Avamys mot allergisk rinit ingår från och med den 2 april 2009 i högstkostnadsskyddet. Inom högstkostnadsskyddet finns sedan tidigare andra produkter med likvärdig medicinsk effekt som Avamys. En jämförelse dem emellan visar att kostnaden för behandling med Avamys är lägre.

NovoSeven som klarar rumstemperatur beviljas subvention

En ny variant av NovoSeven mot blödarsjuka ingår i högstkostnadsskyddet från och med den 11 mars 2009. Den nya sorten klarar förvaring i rumtemperatur och bedöms ha samma medicinska effekt som andra former av NovoSeven. NovoSeven som tål rumstemperatur har ett något högre pris än den som kräver kylförvaring. Den högre kostnaden vägs upp av att läkemedlet kan förvaras i rumtemperatur eftersom detta förenklar medicinering och ger patienten möjlighet att behandla blödningar tidigt. Samtidigt är det troligt att andelen överblivna läkemedel minskar.

Osvaren mot njursvikt beviljas subvention

Osvaren används för att behandla personer med kronisk njursvikt som går på dialys och har för höga halter fosfat i blodet. Osvaren ingår i högstkostnadsskyddet från och med den 4 mars 2009.

För dessa sidor ansvarar TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.
Kontakt: Cecilia Hultin, Box 55, 171 11 Solna
Telefon: +46 8 56 84 20 88, e-post: Cecilia.Hultin@tlv.se, www.tlv.se



Vimpat mot epilepsi beviljas subvention

Vimpat är en tilläggsbehandling som ska användas i de fall ordinarie behandling inte ger tillräcklig effekt. Läkemedlet ingår från och med den 4 mars 2009 i högkostnadsskyddet. En jämförelse mellan Vimpat och andra antiepileptika, som har likvärdig effekt, visar att kostnaden för Vimpat är densamma eller lägre.

Snabbguide till TLV:s beslut

Beviljas generell subvention

Avamys mot allergisk rinit, från och med den 2 april 2009.

NovoSeven mot blödarsjuka, från och med den 11 mars 2009.

Osvaren mot njursvikt, från och med den 4 mars 2009.

Vimpat som tilläggsbehandling av epilepsi, från och med den 4 mars 2009.

Beviljas prishöjning

Lergigan, från och med den 1 april 2009.

Prednisolon Pfizer tabletter, från och med den 1 april 2009.

Utträde ur förmånerna

Asmanex, sedan 10 mars 2009.

Burinex, tablett 1 mg, från och med den 1 juni 2009.

Ery-Max, enterokapsel, hård, 250 mg, från och med den 1 juli 2009.

Fevarin (substansen fluvoxamin), sedan den 1 april 2009.

Fontex, sedan den 1 april 2009 (Fontex finns kvar i högkostnadsskyddet i startförpackning. Substansen fluoxetin finns kvar i högkostnadsskyddet).

Meronem, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning, sedan den 1 maj 2009.

Meronem, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning, sedan den 1 maj 2009.

Nebcina, injektionsvätska, lösning 10 mg/mL, sedan den 1 april 2009.

Nebcina, injektionsvätska, lösning 40 mg/mL, sedan den 1 april 2009.

Nebcina, injektionsvätska, lösning 40 mg/mL, sedan den 1 april 2009.

Nebcina, injektionsvätska, lösning 80 mg/mL, sedan den 1 april 2009.

Remeron-S sedan den 1 april 2009 (substansen mirtazapin finns kvar i högkostnadsskyddet).

Prenumerera på nyheter om läkemedel och tandvård via e-post

Du kan prenumerera på nyheter om läkemedel och tandvård från TLV.

Gå in på www.tlv.se och välj Nyhetsbrev i vänstermarginalen. Välj prenumerera och du kommer att få nyheter från TLV till din e-postadress om de beslut vi fattar om läkemedel och tandvård.

De nya läkemedelsförmånerna – ett produktinriktat system med två subventionsmöjligheter.

- Generell subvention innebär att ett läkemedel är subventionerat för hela det godkända användningsområdet.
- Begränsad subvention innebär att ett läkemedel bara är subventionerat för ett visst användningsområde.

För dessa sidor ansvarar TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.
Kontakt: Cecilia Hultin, Box 55, 171 11 Solna
Telefon: +46 8 56 84 20 88, e-post: Cecilia.Hultin@tlv.se, www.tlv.se



B

Nummer 2: 2009

Behandlingsrekommendation:

Farmakologisk behandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Monografier:

Inga monografier i detta nummer.

Information från LäkeMedelsverket 2009(20)2

Nummer 1: 2009

Behandlingsrekommendation:

Läkemedelsbehandling av ADHD.

Monografier:

Azarga (brinzolamid och timololmaleat)
Intelence (etravirin)

Information från LäkeMedelsverket 2009(20)1

Nummer 6: 2008

Behandlingsrekommendation:

Ingen behandlingsrekommendation i detta nummer.

Monografier:

Adenuric (febuxostat)
Ferinject (järnkarboxymaltos)
Prepandrix

Information från LäkeMedelsverket 2008(19)6

Nummer 5: 2008

Behandlingsrekommendation:

Läkemedelsbehandling och bemötande vid Beteendemässiga och Psykiska Symtom vid Demenssjukdom – BPSD.

Monografier:

Altargo (retapamulin)
Taflofan (tafluprost)
Toviaz (fesoterodin)
Circovac
Dolorex (butorfanol)
EU-gemensam monografi för senna

Information från LäkeMedelsverket 2008(19)5

Nummer 4: 2008

Behandlingsrekommendation:

Ingen behandlingsrekommendation i detta nummer.

Monografier:

Circadin (melatonin)
Galvus (vildagliptin)
Eucreas (vildagliptin + metformin)
Inovelon (rufinamid)
Invega (paliperidon)
Nevanac (nepafenak)
Pletal (cilostazol)
Thalidomede Pharmion (talodomid)
EU-gemensam monografi för ispagulafroskal

Information från LäkeMedelsverket 2008(19)4

Nummer 3: 2008

Behandlingsrekommendation:

Farmakologisk behandling av nedre luftvägsinfektioner i öppen vård.

Monografier:

Isentress (raltevir)
ProMeris/ProMeris Duo (metaflumizon repsektive metaflumizon/amitraz).

Information från LäkeMedelsverket 2008(19)3