

Dokumentet fastställt av Läkemedelsrådet 2021-04-30

Riktlinjen är giltig t o m 2023-04-30

Regionala riktlinjer för symtomatisk behandling av myotoni vid icke dystrofisk myoton sjukdom i Region Skåne

Rekommendation om plats i terapin

Med utgångspunkt från tillgängliga studiedata kan lamotrigin bedömas som sannolikt likvärdigt avseende behandlingseffekt och fördelaktigt avseende tolerabilitet, tillgänglighet och pris i jämförelse med mexiletin. Samtliga fabrikat av lamotrigin ingår i läkemedelsförsäkringen. Lamotrigin bedöms vara associerat med lägre risk för hjärtarrytmi än mexiletin och är sannolikt säkert vid behandling av patienter med Dystrofia myotonica, och dessa patienter kan förmodas kunna ha effekt av lamotrigin även om denna patientkategori inte inkluderades i studien.

Rekommendation

1. Patienter med icke dystrofisk myotoni som är behandlingsnaiva rekommenderas lamotrigin som förstahandsalternativ.
2. Patienter med otillräcklig effekt eller biverkningar av mexiletin bör rekommenderas byte till lamotrigin.
3. Patienter med välfungerande behandling med mexiletin kan erbjudas byte till lamotrigin såvida inte särskilda medicinska skäl föreligger
4. Patienter med Dystrofia Myotonica kan vid besvärande myotoni erbjudas behandling med lamotrigin.

Bakgrund och klinisk effekt

Myotonia congenita (Thomsens respektive Beckers sjukdom) och paramyotonia congenita (som är alleliskt och ibland kliniskt överlappande med hyperkalem periodisk paralys) kännetecknas av svårigheter till muskelrelaxation efter aktivering (myotoni). Myotonia congenita beror på mutation i genen för sarcolemmats kloridjonkanal (CLCN1) och kännetecknas kliniskt av myotoni som förbättras vid ihållande aktivitet (warm-up) medan paramyotonia congenita beror på mutation i genen för alfaenheten till den spänning känsliga natriumjonkanalen $Na_v1.4$ och kännetecknas av myotoni som förvärras av ihållande aktivitet och kan även ha övergående muskelförlamningar. Myotonin vid dessa sjukdomar kan vara funktionsinskränkande och ibland även leda till fall och olyckor, som t e x vid svårigheter att öppna ögonen vid kritiska tillfällen som bilkörning. Myotoni förekommer utöver vid dessa s k icke dystrofiska myotona sjukdomar Vardgivare.skane.se/Vardriktlinjer/Lakemedel

Fastställt 2021-04-30

Giltigt 2023-04-30

vid dystrofia myotonica, men pga. muskeldystrofisymtomens kraftigt funktionsinskränkande natur brukar funktionsinskränkning pga. myotoni vara relativt liten.

Traditionellt har mexitelin, som är en spänningssänslig natriumkanalblockare, använts för att symtomlindra myotoni vid icke dystrofisk myotoni och vid enstaka fall vid dystrofia myotonica. Sedan 2012 finns också stöd för dess effekt på myotoni i en randomiserad placebokontrollerad prospektiv studie (Statland et al). Mexiletin har nackdelar i form av relativt hög biverkningsfrekvens (ca 1/3 avslutar behandling pga. biverkningar (Andersen et al)) och begränsad tillgänglighet. Mexiletin har sedan 2003 endast varit tillgängligt i Sverige via licensförskrivning, men har nyligen registrerats under varunamnet Namuscla, vilket är mycket dyrt (ca 50 000 för 100 st. tabletter) och ingår inte i läkemedelsförmånen. Namuscla ingår inte heller i läkemedelsförsäkringen.

2017 publicerades en randomiserad prospektiv placebokontrollerad studie med crossoverdesign avseende effekten av lamotrigin, en natriumkanalblockare med en annorlunda verkningsmekanism än mexiletin (blockad av 1.4 enheten med förlängning av rekfraktärperioden), på myotoni vid icke dystrofisk myotoni (Andersen et al) med ett resultat som visade behandlingseffekt jämförbar med mexiletin och en mycket hög tolerabilitet.

Protokoll nyinsättning av lamotrigin:

Initial dosering på 200 mg efter sedvanlig upptrappning enligt FASS över 6 veckor utvärderas med patientrapport och mytonia behaviour scale (Hammarén et al, se bilaga) och vid otillräcklig effekt kan ytterligare upptrappning upp till 500 mg kan provas. Kontrollprovtagning innan insättning och 8 veckor efter insättning ASAT, ALAT, GT, ALP, Hb, V, Trc, Neutrofila + Koncentrationsprov (dalvärde) 8 veckor efter insättning.

Protokoll byte från mexitelin till Lamotrigin:

Insättning av Lamotrigin enligt ovan, uttrappning av mexiletin med halv dos under en vecka när dosen 100 mg Lamotrigin nås. Utvärdering som ovan. Kontrollprover som ovan.

Författare

Arvidsson Andreas, Biträdande överläkare, Skånes universitetssjukvård-sektion neurologi
Tobias Cronberg (faktaägare), Skånes universitetssjukvård- VO neurologi rehabiliteringsmedicin
minnessjukdomar geriatrik

Referenser och bilagor

1. Statland JM, Bundy BN, Wang Y, Rayan DR, Trivedi JR, Sansone VA, et al. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in non-dystrophic myotonia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308: 1357-65
2. Andersen GA, Hedermann G, Witting N, Duno M, Andersen H, Vissing J. The antimyotonic effect of lamotrigine in non-dystrophic myotonias: a double-blind randomized study. *Brain* 2017; 140: 2295-2305
3. Hammarén E, Kjellby-Wendt G, Lindberg C. Quantification of mobility impairment and self-assessment of stiffness in patients with myotonia congenita by the physiotherapist. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 610–17.

Bilaga 1: Myotonia Behaviour Scale

0. No stiffness
1. Some stiffness exists, which can be ignored
2. Some stiffness exists, which can be ignored at times, but doesn't impair daily activities
3. Stiffness exists, which demands a higher level of mental awareness when performing **some** duties and activities
4. Severe stiffness exists, which impairs **every** duty and activity
5. Incapacitating stiffness exists, which demands constant moving not to be totally locked up, with regard to movement

Förslag till översättning (Skalan ej validerad på svenska)

0. Ingen stelhet
1. Viss stelhet som kan bortses ifrån
2. Viss stelhet som kan bortses ifrån tidvis, men som inte påverkar dagliga sysslor.
3. Stelhet som kräver en högre koncentrationsgrad vid genomförandet av vissa sysslor
4. Svår stelhet som påverkar varje syssla
5. Handikappande stelhet, som kräver konstant rörelse för att inte bli helt låst avseende rörlighet i muskulaturen