

Frågedatum: 2023-11-14

RELIS database 2023; id.nr. 109, KAROLIC

E-post: karolic.karolinska@regionstockholm.se Tlf: +46 08-585 810 60

www.svelic.se

---

Utredningen som riktar sig till hälso- och sjukvårdspersonal, har utformats utefter tillgänglig litteratur och resurser vid tidpunkten för utredning. Innehållet i utredningen uppdateras inte. Hälso- och sjukvårdspersonal är ansvarig för hur de använder informationen vid rådgivning eller behandling av patienter.

## Tardiv dyskinesi och tetrabenazin

**Fråga:** Kan tetrabenazin användas för behandling av tardiv dyskinesi?

**Sammanfattning:** Tardiv dyskinesi är inte en godkänd indikation för tetrabenazin. Det har dock använts off-label. Det finns kliniska studier som pekar på effekt, dock i flertalet fall med metodologiska brister, och sammantaget är evidensen för effektivitet osäker. I USA finns även valbenazin och deutetrabenazin att tillgå, som liksom tetrabenazin är VMAT-2-hämmare. De är i USA godkända för behandling av tardiv dyskinesi, och det finns för dessa substanser bättre evidens för effekt. Licensmotivering fordras inför eventuell förskrivning, då dessa preparat inte är godkända i Sverige.

**Svar:** Tetrabenazin är en VMAT-2-hämmare (vesicular monoamine transporter type 2 inhibitor) och är godkänd för behandling på indikationen hyperkinetiska rörelserubbningar vid Huntingtons sjukdom både i USA och i Sverige (1,2). Behandling av tardiv dyskinesi med tetrabenazin är således off-label både i USA (3) och i Sverige.

I det amerikanska uppslagsverket UpToDate finns det en genomgång av VMAT-2-hämmare vid behandling av tardiv dyskinesi (4).

VMAT-2-hämmare interfererar med dopaminupptag och lagring i presynaptiska vesiklar, vilket resulterar i att mindre dopamin blir tillgängligt för frisättning i synapserna. Detta motverkar den ökade dopaminerga aktiviteten som uppstår vid längre tids användning av antipsykotiska läkemedel (5). Tetrabenazin var den första VMAT-2-hämmaren som identifierades som ett potentiellt läkemedel för tardiv dyskinesi (5,6).

Vid vår litteratursökning återfanns en systematisk översikt och metaanalys av randomiserade kontrollerade studier för behandling av tardiv dyskinesi med VMAT-2-hämmare (6). Den systematiska översikten omfattade totalt 419 patienter i åldrarna 20–82 år, även inkluderande studier med open-label eller retrospektiv design. Studielängden för de randomiserade, kontrollerade studierna var mellan 1–20 veckor och tetrabenazindoserna var mellan 50-150 mg/dag. Tetrabenazin jämfördes i bara en studie (n=13) med en aktiv kontrollintervention, med haloperidol (sic), utan att visa en fördel i minskad tardiv dyskinesi jämfört med haloperidol (6,7). I en prospektiv, enkelblind okontrollerad studie (n=24), "försvann" dyskinesin hos 33,3% av patienterna respektive "förbättrades tydligt" hos 25%. Orala dyskinetiska rörelser ökade dock sedan till baslinjevärderna efter att tetrabenazinbehandlingen hade upphört (6,8). I en annan, okontrollerad studie (publicerad 1999) rapporterades alla patienter uppnå åtminstone en mild förbättring, och dyskinesin förbättrades klart från baslinjen (6,9).

Sammantaget konkluderades i översiktsartikeln att det finns en brist på högkvalitativa kontrollerade studier och inga övertygande bevis på effektiviteten av tetrabenazin för tardiv dyskinesi (6).

I USA finns två nyare VMAT2-hämmare; valbenazin och deutetrabenazin. För dessa finns bättre evidens från kliniska studier om effekt vid tardiv dyskinesi, och evidensen har av FDA bedömts tillräcklig för att godkännas för behandling vid denna indikation (10,11). Valbenazin och deutetrabenazin är inte godkända i Sverige, varför licensmotivering krävs inför eventuell förskrivning.

Valbenazin och deutetrabenazin har utvecklats från tetrabenazin, framförallt för att förändra dess farmakokinetik (5). Halveringstiden av tetrabenazin i serum är kort, vilket kräver dosering tre gånger dagligen och resulterar i mycket varierande toppkoncentrationer och dalvärden. Detta har associerats med biverkningar (exempelvis akatisi, somnolens och depression) (6). I deutetrabenazin har vissa av de ”vanliga” väteatomerna i molekylens ersatts med deuterium. Valbenazin består av den mest aktiva och selektiva isoformen av tetrabenazin till vilken en valin-molekyl kopplats genom förestring (5). Deutetrabenazin har längre halveringstid, kan ges två gånger dagligen och har mindre topp-dalvariation, vilket antas minska risken för biverkningar (6). Valbenazin har ännu längre halveringstid, 15–22 timmar, och doseras en gång per dag (5). Valbenazin ger också upphov till endast en metabolit, i kontrast mot tetrabenazin och deutetrabenazin, vilket har föreslagits ytterligare minska risken för biverkningar.

Inga randomiserade jämförelsestudier med tetrabenazin mot de nyare VMAT-2-hämmarna har publicerats, och resultaten från studierna med valbenazin och deutetrabenazin kan inte nödvändigtvis överföras till tetrabenazin, med hänsyn till ovan beskrivna skillnader (6).

Då det saknas högkvalitativ evidens för effektivitet eller säkerhet vid behandling av patienter med tardiv dyskinesi med tetrabenazin bedömer författarna av den systematiska genomgången att det bör ses som tredje linjens (off-label) behandling (6). Det finns dock mer samlad klinisk erfarenhet av behandling med tetrabenazin än med de nyare VMAT-2 hämmarna (4).

#### Referenser:

1. SPC tetmodis (tetrabenazin). AOP Orphan Pharmaceuticals. (cited 2023-09-13) Produktresumé XENAZINE (tetrabenazine). Från Drugs@FDA.
2. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021894s013lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021894s013lbl.pdf)
3. Tetrabenazine. In: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA (cited 2023-09-13)
4. UpToDate (databas). Refereras: Tardive dyskinesia: Prevention, treatment, and prognosis, Tsao-Wei Liang et.al, last updated Jun 12, 2023.”in UpToDate” cited 2023-09-12
5. Takeuchi H, Mori Y, Tsutsumi Y. Pathophysiology, prognosis and treatment of tardive dyskinesia. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2022 Oct 21;12:20451253221117313. PMID: 36312846; PMCID: PMC9597038.
6. Solmi M, Pigato G, Kane JM, Correll CU. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2018 May 14;12:1215-1238. PMID: 29795977; PMCID: PMC5958944.
7. Kazamatsuri H, Chien CP, Cole JO. Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine. *Am J Psychiatry.* 1973 Apr;130(4):479-83. PMID: 4570750.
8. Kazamatsuri H, Chien C, Cole JO. Treatment of tardive dyskinesia. I. Clinical efficacy of a dopamine-depleting agent, tetrabenazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1972 Jul;27(1):95-9. PMID: 4555831.
9. Ondo WG, Hanna PA, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. *Am J Psychiatry.* 1999 Aug;156(8):1279-81. PMID: 10450276.
10. Produktresumé INGREZZA (valbenazine). Från Drugs@FDA. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/209241s026lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/209241s026lbl.pdf)

11. Produktresumé AUSTEDO (deutetrabenazine). Från Drugs@FDA.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/208082s011lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/208082s011lbl.pdf)

