

A-vitaminbehandling vid RP

Sedan nästan 20 år har man använt behandling med vitamin A för att om möjligt bromsa synförsämringen vid främst klassisk RP. Det har också kommit varningar på senare tid för att använda metoden vid vissa former av RP. Behandlingen har även kritiserats för att inte ha tillräckligt vetenskapligt stöd.

I denna sammanställning beskrivs aktuellt kunskapsläge för behandling med vitamin A samt rekommendationer kring preparat att använda vid behandling.

Av professor Sten Andréasson, professor och överläkare vid Skånes universitetssjukhus, Lund och apotekare Susanne Mirshahi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Behandling med A-vitamin vid Retinitis Pigmentosa (RP) är idag den enda allmänt tillgängliga behandlingen vid RP som har vetenskaplig grund. Tyvärr botar A-vitamin inte sjukdomen, men sjukdomsförloppet blir möjligen något långsammare enligt flera kliniska studier som publicerats sedan 90-talet. Detta kan vara av största värde för många och enligt dessa vetenskapliga studier så kan det innebära att man kan få behålla användbar syn under ytterligare 5-6 år.

Vetenskaplig bakgrund för A-vitaminbehandling

Professor Eliot Berson publicerade 1993 en studie där man testade att ge patienter med RP en relativt låg dos vitamin A, 15 000 internationella enheter (IE) per dag, för att se om det kunde påverka sjukdomsförloppet. Sedan studien publicerades har antalet patienter som erhållit denna behandling ökat (ref.1).

Behandlingseffekten var initialt diskutabel framförallt för att den inte kunde stoppa progressen av sjukdomen och alla var inte överens om vad behandlingsresultaten i denna studie egentligen visade. Bersons studie är fortfarande den enda vetenskapliga studie som visat på behandlingseffekt av vitamin A hos vuxna patienter med Retinitis Pigmentosa.

Studien publicerades 1993, men utfördes på 80-talet, då den genetiska bakgrunden till RP inte var kartlagd. Den första genen vid RP identifierades först 1991. De molekyलगenetiska fynden på 1990-talet innebar ett nytt sätt att se på dessa sjukdomar och idag ser vi RP som minst ett hundratal olika näthinnesjukdomar. Möjligen kan det vara så att



behandling med vitamin A kan vara mer effektiv vid vissa former av RP, men det vet vi inte i detalj idag.

Dessa tankar medförde dock att man började studera djurmodeller med olika genetiska fel på proteinerna i näthinnan. Det finns olika djurmodeller, med djur som t.ex. har fel på ämnet rodopsin och man fann i studier under 1990-talet, att A-vitaminbehandling kunde vara av större värde vid vissa former av RP (ref. 2).

Dessa undersökningar har dock varit svårtolkade och idag följer man internationellt principen att de flesta former av RP bör kunna behandlas med vitamin A 15 000 IE per dag.

En rapport i Lancet 2006 sammanfattar olika studier där man under flera år även följt synfält och synskärpa, vilket bekräftar att denna form av A-vitaminbehandling möjligen kan fördröja sjukdomsförloppet något (ref. 3).

Vid det första internationella mötet om Ushers syndrom i Omaha, USA, hösten 2006 var man också överens om att A-vitaminbehandling kunde vara av värde för patienter med Ushers syndrom. I en del nya studier med A-vitaminterapi har patienter med skilda former av retinala degenerationer ingått och då även patienter med RP och hörselnedsättning.

Oro för biverkningar av A-vitaminbehandling

Sedan behandling med A-vitamin startade i slutet av 1990-talet, så har naturligtvis också debatten i perioder kommit upp beträffande rädsla för biverkningar av A-vitamin.

Genomförda säkerhetsstudier har inte kunnat visa några oroande biverkningar vid A-vitaminbehandling. Man bör dock för säkerhets skull årligen ta några blodprover för att kontrollera leverns funktion och om dessa värden är förändrade är det inte lämpligt med A-vitamin. Det är dock sällsynt att man behöver avsluta A-vitaminbehandling pga. någon leversjukdom.

Kvinnor som är gravida bör undvika att ta A-vitamin. Även om det faktiskt inte är visat att 15 000 IE/dag kan vara skadligt för fostret, så följer vi internationella rekommendationer inom detta område som säger att gravida inte ska behandlas med vitamin A.

Under årens lopp har det även diskuterats om ökad risk för benskörhet och att kvinnor som får A-vitaminbehandling skulle löpa ökad risk för benbrott. Detta har diskuterats tillsammans med läkemedelsmyndigheten



i USA och man är helt överens om att fördelarna av behandlingen är större än den eventuella risken att råka ut för benbrott. 2018 publiceras en studie i tidskriften JAMA, om A-vitaminbehandling hos barn. Man hade önskat en större, ej retrospektiv studie med olika former av RP, men det är i praktiken nästan omöjligt. Studien talade dock för att man även i fortsättningen kan behandla barn (t.ex. i skolåldern) med A-vitamin i lägre dos, som vi ofta gör i Sverige idag och då i samråd med barnläkare (ref 4).

Ska A-vitaminbehandling kombineras med annan terapi?

När Eliot Berson genomförde sin behandlingsstudie under 80-talet så trodde man att vitamin A och E tillsammans skulle kunna vara av värde vid RP. Resultatet blev nästan motsatt och man rekommenderar idag **inte** att man ska kombinera A-vitamin med extra E-vitamin.

För mig som ögonläkare innebär dessa resultat, att om vi ska behandla RP med A-vitamin så kombinerar vi inte med annan terapi, eftersom vi inte kan utesluta att det kan vara skadligt för näthinnan.

I detta sammanhang kan också nämnas vad som diskuterats om att tillägg av omega3-fettsyror skulle vara av värde vid RP. Bakgrunden är att man i några studier noterat förändringar i fettsyror i blodet hos familjer med olika former av RP och då speciellt den könsbundna formen. Noggrant kontrollerade studier i såväl Boston som Dallas har dock inte kunnat bekräfta värdet av sådan tilläggsbehandling.

Eliot Bersons grupp i Boston anger att man möjligen kan ge patienter som påbörjar A-vitamin-behandling ett tillägg av omega3-fettsyror alternativt äta fet fisk 2 dagar per vecka. Dessa resultat är dock fortfarande under diskussion.

Läkemedelsval

Idag kvarstår bedömningen att A-vitamin är den enda vetenskapligt grundade behandlingen som kan användas vid Retinitis Pigmentosa. Tyvärr finns inget godkänt läkemedel i Sverige med denna styrka av vitamin A, utan förskrivningen måste göras på licens. Det preparat som finns tillgängligt nu heter Vitadral orala droppar, 30,2 mg/ml och ges i dosen 7 droppar per dag, vilket motsvarar 15 000 IE.

(Tidigare fanns även Carlson vitamin A, 15 000 IE per kapsel att förskriva på licens. Tyvärr beviljar Läkemedelsverket inte längre licens för detta preparat då det inte är ett registrerat läkemedel i något land, utan endast är klassat som kosttillskott.)

Om skolbarn ska behandlas används oftast 7 500 IE vitamin A-palmitatlösning per dag och då kan Vitadral användas i halverad dos.



Att tänka på:

För att göra behandlingen med vitamin A så effektiv och säker som möjligt gäller följande:

- Kontroll av leverfunktion med blodprov bör göras årligen.
- Barn under 16 år ska behandlas i samråd med barnläkare.
- Undvik behandling i samband med graviditet, även om det inte är visat att denna låga dos kan ge någon påverkan på fostret
- Behandling med A-vitamin kan fortsätta även vid benskörhet (osteoporos), enligt utredning från bl.a. Läkemedelsverket.
- Behandlingen gäller vid klassisk form av Retinitis Pigmentosa, men kan nu rekommenderas även vid Ushers sjukdom.
- Dock varnas för att använda A-vitamin vid andra former av ärftliga näthinnesjukdomar, då det enligt djurförsök istället kan vara skadligt. Den aktuella A-vitaminterapin ska **inte** användas vid Stargardts ärftliga makuladegeneration eller liknande sjukdom som tappstav-degeneration där det genetiska felet finns på en gen benämnd ABCA4. Det bör påpekas att den skadliga effekten enbart är visad på försöksdjur.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis är det viktigt med A-vitaminbehandling vid klassisk form av Retinitis Pigmentosa, dvs. där symtomen framför allt är nattblindhet och tilltagande synfältsinskränkning.

I framtiden hoppas vi givetvis på bättre behandlingsmöjligheter vid RP och lovande kliniska försök är på gång. Den enda allmänt tillgängliga behandlingen för närvarande, som är vetenskapligt säkerställd, är A-vitaminbehandling.

Referenser

1. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, Willett W. Arch Ophthalmol. 1993 Jun;111(6):761-72
2. Effect of vitamin A supplementation on rhodopsin mutants threonine-17 --> methionine and proline-347 --> serine in transgenic mice and in cell cultures. Li T, Sandberg MA, Pawlyk BS, Rosner B, Hayes KC, Dryja TP, Berson EL. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Sep 29;95(20):11933-8
3. Retinitis pigmentosa. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Lancet. 2006 Nov 18;368(9549):1795-809. Review
4. Association of Vitamin A Supplementation With Disease Course in Children With Retinitis Pigmentosa. Berson EL, Weigel-DiFranco C, Rosner B, Gaudio AR, Sandberg MA. JAMA Ophthalmol. 2018 May 1;136(5):490-495



Förskrivningsinformation till förskrivande läkare:

Till vuxna:

- *Rekommenderat preparat:*
Vitadral droppar, 30,2 mg/ml (retinolpalmitat), förpackning 50 ml.
Licenspreparat. 1 ml innehåller 54 000 IE (27 droppar)
Dosering 7 droppar dagligen (motsvarar cirka 15 000 IE).
Dropparna ska kylförvaras.
- Årlig kontroll med mindre leverstatus (ex. ASAT, ALAT, ALP) bör göras.
- Behandling under graviditet bör undvikas.
- Patienter med tappstavdegeneration av typ Stargardt med mutation i ABC4A-genen bör inte behandlas med vitamin A.

Till barn 8-16 år:

- *Rekommenderat preparat:*
Vitadral droppar, 30,2 mg/ml (retinolpalmitat), förpackning 50 ml.
Licenspreparat. 1 ml innehåller 54 000 IE (27 droppar)
Dosering 3-4 droppar dagligen (motsvarar cirka 7 500 IE).
Dropparna ska kylförvaras.
Alternativt preparat:
Retinol APL, Oral vätska 250 mikrogr/ml i rapsolja (innehåller retinolpalmitat). 250 mikrogram retinol/ml motsvarar 750 IE/ml.
Extempore-läkemedel, APL. Observera begränsad hållbarhet (28 dagar).
Dosering: 10 ml per dag (motsvarar 7 500 IE/dag)
- Konsultera barnläkare för att utesluta att några kontraindikationer föreligger.
- Kontroll/uppföljning enligt råd från barnläkare.

