



Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst 2017-11-30. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturöversikt utförd av SBU. Därför kan resultaten av litteratursökningen vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s nämnd.

## Nuedexta för behandling av affektlabilitet vid ALS

Affektlabilitet kan yttra sig i form av okontrollerad gråt, skratt eller annat känslouttryck och kan komma som följd av en neurologisk sjukdom eller traumatisk hjärnskada. Läkemedlet Nuedexta godkändes 2010 av det amerikanska läkemedelsverket FDA för behandling av affektlabilitet hos patienter med ALS eller MS. I EU är Nuedexta avregistrerat sedan 2016, enligt företaget av marknadsskäl [1]. Frågan som ställts till upplysningstjänsten gäller vilka vetenskapliga studier det finns om effekt och säkerhet för läkemedlet vid ALS.

### Fråga:

Vad finns det för vetenskapliga studier om effekt och säkerhet för läkemedlet Nuedexta (dextrometorfan/kinidin) som symtomatisk behandling av affektlabilitet (pseudobulbär affekt) vid ALS?

### Sammanfattning:

Upplysningstjänsten har identifierat en översikt som drar slutsatsen att dextrometorfan/kinidin kan fungera som behandling av affektlabilitet på kort sikt. Författarna drar även slutsatsen att det saknas studier för att bedöma effekten och biverkningar vid längre behandlingstider. Översiktens slutsatser baseras på fyra randomiserade kontrollerade studier. En av dessa är gjord på personer med amyotrofisk lateral skleros (ALS), en är gjord på personer med ALS eller multipel skleros (MS) och två är gjorda på personer med MS. Upplysningstjänsten har även identifierat en primärstudie som publicerats efter översiktens sökdatum. Primärstudien var dock gjord på personer med andra diagnoser än ALS (demens, stroke, traumatisk hjärnskada), var inte randomiserad samt hade endast historiska kontroller. En registerstudie som undersökt biverkningar under 52 veckors behandling oavsett bakomliggande diagnos identifierades där nästan 50 procent av deltagarna inte fullföljde studien.

SBU har inte tagit ställning i sakfrågan eftersom vi inte har bedömt de enskilda studiernas kvalitet eller vägt samman resultaten. Här redovisar vi därför endast de enskilda författarnas slutsatser.



## Bakgrund

Pseudobulbär affekt kan yttra sig i form av okontrollerad gråt, skratt eller annat känslouttryck. Känslouttrycket kan vara helt orelaterat till situationen eller inadekvat. Pseudobulbär affekt kan uppkomma vid neurologiska diagnoser eller efterhjärnskada så som stroke, traumatisk hjärnskada, multipel skleros (MS) eller amyotrofisk lateral skleros (ALS).

Nuedexta är ett läkemedel som innehåller två aktiva substanser: dextrometorfan och kinidin. Nuedexta godkändes 2010 av det amerikanska läkemedelsverket FDA för behandling av affektlabilitet hos patienter med ALS eller MS [2]. I EU godkändes Nuedexta för marknadsföring 2013 men är avregistrerat sedan 2016. Den tidigare, för försäljning godkända indikationen var för symtomatisk behandling av pseudobulbär affekt hos patienter med underliggande neurologisk sjukdom. I produktresumén framhålls att effekten bara är visad för patienter med ALS och MS.

När ett läkemedel avregistreras innebär det att läkemedlet inte längre är godkänt för försäljning i Sverige. Den vanligaste orsaken till en avregistrering är låg försäljning och avregistreringen sker då på företagets initiativ. Andra, mer ovanliga, grunder till avregistrering av läkemedel kan vara tillverkningsproblem eller upptäckt av allvarliga biverkningar av läkemedlet [3].

## Avgränsningar

Vi har gjort sökningar (se avsnittet Litteratursökning) i databaserna Pubmed, Embase, Centre for Reviews and Dissemination och Cochrane Library. I avsnittet ”Litteratursökning” kan du läsa mer om hur vi har sökt. Vi har inkluderat systematiska översikter i svaret samt primärstudier publicerade efter den senaste översiktens sökdatum. Vi har inkluderat studier som undersökt effekten av dextrometorfan/kinidin för symtomatisk behandling av affektlabilitet (pseudobulbär affekt). Vi har alltså inte begränsat frågeställningen till enbart personer med ALS.

## Resultat från sökningen

Upplysningstjänstens litteratursökning har totalt genererat 237 träffar. Vi har läst alla sammanfattningar. Av dessa har vi bedömt att 84 artiklar skulle kunna vara relevanta. Dessa har vi läst i fulltext. En översikt samt en primärstudie ingår i svaret. De artiklar som inte ingår i svaret har vi exkluderat på grund av att de inte var relevanta för frågeställningen eller för att de publicerats innan sökdatumet för den översikt som ingår i svaret. Observera att vi inte bedömde kvaliteten på varken översikterna eller de inkluderade studierna. Det är därför möjligt att flera av studierna kan ha lägre kvalitet än vad SBU inkluderar i sina ordinarie utvärderingar.



## Systematiska översikter

Upplysningstjänsten har identifierat sex relevanta systematiska översikter som tar upp behandling av affektlabilitet [4-9]. I Upplysningstjänstens svar ingår den nyaste av dessa översikter [9]. Översikten som ingår i svaret behandlar symtomatisk behandling av affektlabilitet (oavsett bakomliggande diagnos) med flera olika läkemedel där dextrometorfan/kinidin är ett av dem.

Översikten baserar sina slutsatser för dextrometorfan/kinidin på fyra randomiserade kontrollerade studier. En av dessa är gjord på personer med ALS [10], en är gjord på personer med ALS eller MS [11] och två är gjorda på personer med MS [12,13]. Översikten har inte gjort någon kvantitativ sammanvägning av resultaten från studierna utan endast en kvalitativ beskrivning och sammanvägning. Översikten redovisar dock resultat från de ingående studierna separat. Vissa av dessa studier redovisas också i den rapport (EPAR, European Public Assessment Report) som fortfarande finns på den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s webbplats [14].

Tabell 1. Systematiska översikter

Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
Patatanian & Casselman 2014 [9]		
Systematisk översikt med 4 RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ALS med affektlabilitet (n=140, 1 RCT)</li> <li>- ALS eller MS med affektlabilitet (n=283, 1 RCT)</li> <li>- MS med affektlabilitet (n=162, 2 RCT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CNS-LS-poäng</li> <li>- antal episoder med affektlabilitet</li> <li>- livskvalitet</li> <li>- kvaliteten på sociala relationer</li> </ul>
<p><b>Författarens slutsatser:</b></p> <p>“Despite the short treatment period (four weeks to six months), all efficacy endpoints (CNS-LS score, number of PBA episodes per week, quality of life, and quality of relationships) showed statistically significant improvement (P &lt; 0.01, P &lt; 0.0001) [10,12].”</p> <p>“Pioro et al.[11] had a 12-week, open-label extension using only 30 mg/10 mg dosage regimen.10 During this extension period, continuous improvement was seen in CNS-LS scores (P &lt; 0.0002).”</p> <p>“The most frequent and common AEs (frequency &gt; 10%) with DM/Q were dizziness, headache, fatigue, somnolence, diarrhea, and nausea. In placebo-controlled trials, the occurrence of headache was reported more frequently in placebo groups than in DM/Q groups. AEs were reported as mild to moderate in nature. Treatment discontinuation because of the AEs with DM/Q was 24%, 14.5%, and 13%.”</p> <p>“Based on the data available, DM/Q may be a viable, short-term treatment alternative for PBA. Long-term safety and efficacy data are lacking.”</p>		

RCT: randomiserad kontrollerad studie; CNS-LS: Center for Neurologic Study-Lability Scale is a self-administered questionnaire of 7 items validated in ALS and MS. A score of 13 and above correlates with PBA diagnosis.



## Primärstudier

Av de primärstudier som publicerats efter översiktens sökdatum så har Upplysningstjänsten identifierat två separata publikationer från en studie (PRISM II) på personer med andra diagnoser än ALS (demens, stroke, traumatisk hjärnskada). Den ena av dessa publikationer rapporterar bara resultat för en subgrupp med demens och ingår därför inte i svaret [15]. Den andra publikationen rapporterar resultat för hela studiegruppen och ingår i svaret [16]. Studien är dock inte randomiserad och har endast historiska kontroller. Upplysningstjänsten har även identifierat en registerstudie [17] som undersökt biverkningar av behandlingen oavsett bakomliggande diagnos. Inga kompletterande primärstudier på personer med specifikt ALS identifierades.

Tabell 2. Primärstudier

Population	Intervention och kontroll	Utfallsmått
Hammond och medförfattare 2016 (PRISM II) [16]		
367 personer med affektabilitet som en effekt av demens, stroke eller traumatisk hjärnskada (TBI; traumatic brain injury)	<p><b>Intervention:</b> DM/Q 20/10 mg två gånger dagligen</p> <p><b>Kontroll:</b> Historiska kontroller som fått placebo i en tidigare randomiserad kontrollerad studie (RCT) på personer med ALS och MS.</p>	<p><b>CNS-LS:</b> Baslinje (SD)= 20,4 (4,4) Dag 90 (SD)= 12,8 (5,0) Medelförändring (SD)= -7,7 (6,1) 95 % CI= -8,4 till -7,0 P &lt; 0,001</p> <p><b>Biverkningar (adverse events):</b> diarré = 5,4 % huvudvärk = 4,1 % urinvägsinfektion = 2,7 % yrsel = 2,5 %</p> <p>Biverkningar som ledde till avhopp från studien = 9,8 % Allvarliga biverkningar = 6,3 % (dessa ansågs dock inte vara relaterade till behandlingen)</p>
<p><b>Författarens slutsatser:</b> “DM/Q was shown to be an effective and well-tolerated treatment for PBA secondary to dementia, stroke, or TBI. The magnitude of PBA improvement was similar to that reported in patients with PBA secondary to ALS or MS, and the adverse event profile was consistent with the known safety profile of DM/Q.”</p>		



Pattee och medförfattare 2014 [17]		
553 personer med affektlabilitet som en effekt av > 30 olika neurologiska orsaker. 53,5 % fullföljde studien.	<b>Intervention:</b> DM/Q 30/30 mg två gånger dagligen under 52 veckor <b>Kontroll:</b> Inga kontroller användes i denna registerstudie	<b>Biverkningar (adverse events):</b> illamående (11,8 %) yrsel (10,5 %) huvudvärk (9,9 %) sömnhet (7,2 %) trötthet (7,1 %) diarré (6,5 %) muntorrhet (5,1 %) allvarliga biverkningar (22,8 %) varav 47 dödsfall (mestadels p.g.a. ALS-progression och andningsfel) Inga allvarliga biverkningar var enligt studien relaterade till behandlingen. 26,8 % hoppade av studien på grund av biverkningar.
<b>Författarens slutsatser:</b> “Study interpretation is limited by the small size of some disease groups, the lack of a specific efficacy measure and the use of a DM/Q dose higher than the eventually approved dose.”  “DM/Q was generally well tolerated over this 52 week trial in patients with PBA associated with a wide range of neurological conditions.”		

CNS-LS: Center for Neurologic Study-Lability Scale is a self-administered questionnaire of 7 items validated in ALS and MS. A score of 13 and above correlates with PBA diagnosis; SD= standardavvikelse; 95%CI: 95% konfidensintervall; DM/Q: dextrometorfan/kinidin (dextromethorphan/quinidine); AEs: biverkningar (adverse events)

## Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Nathalie Peira och Sally Saad vid SBU.



## Litteratursökning

PubMed via NLM 171006		
Title: Nuedexta for the treatment of pseudobulbar affect (in ALS patients)		
	Search terms	Items found
Population: Population: ALS, MS, Demens, Stroke, TBI		
1.	"Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Mesh] OR "Charcot Disease"[tiab] OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis"[tiab] OR als[tiab] OR "Gehrig Disease"[tiab] OR "Gehrig's Disease"[tiab] OR "Lou-Gehrigs Disease"[tiab] OR "Guam Disease"[tiab]	217145
2.	"Disseminated Sclerosis"[tiab] OR "Multiple Sclerosis"[tiab] OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "chariot disease"[tiab] OR "insular sclerosis"[tiab] OR ms[tiab] OR "sclerosis multiplex"[tiab]	310175
3.	Amentia[tiab] OR Amentias[tiab] OR dementia[tiab] OR Dementia[tiab] OR Dementias[tiab] OR senile[tiab] OR senility[tiab] OR "Alzheimer Sclerosis"[tiab] OR "Alzheimer's Disease"[tiab] OR "Alzheimer Disease"[tiab] OR "Dementia"[Mesh]	215009
4.	"Stroke"[Mesh] OR Stroke[tiab] OR Strokes[tiab] OR "Cerebrovascular Accident"[tiab] OR "Cerebrovascular Accidents"[tiab] OR CVA[tiab] OR CVAs[tiab] OR "Vascular Accident"[tiab] OR "Vascular Accidents"[tiab] OR "acute cerebrovascular lesion"[tiab] OR apoplexia[tiab] OR apoplexy[tiab] OR "acute focal cerebral vasculopathy"[tiab] OR "brain accident"[tiab] OR "brain attack"[tiab] OR "blood flow disturbance"[tiab] OR "brain insult"[tiab] OR "brain insultus"[tiab] OR "ischaemic attack"[tiab] OR "ischemic attack"[tiab] OR "cerebral insult"[tiab] OR "cerebral vascular insufficiency"[tiab] OR "cerebrovascular arrest"[tiab] OR "cerebrovascular failure"[tiab] OR "cerebrovascular injury"[tiab] OR "cerebrovascular insufficiency"[tiab] OR "cerebrovascular insult"[tiab] OR "ischaemic cerebral attack"[tiab] OR "ischaemic seizure"[tiab] OR "ischemic cerebral attack"[tiab] OR "ischemic seizure"[tiab]	245485
5.	"Traumatic brain injury"[tiab] OR "traumatic brain injuries"[tiab] OR TBI[tiab] OR TBIs[tiab] OR "craniocerebral trauma"[tiab] OR "cerebrovascular trauma"[tiab] OR "Traumatic head injury"[tiab] OR "traumatic head injuries"[tiab] OR "Brain Trauma"[tiab] OR "Brain Traumas"[tiab] OR "Traumatic Encephalopathies"[tiab] OR "Traumatic Encephalopathy"[tiab] OR "Brain Injuries, Traumatic"[Mesh] OR "Craniocerebral Trauma"[Mesh] OR "traumatic brain lesion"[tiab] OR "brain system trauma"[tiab] OR "cerebral trauma"[tiab] OR "traumatic cerebral lesion"[tiab]	155115
Population: Pseudobulbär affect		
6.	"Pseudobulbar Palsy"[Mesh] OR Pseudobulbar[tiab] OR Pseudo-bulbar[tiab] OR bulbar[tiab] OR emotion[tiab] OR emotions[tiab] OR emotional[tiab] OR emotionally[tiab] OR crying[tiab] OR cry[tiab] OR laughter[tiab] OR laugh[tiab] OR laughing[tiab] OR tearfulness[tiab] OR weeping[tiab] OR weep[tiab] OR lability[tiab] OR "labile affect" OR "pathological display of affect"[tiab] OR affective[tiab]	26801
Intervention: Nuedexta		
7.	"dextromethorphan - quinidine combination" [Supplementary Concept] OR Nuedexta[tw] OR neudexta[tw] OR neurodex[tw] OR zenvia[tw] OR ("Quinidine"[nm] OR Quinidine[mesh] OR Quinidine[tw]) AND ("Dextromethorphan"[nm] OR Dextromethorphan[mesh] OR Dextromethorphan[tw])	227



Combined sets		
8.	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	1126606
9.	7 AND 8	93
Final	9	93

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

\* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase



Cochrane Library via Wiley 171006		
Title: Nuedexta for the treatment of pseudobulbar affect (in ALS patients)		
	Search terms	Items found
Population: ALS, MS, Demens, Stroke, TBI		
1.	"Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Mesh] OR "Charcot Disease":ti,ab,kw OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis":ti,ab,kw OR als:ti,ab,kw OR "Gehrig Disease":ti,ab,kw OR "Gehrig's Disease":ti,ab,kw OR "Lou-Gehrigs Disease":ti,ab,kw OR "Guam Disease":ti,ab,kw	1966
2.	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Disseminated Sclerosis":ti,ab,kw OR "Multiple Sclerosis":ti,ab,kw OR "chariot disease":ti,ab,kw OR "insular sclerosis":ti,ab,kw OR ms:ti,ab,kw OR "sclerosis multiplex":ti,ab,kw	14468
3.	Amentia:ti,ab,kw OR Amentias:ti,ab,kw OR demention:ti,ab,kw OR Dementia:ti,ab,kw OR Dementias:ti,ab,kw OR senile:ti,ab,kw OR senility:ti,ab,kw OR "Alzheimer Sclerosis":ti,ab,kw OR "Alzheimer's Disease":ti,ab,kw OR "Alzheimer Disease":ti,ab,kw OR "Dementia"[Mesh]	13049
4.	"Stroke"[Mesh] OR Stroke:ti,ab,kw OR Strokes:ti,ab,kw OR "Cerebrovascular Accident":ti,ab,kw OR "Cerebrovascular Accidents":ti,ab,kw OR CVA:ti,ab,kw OR CVAs:ti,ab,kw OR "Vascular Accident":ti,ab,kw OR "Vascular Accidents":ti,ab,kw OR "acute cerebrovascular lesion":ti,ab,kw OR apoplexia:ti,ab,kw OR apoplexy:ti,ab,kw OR "acute focal cerebral vasculopathy":ti,ab,kw OR "brain accident":ti,ab,kw OR "brain attack":ti,ab,kw OR "blood flow disturbance":ti,ab,kw OR "brain insult":ti,ab,kw OR "brain insultus":ti,ab,kw OR "ischaemic attack":ti,ab,kw OR "ischemic attack":ti,ab,kw OR "cerebral insult":ti,ab,kw OR "cerebral vascular insufficiency":ti,ab,kw OR "cerebrovascular arrest":ti,ab,kw OR "cerebrovascular failure":ti,ab,kw OR "cerebrovascular injury":ti,ab,kw OR "cerebrovascular insufficiency":ti,ab,kw OR "cerebrovascular insult":ti,ab,kw OR "ischaemic cerebral attack":ti,ab,kw OR "ischaemic seizure":ti,ab,kw OR "ischemic cerebral attack":ti,ab,kw OR "ischemic seizure":ti,ab,kw	38944
5.	"Brain Injuries, Traumatic"[Mesh] OR "Craniocerebral Trauma"[Mesh] OR "Traumatic brain injury":ti,ab,kw OR "traumatic brain injuries":ti,ab,kw OR TBI:ti,ab,kw OR TBIs:ti,ab,kw OR "craniocerebral trauma":ti,ab,kw OR "cerebrovascular trauma":ti,ab,kw OR "Traumatic head injury":ti,ab,kw OR "traumatic head injuries":ti,ab,kw OR "Brain Trauma":ti,ab,kw OR "Brain Traumas":ti,ab,kw OR "Traumatic Encephalopathies":ti,ab,kw OR "Traumatic Encephalopathy":ti,ab,kw OR "traumatic brain lesion":ti,ab,kw OR "brain system trauma":ti,ab,kw OR "cerebral trauma":ti,ab,kw OR "traumatic cerebral lesion":ti,ab,kw	2890
Population: Pseudobulbar affect		
6.	"Pseudobulbar Palsy"[Mesh] OR Pseudobulbar:ti,ab,kw OR Pseudo-bulbar:ti,ab,kw OR bulbar:ti,ab,kw OR emotion:ti,ab,kw OR emotions:ti,ab,kw OR emotional:ti,ab,kw OR emotionally:ti,ab,kw OR crying:ti,ab,kw OR cry:ti,ab,kw OR laughter:ti,ab,kw OR laugh:ti,ab,kw OR laughing:ti,ab,kw OR tearfulness:ti,ab,kw OR weeping:ti,ab,kw OR weep:ti,ab,kw OR lability:ti,ab,kw OR "labile affect" OR "pathological display of affect":ti,ab,kw OR affective:ti,ab,kw	18410
Intervention: Nuedexta		
7.	Nuedexta:ti,ab,kw OR neudexta:ti,ab,kw OR neurodex:ti,ab,kw OR zenvia:ti,ab,kw OR ((Quinidine[mesh] OR Quinidine:ti,ab,kw) AND (Dextromethorphan[mesh] OR Dextromethorphan:ti,ab,kw))	60





Combined sets		
8.	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	86930
9.	7 AND 8	38
Final	9	38

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

\* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments



Embase via embase.com 171006		
Title: Nuedexta for the treatment of pseudobulbar affect (in ALS patients)		
	Search terms	Items found
Population: ALS, MS, Demens, Stroke, TBI		
1.	'amyotrophic lateral sclerosis'/exp OR 'charcot disease':ti,ab OR 'amyotrophic lateral sclerosis':ti,ab OR als:ti,ab OR 'gehrig disease':ti,ab OR 'gehrig s disease':ti,ab OR 'lou-gehrigs disease':ti,ab OR 'guam disease':ti,ab	291338
2.	'multiple sclerosis'/exp OR "Disseminated Sclerosis":ti,ab OR "Multiple Sclerosis":ti,ab OR "chariot disease":ti,ab OR "insular sclerosis":ti,ab OR ms:ti,ab OR "sclerosis multiplex":ti,ab	425438
3.	'dementia'/exp OR Amentia:ti,ab OR Amentias:ti,ab OR demention:ti,ab OR Dementia:ti,ab OR Dementias:ti,ab OR senile:ti,ab OR senility:ti,ab OR "Alzheimer Sclerosis":ti,ab OR "Alzheimers Disease":ti,ab OR "Alzheimer Disease":ti,ab	327244
4.	'cerebrovascular accident'/exp OR Stroke:ti,ab OR Strokes:ti,ab OR "Cerebrovascular Accident":ti,ab OR "Cerebrovascular Accidents":ti,ab OR CVA:ti,ab OR CVAs:ti,ab OR "Vascular Accident":ti,ab OR "Vascular Accidents":ti,ab OR "acute cerebrovascular lesion":ti,ab OR apoplexia:ti,ab OR apoplexy:ti,ab OR "acute focal cerebral vasculopathy":ti,ab OR "brain accident":ti,ab OR "brain attack":ti,ab OR "blood flow disturbance":ti,ab OR "brain insult":ti,ab OR "brain insultus":ti,ab OR "ischaemic attack":ti,ab OR "ischemic attack":ti,ab OR "cerebral insult":ti,ab OR "cerebral vascular insufficiency":ti,ab OR "cerebrovascular arrest":ti,ab OR "cerebrovascular failure":ti,ab OR "cerebrovascular injury":ti,ab OR "cerebrovascular insufficiency":ti,ab OR "cerebrovascular insult":ti,ab OR "ischaemic cerebral attack":ti,ab OR "ischaemic seizure":ti,ab OR "ischemic cerebral attack":ti,ab OR "ischemic seizure":ti,ab	396785
5.	'traumatic brain injury'/exp OR "Traumatic brain injury":ti,ab OR "traumatic brain injuries":ti,ab OR TBI:ti,ab OR TBIs:ti,ab OR "craniocerebral trauma":ti,ab OR "cerebrovascular trauma":ti,ab OR "Traumatic head injury":ti,ab OR "traumatic head injuries":ti,ab OR "Brain Trauma":ti,ab OR "Brain Traumas":ti,ab OR "Traumatic Encephalopathies":ti,ab OR "Traumatic Encephalopathy":ti,ab OR "traumatic brain lesion":ti,ab OR "brain system trauma":ti,ab OR "cerebral trauma":ti,ab OR "traumatic cerebral lesion":ti,ab	60852
Population: Pseudobulbar affect		
6.	'pseudobulbar palsy'/exp OR pseudobulbar:ti,ab OR 'pseudo-bulbar':ti,ab OR bulbar:ti,ab OR emotion:ti,ab OR emotions:ti,ab OR emotional:ti,ab OR emotionally:ti,ab OR crying:ti,ab OR cry:ti,ab OR laughter:ti,ab OR laugh:ti,ab OR laughing:ti,ab OR tearfulness:ti,ab OR weeping:ti,ab OR weep:ti,ab OR lability:ti,ab OR 'labile affect' OR 'pathological display of affect':ti,ab OR affective:ti,ab	77746
Intervention: Nuedexta		
7.	'dextromethorphan plus quinidine'/exp OR nuedexta:ti,ab OR neudexta:ti,ab OR neurodex:ti,ab OR zenvia:ti,ab OR (('quinidine'/exp OR quinidine:ti,ab) AND ('dextromethorphan'/exp OR dextromethorphan:ti,ab))	699
Combined sets		
8.	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	1497334
9.	7 AND 8	314
Final	9	314

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic



:ab = Abstract  
:au = Author  
:ti = Article Title  
:ti,ab = Title or abstract  
\* = Truncation  
' ' = Citation Marks; searches for an exact phrase



Centre for Reviews and Dissemination 171006		
Title: Nuedexta for the treatment of pseudobulbar affect (in ALS patients)		
	Search terms	Items found
Intervention: Nuedexta		
1.	Quinidine[mesh] OR Quinidine	30
2.	Dextromethorphan[mesh] OR Dextromethorphan	16
3.	Nuedexta OR neudexta OR neurodex OR zenvia	0
Combined sets		
4.	1 AND 2	3
Final	4	3

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

AB = Abstract

AU = Author

DE = Term from the thesaurus

MH = Term from the "Cinahl Headings" thesaurus

MM = Major Concept

TI = Title

TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields

ZC = Methodology Index

\* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

## Referenser

1. MNDA. Withdrawal of marketing authorisation for Nuedexta [hämtad 27 november 2017], <https://www.mndassociation.org/wp-content/uploads/nuedexta-q-and-a.pdf>.
2. FDA. Highlights of prescribing information [citerad 24 oktober 2017], [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021879s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021879s0001bl.pdf).
3. FASS.se. Nuedexta [citerad 24 oktober 2017], <http://www.fass.se/LIF/result?query=NUEDEXTA&userType=0>.
4. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollwe K, Leigh PN, et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: Clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group. Amyotrophic Lateral Sclerosis 2007;8:195-213.
5. Brooks BR. Involuntary emotional expression disorder: treating the untreated. CNS Spectr 2007;12:23-7.
6. Mitchell J, Borasio G, Author A, Motor Neurone Disease Care a, Research Centre RPHFPPRHTU, K, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 2007;369:2031-2041.



7. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew DA, Johnston W, et al. Aan practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review). *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2009;10:12-13.
8. Piro EP. Current concepts in the pharmacotherapy of pseudobulbar affect. *Drugs* 2011;71:1193-207.
9. Patatianian E, Casselman J. Dextromethorphan/quinidine for the treatment of pseudobulbar affect. *Consult Pharm* 2014;29:264-9.
10. Brooks BR, Thisted RA, Appel SH, Bradley WG, Olney RK, Berg JE, et al. Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/quinidine: a randomized trial. *Neurology* 2004;63:1364-70.
11. Piro EP, Brooks BR, Cummings J, Schiffer R, Thisted RA, Wynn D, et al. Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. *Ann Neurol* 2010;68:693-702.
12. Panitch HS, Thisted RA, Smith RA, Wynn DR, Wymer JP, Achiron A, et al. Randomized, controlled trial of dextromethorphan/quinidine for pseudobulbar affect in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2006;59:780-7.
13. Haiman G, Pratt H, Miller A. Effects of dextromethorphan/quinidine on auditory event-related potentials in multiple sclerosis patients with pseudobulbar affect. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:444-52.
14. EMA. EPAR Public assessment report [hämtad 27 november 2017], [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002560/WC500145052.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002560/WC500145052.pdf).
15. Doody RS, D'Amico S, Cutler AJ, Davis CS, Shin P, Ledon F, et al. An open-label study to assess safety, tolerability, and effectiveness of dextromethorphan/quinidine for pseudobulbar affect in dementia: PRISM II results. *CNS Spectr* 2016;21:450-459.
16. Hammond FM, Alexander DN, Cutler AJ, D'Amico S, Doody RS, Sauve W, et al. PRISM II: an open-label study to assess effectiveness of dextromethorphan/quinidine for pseudobulbar affect in patients with dementia, stroke or traumatic brain injury. *BMC Neurol* 2016;16:89.
17. Pattee GL, Wymer JP, Lomen-Hoerth C, Appel SH, Formella AE, Pope LE. An open-label multicenter study to assess the safety of dextromethorphan/quinidine in patients with pseudobulbar affect associated with a range of underlying neurological conditions. *Curr Med Res Opin* 2014;30:2255-65.