

Glutamin (Xyndari)

vid sicklecellanemi

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2018-12-03

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatoren (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

L-glutamin är en naturligt förekommande aminosyra som är prekursor till nukleinsyror och nukleotider [1-3] [1-3]. L-glutaminsyra bildas från L-glutamin i kroppen och är involverad i syntes av nikotinamidadeninukleotid (NAD⁺) [1]. Substansen används även som näringstillskott [4-6].

Verkningsmekanismen för glutamin vid sicklecellanemi är inte helt fastställd men L-glutamins delaktighet i NAD⁺-syntesen och påverkan på redoxpotentialen i sickleceller anses ha betydelse genom att minska den oxidativa skadan i röda blodkroppar [7, 8]. L-glutamin tros även ha andra gynnsamma effekter såsom att underlätta protein- och glutationsyntes. Det finns även data som indikerar att glutamin kan minska adhesion av sickleceller [9].

Glutamin är ett pulver som löses upp i varm eller kall vätska och administreras peroralt [10]. I de studier som ligger till grund för ansökan om marknadsföringstillstånd på indikationen sicklecellanemi administrerades L-glutamin två gånger dagligen i dosen 0,3 gram/kg och dygn (maximal dos 30 gram/dag) under 48 veckor [11].

Förväntat godkännande

Emmaus Medical Inc lämnade in ansökan om marknadsföringstillstånd för glutamin under namnet Endari till EMA i mars 2018 och förväntas därmed kunna bli godkänd runt årsskiftet 2018/2019 [12]. Behandlingen har inte fått PRIME-status men accelererad godkännandeprocess [13]. Endari med indikation sicklecellanemi godkändes av amerikanska Food and Drug Administration (FDA) i juli 2017 [14].

Kliniskt behov och patientpopulation

Sicklecellanemi är en autosomt recessiv genetisk sjukdom som beror på en mutation i betaglobingenen HBB [15, 16]. Polymeriserat hemoglobin bildas vilket leder till deformerade erythrocyter, sickleceller, med sämre flexibilitet, kortare livslängd och risk för ocklusion i kroppens små kärl [15]. Sicklecellanemi med kris används för att beteckna tillstånd med smärteepisoder till följd av att sickling (hopklumpning av de sickleformade blodkropparna) i blodkärlen leder till vaso-ocklusion och ischemi [16]. Allvarliga komplikationer som kan förekomma är försämrad organgenomblödning, infektioner, bensår, njurskador och stroke [16].

De vanligaste symtomen hos barn är smärtsamma episoder, daktylit och mjältsekvestering [17]. Hos vuxna utgör akuta koronarsyndrom den vanligaste dödsorsaken hos patienter med sicklecellanemi [15]. Medianöverlevnaden i USA år 2006 beräknades vara 39 år [15].

Prevalensen av sicklecellanemi i Sverige är okänd [15, 16]. På Internetmedicin uppskattas antalet till knappt 100 invånare [17], enligt Socialstyrelsens statistikdatabas hade 267 individer fått diagnosen D57 (Sicklecellsjukdomar, det vill säga en bredare grupp) i specialiserad öppenvård [18].

Förskrivarkategori

Troliga förskrivarkategorier är specialister i hematologi och pediatrik.

Rekommenderad behandling idag

Behandlingen vid sicklecellanemi består främst av att lindra och förebygga komplikationer [16]. De sjukdomsmodifierande behandlingar som finns tillgängliga är behandling med hydroxyurea, blodtransfusion, och allogen stamcellstransplantation [16]. Förstahandsval vid symptomatisk sjukdom hos vuxna är hydroxyurea, som dock saknar denna indikation i FASS [15, 16, 19]. Blodtransfusion för att korrigera anemi och minska andelen muterat hemoglobin är ett annat alternativ som inte sällan kompliceras av sekundär hemokromatos [15]. Allogen stamcellstransplantation är ett riskfyllt behandlingsalternativ som dock kan vara kurativ om den lyckas. Denna behandling förutsätter att lämplig donator finnes [16].

Klinisk effekt

Det finns en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblindad fas III-studie (GLUSCC09-01) (n=230) som visat positiv effekt av L-glutamin på antal sicklecellkriser [11]. Det finns även en fas II-studie (Studie 10478) (n=70 utvärderade) som ännu inte publicerats men där utvald data presenterats och där man inte fann signifikant effekt på det primära utfallsmåttet antal sicklecellkriser [2, 20].

I båda studierna inkluderades barn från fem års ålder och vuxna med sicklecellanemi eller sickle β^0 -thalassemia. Det primära effektmåttet i båda studierna var antalet sicklecellkriser/smärtekriser under den 48 veckor långa behandlingsfasen [2, 11, 20]. I den publicerade fas III-studien var medianvärdet för antal smärtekriser i placebogrupperna fyra och i L-glutamingruppen tre ($p<0,005$) [11]. För sekundära utfallsmått se tabell 1. I den publicerade fas III-studien var bortfallet betydande både i placebogrupperna och L-glutamingruppen (24,4 % respektive 36,2 %) och data avseende antal smärtekriser har därför imputerats. Detta gjordes endera med metoden ”last observation carried forward” (LOC) eller genom att medelvärdet respektive medianen för den behandlingsgrupp patienten tillhörde imputerades. Den metod som gav högst antal kriser användes [11].

Subgruppsanalys i fas III-studien visade effekt av L-glutamin jämfört med placebo oavsett användning av hydroxyurea (2/3 av populationen) eller ej (se tabell 2) [11]. Man fann positiv effekt oavsett kön [21]. Däremot kunde positivt resultat av L-glutamin enbart visas i den vuxna gruppen och inte hos individer under 18 år [21]. FDA har gjort en sammanställning baserad på studiedata från tillverkaren, poolade resultat från de två studierna, där man påtalar att effekten av doser på 10 och 20 mg dagligen gav sämre effekt och att det är de doser som användes till patienter som vägde 65 kg eller mindre (majoriteten av barn och ungdomar) [22].

Tillverkaren har offentliggjort data från den randomiserade fas II-studie (studie 10478) [2, 20]. Samma inklusionskriterier och primära utfallsmått användes som i den publicerade fas III-

studien. Definitionen och metoden för att klassificera en händelse som sicklecellkris skiljde sig något mellan studierna. I fas II-studien krävdes att en patient med sicklecellkris vistats minst fyra timmar på sjukvårdsinrättningen, en tidsgräns som saknades i fas III-studien [2, 11, 20]. Till skillnad från i fas III-studien då en oberoende central prövnings/bedömningskommitté avgjorde om rapporterad sicklecellkris uppfyllde kriterierna för ett utfall, bedömdes detta av prövningens ”study investigators” enligt en algoritm. Av de 81 inkluderade patienterna exkluderades elva personer från en prövningsenhet då man misstänkte felaktigheter, ”study misconduct”. Vidare kan noteras att andelen hydroxyureabehandlade patienter i fas II-studien skiljde sig åt mellan L-glutamingruppen (62 %) och placebogruppen (39 %). Resultaten var inte statistiskt signifikanta för vare sig primära eller sekundära effektmått [2, 20].

Kliniska observanda

Valda delar av säkerhetsdata på L-glutamin jämfört med placebo på indikationen sicklecellanemi har presenterats i en poolad analys av data från fas III-studien (GLUSCC09-01) och från denna samt fas II-studien (studie 10478), totalt 187 patienter behandlade med L-glutamin och 111 med placebo [2]. Den poolade analysen visade att de allvarliga biverkningarna som var vanligast förekommande i L-glutamingruppen var sicklecellkris (66,3 %), akut bröstsyndrom (7,0 %) och pneumoni (4,8 %). Dessa biverkningar var dock vanligare förekommande i placebogruppen [22]. Två patienter avled i vardera studien, samtliga i L-glutamingruppen [2, 3, 11]. De dödsorsaker som angivits är andningssvikt/hjärtstillestånd, sicklecellanemikris, svår anemi och hypoglykemi. Inga obduktioner genomfördes. Man bedömde att dödsfallen inte var relaterade till glutaminbehandlingen. Frånsett sicklecellanemikris var de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna förstoppning, illamående, huvudvärk och pyrexia och hosta [22]. Våra egna beräkningar visar inte på statistiskt signifikant skillnad mellan glutamin- och placebogruppen i de presenterade biverkningsfrekvenserna förutom vad gäller nästäppa som var vanligare i L-glutamingruppen. Ett urval av de biverkningar som i fas III-studien var mer frekventa i glutamingruppen presenteras i tabell 4.

Ett observandum för båda studierna är att bortfallet är betydande. En analys från FDA påtalar att omkring en tredjedel av bortfallet i L-glutamin gruppen sannolikt skedde inom tolv veckor från behandlingsstart [3]. Klassificeringen av orsaker till bortfall såsom tillbakadraget medgivande och övrigt ger begränsat med information för att bedöma bortfallet (tabell 1a).

En potentiell interaktion mellan glutamin och metotrexat (nefrotoxicitet case-report) kan möjligen föreligga med risk för nefrotoxicitet utifrån data från en fallrapport [23].

I en översiktsartikel om glutaminanvändning vid sicklecellanemi påtalas att L-glutamin i de doser som använts i studierna förfaller tolereras väl men att långtidsdata saknas vilket är ett bekymmer eftersom tillståndet är kroniskt [1]. Vidare påtalas det något förvånande faktum att L-glutaminbehandling inte tycks leda till ökat hemoglobin- eller retikulocytantal och inte heller andra tecken på minskad hemolys vilket gör att man kan fundera över den föreslagna verkningsmekanismen [1].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Det föreligger enligt clinicaltrials.gov 294 studier med glutamin varav 134 studier som avslutats [24]. Indikationer som studerats är bland annat perifer neuropati [25], IBS [26], Crohns sjukdom [27], kranskärlsjukdom [28] och sepsis [29]. Det föreligger mindre studier på patienter med cytostatika eller strålbehandlad cancer där glutamin har använts i motsvarande per orala doser (30 mg/d) som vid den aktuella indikationen [30-33].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Enligt clinicaltrials.gov finns 603 studier som rör sicklecellanemi varav 63 fas III-studier på indikationen sicklecellanemi [35]. Det finns bland annat avslutade fas III-studier på L-arginine [36], N-acetylcystein [37], poloxamer 188 [38] och apixaban [39]. Det pågår fas III-studier på substanserna rivipansel (GMI 1070) [40], magnesium [41] och ketamin [42].

Pris

L-glutamin finns redan godkänt i USA av FDA under namnet Endari för indikationen sicklecellanemi. Kostnaden för Endari oralt pulver ligger i USA på cirka 5 802 dollar för 300 gram [43].

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Sicklecellanemi är en ovanlig sjukdom vilket gör att påverkan på vården som helhet torde bli liten. Barn utgör en stor andel och L-glutamin har inte visats ha effekt hos barn och ungdomar. Då det finns oklarheter avseende effekt och långtidssäkerhet blir noggrann uppföljning av behandlade patienter viktigt om preparatet skulle godkännas. Rimligen bör njur- och leverfunktion monitoreras eftersom patienter med lever- eller njursvikt, vilket är en risk hos patienter med sicklecellanemi, har exkluderats i studierna och risker i denna population därmed är oklar.

Uppföljningsmöjligheter

Uppföljningsmöjligheter med sedvanlig läkemedelsstatistik kopplat till diagnoser i patientregistret och utfallsmått som akutbesök och sjukhusinläggningar är möjligt. Det saknas kvalitetsregister för sicklecellanemi och andra sicklecellsjukdomar.

Andra marknader

L-glutamin är sedan 2004 godkänd av FDA för behandling av korttarmsyndrom under namnet NutreStore [2, 3]. FDA har godkände Endari vid sicklecellanemi sommaren 2017.

Troliga framtida försäljningsargument

Tänkbara försäljningsargument är att läkemedlet ger färre kriser med ökad livskvalitet hos patienter med sicklecellanemi. Förmodligen kommer man lyfta fram att L-glutamin har en god säkerhetsprofil med få biverkningar. Företaget framhåller att det finns ett stort behov av nya läkemedel hos patienter med sicklecellanemi och i synnerhet bland pediatrika patienter [2]. Då glutamin förefaller ha en god säkerhetsprofil lyfter företaget fram att compliance förväntas bli god [2]. Möjligen kommer det framhållas att behandlingen är mindre resurskrävande för sjukvården på lång sikt.

Författare

Sebastian Ek

ST-läkare i klinisk farmakologi

Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Mia von Euler

Docent, specialist i klinisk farmakologi och neurologi

Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Expertrådet för neurologiska sjukdomar

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga

Tabell 1a Studieupplägg

| | | Studie GLUSCC09-01 [2, 3, 11, 21] | | | Studie 10478 [2, 3, 20] | | |
|-----------------------------------|---|--|---------------------|------------------|---|---------------------|------------------|
| Studietyp | | Fas 3, 2:1 randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblindad | | | Fas 2, 1:1 randomiserad, dubbelblindad | | |
| Antal patienter | | 230 | | | 81 (varav data från 11 exkluderats pga studiemisskötsel) | | |
| Inklusionskriterier | | <ul style="list-style-type: none"> - Patienter från 5 års ålder med sicklecellanemi eller sickel β^0-thalassem. - ≥ 2 dokumenterade smärtekriser* senaste året. - Vid hydroxyureabehandling krävdes att dosen varit stabil de senaste 3 månader och att behandlingen planerades att fortsätta - För kvinnor i fertil ålder krävdes att de samtyckte till preventivmedel | | | | | |
| Exklusionskriterier, i urval | | <ul style="list-style-type: none"> - Sjukhusvårdad för annat tillstånd än sicklecellanemi inom 2 mån från screening - pK-INR $> 2,0$ - S-albumin $< 3,0$ g/dl (< 4.35 $\mu\text{mol/L}$) - Fått blodprodukter inom 3 veckor från screening - Klinisk relevant njur- eller leversjukdom - Behandling med L-glutamin inom 30 dagar från screening | | | <ul style="list-style-type: none"> - Sjukhusvårdad för annat tillstånd än sicklecellanemi inom 2 mån från screening - pK-INR $> 2,0$ - S-albumin $< 3,0$ g/dl (< 4.35 $\mu\text{mol/L}$) - Fått blodprodukter inom 3 veckor från screening - Klinisk relevant njur- eller leversjukdom - Behandling med L-glutamin inom 30 dagar från screening - Diabetes mellitus med obehandlat faste socker > 115 mg/dL ($> 6,4$ mmol/L) - Faktorer som talar för dålig följsamhet | | |
| Jämförelsearmar inkl dos | | 48 veckors behandling med: L-glutamin (0,3 gram/kg x2) eller placebo (maltodextrin 0,3 gram/kg x 2) | | | | | |
| Uppföljningstid | | 53 veckor (utfall efter 48) | | | | | |
| Primär utfallsvariabel | | Antalet smärtekriser under 48 veckor (Inkl. ACS, priapism, mjältsekvestrering oavsett parenteral behandling med narkotika eller keterolac eller ej) | | | Antalet sicklecellkriser under 48 veckor. | | |
| Sekundär utfallsvariabel (urval) | | <ul style="list-style-type: none"> - Antal sjukhusinläggning respektive akutbesök pga sicklecellsmärta - Tid till första smärtekris | | | SCC kriser efter 24v, sjukvårdsvistelser och akutbesök pga SCC smärta, hematologiska parametrar, tillväxtkurva | | |
| Bortfall (Ej slutfört behandling) | | 36,2 % i L-glutamingruppen och 24,4% i placebogruppen | | | 51,4% i L-glutamingruppen och 63,6% i placebogruppen | | |
| Bortfall | Fördelning över anledning till bortfall | Totalt | L-glutamin 36,2% | Placebo 24,4% | Totalt | L-glutamin 51,4% | Placebo 63,6% |
| | | Tillbakadraget medgivande | 15,1% | 11,5% | Tillbakadraget medgivande | 8,1% | 15,2% |
| | | Ej följsam | 5,3% | 1,3% | Ej följsam | 24,3% | 27,3% |
| | | Ej uppföljd | 3,3% | 3,8% | Ej uppföljd | 5,4% | 3% |
| | | Biverkan | 3,3% | 0 | Biverkan | 0 | 3% |
| | | Död | 1,3% | 0 | Död | 2,7% | 0 |
| | | Övrigt | 7,2% | 7,7% | Övrigt | 10,8% | 12,1% |
| Påbörjad anti-sickling behandling | 0,7% | 0 | Otillräcklig effekt | 0% | 3% | | |

Tabell 1b Resultat

| Resultat | | Studie GLUSCC09-01 [11] | | | Studie 10478 [2, 3] | |
|--------------------------------|---|-------------------------|----------------|---------|---------------------|----------------|
| Jämförelsearmar | | L-glutamin (N=152) | Placebo (N=78) | P-värde | L-glutamin (N=37) | Placebo (N=33) |
| Primärt utfallsmått | SCC Medelvärde | 3,2±2,24 | 3,9±2,54 | p=0,005 | 4,5 | 10,8 |
| | SCC Median | 3 (0–15) | 4 (0–15) | p=0,005 | 4 | 5 |
| Sekundära utfallsmått, i urval | Sjukhusinläggning pga sickelcellsmärta median (spridning) | 2 (0–14) | 3 (0–13) | p=0,005 | 1 | 2 |
| | Akutmottagningsbesök pga sickelcellsmärta, median (spridning) | 1 (0–12) | 1 (0–15) | p=0,09 | 2 | 2 |
| | Tid till första Sickelcellkris, mediantid i dagar (95%KI) | 84 (62–109) | 54 (31–37) | p=0,02 | 64 | 44 |
| | Kumulativ tid på sjukhus, dagar median) | 6,5 (0–94) | 11 (0–187) | p=0,02 | - | - |

*Definition smärtekris: smärta som ledde till behandling med parenteralt administrerad narkotika eller ketorolac på akutmottagning, öppenvårdsklinik eller under sjukhusvård

Tabell 2 - Baslinjedata

| Baslinjedata (urval) | | Studie GLUSCC09-01 [2, 3, 11] | | Studie 10478 [2, 3, 20] | |
|-----------------------|------------------------------|-------------------------------|---------|-------------------------|---------|
| Jämförelsearmar | | L-glutamin | Placebo | L-glutamin | Placebo |
| Andel med hydroxyurea | | 66,4% | 66,7 % | 62,2% | 39,4% |
| Diagnos | Sicklecellanemi | 89,5% | 91% | 89,2% | 84,8% |
| | Sickel β^+ -thalassemi | 1,3% | 0 | | |
| | sickel β^0 -thalassemi | 9,2% | 9% | | |
| Andel ≤ 18 år | | 49,3% | 55,1% | 13,5% | 15,2% |
| Andel > 18 år | | 50,7% | 44,9% | 86,5% | 84,8% |
| Andel män | | 48% | 42,3% | 32,4% | 60,6% |

Tabell 3 – Säkerhet

| | Studie GLUSCC09-01 [11] | |
|-------------------|-------------------------|--------------|
| | L-glutamin n=151 | Placebo n=78 |
| Trötthet | 6% | 1,3% |
| Urinvägsinfektion | 6,6% | 3,8% |
| Yrsel | 5,3% | 5,1% |

Endast biverkningar som förekommit hos $\geq 5\%$ av L-glutaminbehandlade patienter och som var signifikant högre än i placebogruppen är inkluderade (baserat på egna beräkningar av konfidensintervallen). Övriga biverkningar som rapporterades av $\geq 5\%$ av L-glutaminbehandlade patienter var: hjärtklappning, förstoppning, illamående, kräkning, övre buksmärta, diarré, icke-kardiell bröstsmärta, smärta i extremitet, ryggsmärta, huvudvärk och ryggsmärta,

Referenser

1. Quinn, C.T., L-glutamine for sickle cell anemia: more questions than answers. *Blood*. 2018 Jun 12. pii: blood-2018-03-834440.
2. Emmaus Medical Inc. Oral l-glutamine powder for the treatment of sickle cell disease, NDA 208587, Sponsor Briefing Document Oncologic Drugs Advisory Committee, 24 MAY 2017. Tillgängligt från: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM559736.pdf> Citerad 2018-06-13.
3. Endari. Center For Drug Evaluation And Research. Application Number: 208587Orig1s000. Clinical Review(S), F.a.D.a. (FDA), Editor.: fda.gov.
4. Moe-Byrne, T., J.V. Brown, and W. McGuire, Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 4: p. Cd001457.
5. van Zanten, A.R., et al., Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 2015. 19: p. 294.
6. Goron, A. and C. Moinard, Amino acids and sport: a true love story? *Amino Acids*, 2018. 50(8): p. 969-980.
7. Ortiz de Montellano, P.R., A New Step in the Treatment of Sickle Cell Disease Published as part of the Biochemistry series "Biochemistry to Bedside". *Biochemistry*, 2018. 57(5): p. 470-471.
8. Niihara, Y., et al., Increased red cell glutamine availability in sickle cell anemia: demonstration of increased active transport, affinity, and increased glutamate level in intact red cells. *J Lab Clin Med*, 1997. 130(1): p. 83-90.
9. Niihara, Y., et al., L-glutamine therapy reduces endothelial adhesion of sickle red blood cells to human umbilical vein endothelial cells. *BMC Blood Disord*, 2005. 5: p. 4.
10. Drugs.com .Tillgänglig från: <https://www.drugs.com/mtm/nutrestore.html> Citerad 2018-06-14.
11. Niihara, Y., et al., A Phase 3 Trial of l-Glutamine in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*, 2018. 379(3): p. 226-235.
12. Emmaus Medical Inc. Emmaus Life Sciences Receives Validation From European Medicines Agency on Marketing Authorization Application for Sickle Cell Disease Treatment Xyndari (oral glutamine). Tillgänglig från: <http://www.emmausmedical.com/Article.aspx?seo=150&l=EN&g=30>, Citerad: 2018-07-17.
13. European Medicines Agency. PRIME: priority medicines. Tillgänglig från: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp&mid=WC0b01ac05809f8439, Citerad 2018-07-14.
14. FDA. FDA approved L-glutamine powder for the treatment of sickle cell disease. Hämtad från: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm566097.htm> Citerad 2018-06-14.

15. Kjellander C et al. Sicklecellanemi ger skiftande symtombild och hög morbiditet. Allvarlig prognos vid världens vanligaste genetiska sjukdom. Läkartidningen. 2015;112:DCPM Hämtad från: <http://www.lakartidningen.se/Klinik-och-vetenskap/Klinisk-oversikt/2015/03/Sicklecellanemi-ger-skiftande-symtombild-och-hog-morbiditet/#comments> . Citerad 2018-06-14.
16. Socialstyrelsen. Sicklecellanemi. Hämtad från <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/sicklecellsanemi>. Citerad 2018-06-13.
17. Kjellander C. Sicklecellsanemi och andra sicklecellssjukdomar. Hämtad från: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=4263> Citerad 2018-06-13.
18. Socialstyrelsens statistiska databas. Tillgänglig från: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/diagnoserispecialiseradoppnva rd>. Citerad 2018-07-17.
19. FASS. Hydroxyurea medac, Summary of Products Characteristics. Hämtad från: <http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19981009000032&docType=6&scrollPosition=383#indication>. Citerad 2018-06-13.
20. Clinical trials.gov [NCT00125788] Hämtad från: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00125788?term=study+10478&rank=1> citerad 2018-06-13.
21. Niihara Y et al. Supplementary Appendix: A Phase 3 Trial of l-Glutamine in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2018 Jul 19;379(3):226-235. Tillgänglig från: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1715971/suppl_file/nejmoa1715971_appendix.pdf Citerad 2018-07-23.
22. FDA -Center For Drug Evaluation And Research. Application Number 208587Orig1s000. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review Hämtad från: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/208587Orig1s000ClinPharmR.pdf Citerad 2018-06-13.
23. Cozar Olmo, J.A., et al., [Carboxypeptidase-G2 administration after high-dose methotrexate. Treatment and drug interactions] (Abstract). An Pediatr (Barc), 2009. 71(3): p. 230-4.
24. Clinicaltrials.gov Glutamine Hämtad från: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=glutamine&cntry=&state=&city=&dist=Citerad> 2018-07-27.
25. Clinicaltrials.gov [NCT00195013] Hämtad från: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00195013?term=glutamine&recrs=e&rank=33> Citerad 2018-07-27.
26. Clinicaltrials.gov [NCT03011593] Hämtad från: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03011593?term=glutamine&recrs=e&rank=97> Citerad 2018-07-27.
27. Clinicaltrials.gov [NCT00838149] Hämtad från: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00838149?term=glutamine&recrs=e&rank=8> Citerad 2018-07-27.

28. Clinicaltrials.gov [NCT01478126] Hämtad från:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01478126?term=glutamine&recrs=e&rank=15> Citerad 2018-07-27.
29. Clinicaltrials.gov [NCT03048994] Hämtad från:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03048994?term=glutamine&recrs=e&rank=3> Citerad 2018-07-27.
30. Rotovnik Kozjek, N., et al., Oral glutamine supplementation during preoperative radiochemotherapy in patients with rectal cancer: a randomised double blinded, placebo controlled pilot study. Clin Nutr, 2011. 30(5): p. 567-70.
31. Strasser, F., et al., Prevention of docetaxel- or paclitaxel-associated taste alterations in cancer patients with oral glutamine: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Oncologist, 2008. 13(3): p. 337-46.
32. Cerchiatti, L.C., et al., Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 65(5): p. 1330-7.
33. Aquino, V.M., et al., A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium study. Bone Marrow Transplant, 2005. 36(7): p. 611-6.
34. Drugs. com Glutamine Hämtad från:
<https://www.drugs.com/search.php?searchterm=glutamine> Citerad: 2018-07-27.
35. Clinicaltrials.gov Sicklecellanemi Hämtad från:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=sickle+cell+anemia> Citerad 2018-07-27.
36. Clinicaltrials.gov [NCT01142219] Hämtad från:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01142219?term=NCT01142219&rank=1> Citerad 2018-07-27.
37. Clinicaltrials.gov [NCT01849016] Hämtad från:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01849016?term=NCT01849016&rank=1> Citerad 2018-07-27.
38. Clinicaltrials.gov [NCT01737814] Hämtad från:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01737814?term=NCT01737814&rank=1> Citerad 2018-07-27.
39. Clinicaltrials.gov [NCT02179177] Hämtad från:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02179177?term=NCT02179177&rank=1> Citerad 2018-07-27.
40. Clinicaltrials.gov [NCT02433158] Hämtad från:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02433158?term=NCT02433158&rank=1> Citerad 2018-07-27.
41. Clinicaltrials.gov [NCT01197417] Hämtad från:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01197417?term=NCT01197417&rank=1> Citerad 2018-07-27.

42. Clinicaltrials.gov [NCT02801292] Hämtad från:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02801292?term=NCT02801292&rank=1>
Citerad 2018-07-27.
43. Drugs.com Endari Hämtad från: <https://www.drugs.com/price-guide/endari> Citerad:
2018-07-26.