

Läkemedelsbehandling av narkolepsi – ett kunskapsdokument

Den 12–13 februari 2013 anordnade Läkemedelsverket ett expertmöte som syftade till att arbeta fram ett kunskapsdokument för behandling av narkolepsi. Expertis från Sverige, Danmark och Finland, inom olika områden, som epidemiologi och immunologi samt barn- och vuxenneurologi, deltog vid mötet. Trots att ett befarat svagt evidensläge bekräftades i samband med expertmötet har det bedömts angeläget att förmedla den kunskap som finns baserad på klinisk erfarenhet och publicerade studier.

Huvudbudskap

- Då patienter med narkolepsi ofta har en komplex problematik är det angeläget med ett multiprofessionellt omhändertagande.
- Modafinil och metylfenidat är förstahandsval för behandling av hypersomni hos vuxna (Rekommendationsgrad A).
- Natriumoxybat är förstahandsval vid behandling av kataplexi och dyssomni hos vuxna (Rekommendationsgrad A).
- Det finns klinisk konsensus kring att SSRI/SNRI har effekt mot kataplexi men inga randomiserade dubbelblinda studier har genomförts (Rekommendationsgrad D).
- Inga läkemedel är godkända för behandling av narkolepsirelaterade symtom hos barn. Det finns dock betydande erfarenhet av att behandla dagsömnighet/hypersomni med metylfenidat och modafinil (Rekommendationsgrad D). För behandling av kataplexi och sömnstörningar finns erfarenhet av SSRI/SNRI samt natriumoxybat (Rekommendationsgrad D).
- Uppföljning av behandlingen i Svenska Narkolepsiregistret är angelägen, särskilt då dokumentationen av effekt och säkerhet vid läkemedelsbehandling är begränsad.

Epidemiologi

Trötthet är vanlig i befolkningen. Det är viktigt att särskilja trötthet från den kroniska *sömnighet* som karakteriserar narkolepsi. Korrekt diagnos är avgörande för att kunna värdera epidemiologiska data. Den långa fördröjning som finns från första symtom till diagnos vid narkolepsi försvårar beräkningen av antal patienter med sjukdomen. Narkolepsi diagnostiseras enligt specifika kriterier (Faktaruta 1) och utgör endast en mycket liten andel av de individer som söker sjukvård på grund av trötthet. I Sverige beräknas cirka 4 000 personer ha narkolepsi. En aktuell studie i sju europeiska länder beskriver den övergripande diagnostiska incidensen som cirka ett fall per 100 000 personår. En topp i incidenskurvan finns vid 15–30 år. Könsfördelningen är relativt jämn, möjligen med en överrepresentation av kvinnor. En ökad risk att insjukna hos barn och ungdomar och unga vuxna har konstaterats efter Pandemrix-vaccinationen, som genomfördes i samband med den pandemiska influensan A(H1N1) 2009–2010. För att kunna avgöra hur den ökade uppmärksamheten och intensifierade diagnostiken har påverkat antalet som får diagnosen narkolepsi behövs flera års uppföljning.

Narkolepsi medför, förutom lidande och funktionsnedsättning, direkta och indirekta kostnader för individ och samhälle som motsvarar de för andra kroniska, neurologiska sjukdomar som drabbar yngre personer, exempelvis epilepsi.

Patogenes

Hypokretin/orexin-producerande neuron i hypothalamus projicerar till stora områden i hjärnan där denna neuropeptid

frisätts och bland annat reglerar sömn–vakenhet. Vid narkolepsi med kataplexi är dessa neuron skadade vilket leder till en brist på hypokretin/orexin. De exakta skademekanismerna är inte kända. Den mycket starka associationen till immunförsvarsgener, framför allt en specifik HLA-allel, talar för en autoimmun process. Liksom vid andra organspecifika inflammatoriska sjukdomar har omgivningsfaktorer betydelse för att utlösa sjukdomen hos genetiskt predisponerade personer.

Klinisk bild

Narkolepsi är en kronisk neurologisk sjukdom med symtom som betingas av en störning i regleringen av sömn och vakenhet. Detta medför en oförmåga att upprätthålla såväl stabil vakenhet som nattsömn. Symtomen är dagsömnighet, kataplexi, sömnparalys och hallucinationer relaterade till insomnande och uppvaknande. Utöver dessa symtom har patienter med narkolepsi en uppsplittrad nattsömn med många uppvaknanden och brist på djupsömn. Hos barn och unga ses ofta en viktökning i anslutning till insjuknandet. Psykiska besvär och beteendeproblem är också vanligt hos barn. Relativt få patienter uppvisar alla symtomen. Insjuknande före puberteten leder ofta till en allvarligare sjukdom. Narkolepsi kan medföra svåra funktionshinder i vardagslivet.

Den kliniska bilden kan vara mycket skiftande mellan olika patienter och dessutom variera över tiden. En ökad dagsömnighet är ofta det första symtomet. Dagsömnigheten kommer framför allt i enformiga situationer och kan yttra sig som sömnnattacker.

Faktaruta 1. ICSD-2-kriterier.

(American Academy of Sleep medicine. The international classification of sleep disorders. 2nd edition Westchester, Ill; American Academy of sleep Medicine; 2005).

ICSD-2 Criteria for Narcolepsy with Cataplexy (G47.41)

- A.** The patient has a complaint of excessive daytime sleepiness occurring almost daily for at least 3 months.
B. A definite history of cataplexy, defined as sudden and transient episodes of loss of muscle tone triggered by emotions is present.

Note: To be labeled as cataplexy, these episodes must be triggered by strong emotions – most reliably laughing or joking – and must be generally bilateral and brief (less than two minutes). Consciousness is preserved, at least at the beginning of the episode. Observed cataplexy with transient reversible loss of deep tendon reflexes is a very strong, but rare, diagnostic finding.

- C.** The diagnosis of narcolepsy with cataplexy should, whenever possible, be confirmed by:
 Nocturnal polysomnography followed by a Multiple Sleep Latency Test (MSLT). The mean sleep latency is less than or equal to 8 minutes and 2 or more SOREMPs are observed following sufficient nocturnal sleep (minimum 6 hours) during the night prior to the test. Alternatively, hypocretin-1 levels in the CSF are less than or equal to 110 pg/mL or one-third of the mean normal control values.

Note: The presence of two or more SOREMPs during the MSLT is a very specific finding, whereas a mean sleep latency of less than 8 minutes can be found in up to 30 % of the normal population. Low CSF hypocretin-1 levels (≤ 110 pg/mL or 1/3 of the mean normal control values) are found in more than 90 % of patients with narcolepsy with cataplexy and almost never in controls or in other patients with other pathologies.

- D.** The hypersomnia is not better explained by another sleep disorder, medical or neurological disorder, mental disorder, medication use, or substance use disorder.

ICSD-2 Criteria for Narcolepsy without Cataplexy (G47.42)

- A.** The patient has a complaint of excessive daytime sleepiness occurring almost daily for at least 3 months.
B. Typical cataplexy is not present, although doubtful or atypical cataplexy like episodes may be reported.
C. The diagnosis of narcolepsy without cataplexy must be confirmed by nocturnal polysomnography followed by an MSLT. In narcolepsy without cataplexy, the mean sleep latency on MSLT is less than or equal to 8 minutes and 2 or more SOREMPs are observed following sufficient nocturnal sleep (≥ 6 hours) during the night prior to the test.

Note: The presence of two or more SOREMPs during the MSLT is a specific finding, whereas a mean sleep latency of less than 8 minutes can be found in up to 30 % of the normal population.

- D.** The hypersomnia is not better explained by another sleep disorder, medical or neurological disorder, mental disorder, medication use, or substance use disorder.

Kataplexi innebär som regel korta attacker med förlust av muskeltonus, oftast men inte alltid utlösta av starka emotioner, framför allt glädje. Kataplexiattacker kan vara svåra att upptäcka. De kan vara begränsade till ansiktsmuskulaturen med ptos eller dysartri. Tungprotrusion ses oftare hos barn. Kataplexiattacker kan också vara mera uttalade med knäsvaghet eller regelrätta fall.

Sömnparalys, som är mindre vanligt, är en oförmåga att röra sig i flera minuter i samband med insomnande eller uppvaknande och kan brytas med hjälp av sensoriska stimuli. Hallucinationer vid insomnandet och uppvaknandet har ofta en obehaglig karaktär.

Vid narkolepsi med kataplexi är också nattsömnen ofta fragmenterad och störd. Bland de komorbida sömnstörningar som rapporterats finns obstruktiv sömnapné, periodiska benrörelser och REM Sleep Behavior Disorder (RBD). Ett framträdande drag vid RBD är att normal muskeltoni under REM-sömn uteblir, med risk för utagerande av drömmar.

Diagnostik

Diagnosen är i första hand klinisk där den riktade anamnesen är grunden (Faktaruta 1, International classification of sleep disorders, 2nd edition [ICSD-2]). Frågor avseende huvudsymtomen måste ställas. Andra tillstånd som ger försämrade

nattsömn och därmed dagsömnighet måste utredas, exempelvis sömnapné syndrom, dygnsrytmrubbningar, depression och missbruk. Symtom som vid narkolepsi kan också förekomma sekundärt till andra neurologiska sjukdomar. En somatisk undersökning inklusive neurologiskt status är väsentlig.

Till stöd för diagnosen används laboratoriediagnostik, i första hand multipelt sömnlattentest (MSLT) och polysomnografi, analys av hypokretin/orexin i likvor och HLA-typning.

Låga nivåer av hypokretin/orexin i likvor ger tydligt stöd för diagnosen narkolepsi.

MSLT innebär en registrering av EEG, EMG samt ögonrörelser vid fem tillfällen under en dag. Syftet är att bedöma förekomst av kort medelinsomningstid samt REM-sömn i samband med insomnandet. Observera att diagnoskriterierna för barn och vuxna skiljer sig åt. Enligt internationella rekommendationer ska MSLT föregås av en aktigrafi under en vecka samt en polysomnografi natten före undersökningen. Ett normalt MSLT utesluter inte diagnosen narkolepsi.

HLA-typning ger ytterligare vägledning. HLA DQB1*06:02 finns hos nästan 100 % av personerna med narkolepsi med kataplexi. Diagnosen narkolepsi är därför osannolik om denna vävnadstyp saknas. Förekomsten av denna HLA-typ i Skandinavien är 25–30 %.

Behandling av narkolepsi hos vuxna

Rådgivning och stöd från ett behandlingsteam med erfarenhet av den mångfasetterade problematiken är viktigt.

Personer med narkolepsi har ofta stor nytta av att planera in korta 'tupplurar' under dagen och det är angeläget att även omgivningen förstår vikten av detta. Sömnhygien i form av regelbundna sömnvanor och att undvika sömn-deprivation är också angeläget. Vidare bör patienterna ges råd om att undvika måltider med stora mängder snabba kolhydrater.

Annan samtidig sjuklighet är vanligt förekommande vilket kan kräva annan behandling.

Behandling av hypersomni

Graden av hypersomni varierar mycket mellan olika individer. Förutom läkemedlens effekt och biverkningar och sjukdomens svårighetsgrad bör faktorer som individuella "sömnsvackor" under dagen, personliga preferenser och livsstil vägas in vid val av läkemedel och dosering.

Risken för utveckling av tolerans och beroende anses begränsad hos patienter med narkolepsi. För alla läkemedel mot hypersomni gäller att EKG, blodtryck och puls ska följas före och under behandlingen. Behandling under graviditet rekommenderas inte.

Modafinil

Modafinil är godkänt för behandling av narkolepsi hos vuxna. Läkemedlet har visats förbättra dagvakenheten både i subjektiva skattningsskalor och med objektiva mått. Rekommenderat dosspann är 100–400 mg, till exempel 100–300 mg på morgonen följt av 100 mg på dagen vid behov. Modafinil bör inte tas efter kl 14 för att undvika störd nattsömn.

Den vanligaste biverkningen är huvudvärk som uppträder hos cirka 20 % av patienterna. Andra vanliga biverkningar är minskad aptit, illamående, nervositet, ångest, depression och irritabilitet, särskilt de första behandlingsveckorna.

Ett observandum är att modafinil är mycket interaktivt och inducerar cytokrom P450-enzym. Till exempel kan skyddseffekten av hormonella antikonceptionsmedel minska på grund av att modafinil inducerar CYP 3A4/5, varför preventivmedelsrådgivning är särskilt viktig. Modafinil kan också hämma CYP2C19 vilket kan påverka clearance av en rad andra läkemedel.

Metylfenidat och amfetamin

Varken metylfenidat eller amfetamin har godkänd indikation för narkolepsi men har använts i många år. Det finns en del studier av effekten vid narkolepsi och en stor samlad klinisk erfarenhet. Metylfenidat har vidare genomgått kontrollerade studier avseende ADHD. Metylfenidat finns både som kort- och långverkande beredningar och dessa kan vid behov kombineras, ofta så att patienten som morgondos använder långverkande och vid behov under dagen tar kompletterande kortverkande doser. Dosspannet anges ofta till 10–60 mg dagligen, men hos en del patienter kan högre doser behövas. Försiktighet bör iaktas med doser sent på

dagen med tanke på nattsönnen. Metylfenidat kan också kombineras med modafinil.

Amfetamin kan förskrivas på licens som kortverkande tabletter å 5 mg. Dosspannet anges ofta till 5–60 mg dagligen, men liksom för metylfenidat kan högre doser ibland behövas. För båda läkemedlen gäller att biverkningarna kan vara dosbegränsande.

Biverkningarna av metylfenidat och amfetamin domineras av sympatikomimetiska effekter som irritabilitet, huvudvärk, nervositet, palpitationer, och insomni, tremor, matleda och viktnedgång, orofaciala dyskinesier och illamående. Även psykotiska symtom har rapporterats. Blodtrycksökning som korrelerar med läkemedelskoncentrationen i blodet har visats. Metylfenidat är kontraindicerat hos patienter med okontrollerad hjärtsjukdom och kraftigt förhöjt blodtryck.

Behandling av kataplexi

Natriumoxybat

I ett flertal randomiserade kontrollerade studier har effekten av natriumoxybat vid narkolepsi studerats och i en välgjord metaanalys visades natriumoxybat reducera antalet kataplexiattacker (Rekommendationsgrad A). Natriumoxybat är godkänt för behandling av vuxna med narkolepsi med kataplexi men omfattas inte av läkemedelsförmånen. Finansiering bestäms lokalt på landstingsnivå.

Behandlingen inleds vanligen med 4,5 g fördelat på två doser, den första (2,25 g) vid sänggåendet och den andra (2,25 g) 2,5–4 timmar senare. Dosökning sker långsamt och beror av effekt och tolerans. Dosökningar företas ofta i doser om maximalt 0,75 g per dostillfälle och varje dos bör utprövas i minst två veckor, ibland längre. Den maximala dosen är 9 g, fördelat på två doser. Ibland räcker den initiala dygnsdosen om 4,5 g.

De vanligaste biverkningarna är illamående, aptitminskning, huvudvärk, yrsel och morgontrötthet. Depression, nykturi och somnambulism kan förekomma. Natriumoxybat kan också förvärra symtomen vid restless legs syndrom. Andra ovanligare biverkningar inkluderar, psykotiska föreställningar och andra psykiatriska symtom. Risken för andningsdepression vid behandling med natriumoxybat ska beaktas och läkemedlet ska inte kombineras med alkohol.

Antidepressiva

Klomipramin är fortfarande det enda antidepressivum i Sverige som har narkolepsiassocierade symtom (särskilt kataplexi) som indikation (Rekommendationsgrad B). Dosspannet är 25–100 mg. På grund av biverkningar har klomipramin dock i allt större utsträckning ersatts av senare generationers antidepressiva. I en systematisk genomgång av behandlingsstudier med antidepressiva vid narkolepsi konkluderades att trots klinisk konsensus kring effekten finns inte någon god evidens för antidepressivas effekt mot kataplexi och det behövs randomiserade dubbelblinda studier för att klargöra detta. Det finns studier för några preparat, till exempel venlafaxin med dosspannet 37,5–150 mg och fluoxetin med dosspannet 20–80 mg. Även andra SSRI och SNRI används men det finns inte kliniskt vetenskapligt

underlag för att föreslå något specifikt preparat framför ett annat. Ett observandum är att vid snabbt utsättande av antidepressiva kan kataplexin försämrans (så kallad rebound-effekt).

Behandling av nattlig dyssomni

Natriumoxybat

Natriumoxybat ges 4,5–9 g per natt fördelat på två doser.

I ovan nämnda metaanalys visades natriumoxybat reducera antalet subjektiva nattliga uppvaknanden, imperativa dagsömnst attacker, subjektiv dagsömnighet och sömnstadiesshifft. Natriumoxybat ökade vidare andelen djupsömn.

Studier saknas avseende andra sömninducerande läkemedel, även om såväl låga doser hypnotika och mirtazapin samt melatonin används kliniskt.

Behandling av hypnagog/hypnopomp paralys och hallucinos

Dokumentationen för behandling av dessa symtom är ännu mer sparsam än för kataplexi, men klinisk erfarenhet finns som talar för att antidepressiva kan ha god effekt.

Behandling av narkolepsi hos barn och ungdomar

Det finns få vetenskapliga behandlingsstudier av narkolepsi hos barn och ungdomar men det finns en växande klinisk erfarenhet. Ett stort problem är att det för närvarande inte finns något läkemedel med den godkända indikationen narkolepsi för barn och ungdomar. Det är därför viktigt att uppföljning och behandling sker hos barnläkare eller barnneurolog, med specialkunskap om narkolepsi, tillsammans med sjuksköterska och kurator. Dessutom är tillgång till sjukgymnast, arbetsterapeut och dietist samt expertis inom endokrinologi och psykiatri viktigt.

Ett rådgivande behandlingsteam med erfarenhet av den mångfasetterade problematiken vid narkolepsi bör finnas i varje region.

Barn med narkolepsi bör, liksom vuxna, iaktta regelbundna sömnvanor och undvika sömndeprivation. Korta sovstunder dagtid kan ofta vara till stor nytta. Måltider med mycket snabba kolhydrater bör undvikas. Det är likaså viktigt att även hos barn med narkolepsi beakta komorbiditet vilket är vanligt förekommande och kan kräva annan behandling.

Läkemedelsbehandling av dagsömnighet/hypersomni

Liksom hos vuxna ska sjukhistorien penetreras avseende hereditet och hjärtsjuklighet samt högt blodtryck innan behandling med läkemedel inleds. EKG, blodtryck samt hjärtfrekvens ska kontrolleras.

Vid klassisk narkolepsi med kataplexiattacker hos barn och ungdomar är det första behandlingssteget vanligen att påverka dagsömnighet med centralstimulerande läkemedel. För de yngre barnen finns mest erfarenhet av behandling med metylfenidat som finns tillgängligt dels som tabletter med omedelbart upptag, dels som depotberedningar. De

olika depotberedningarna skiljer sig åt i fördelningen mellan omedelbart upptagen och fördröjt upptagen dos. Vanlig dosering är 10–60 mg fördelat på två eller flera doseringstillfällen under dagen. Puls- och blodtrycksförhöjning är vanligt förekommande liksom nedsatt aptit. (För ytterligare information om farmakokinetik och biverkningar hänvisas till produktresumé/Fass för respektive produkt.)

Modafinil är inte godkänt för användning till barn och ungdomar men det finns en betydande klinisk erfarenhet av preparatet. För de äldre tonåringarna kan modafinil vara ett alternativ i doser 100–400 mg dagligen. Den vakenhetsförhöjande effekten av modafinil sätter in långsammare än metylfenidat och det kan därför vara svårt att gå från metylfenidat till modafinil. Modafinil är en enzyminducerare vilket kan minska effekten av andra läkemedel inklusive skyddseffekten för hormonella antikonceptionsmedel. Medlet kan för övrigt ge samma biverkningar som metylfenidat. Även allvarliga hudbiverkningar har rapporterats.

Läkemedelsbehandling av kataplexi

Erfarenhet finns av att kataplexi ofta lindras av behandling med vakenhetsstabiliserande behandling. De läkemedel i Sverige som har indikationen kataplexi vid narkolepsi är klomipramin och natriumoxybat, vilka dock inte är godkända för barn och ungdomar. Istället för klomipramin används ofta SSRI- eller SNRI-preparat. Behandlingen trappas upp långsamt med hänsyn till behandlingssvar och biverkningar. Beträffande natriumoxybat – se nedan under Sömnstörningar.

Läkemedelsbehandling av sömnstörningar

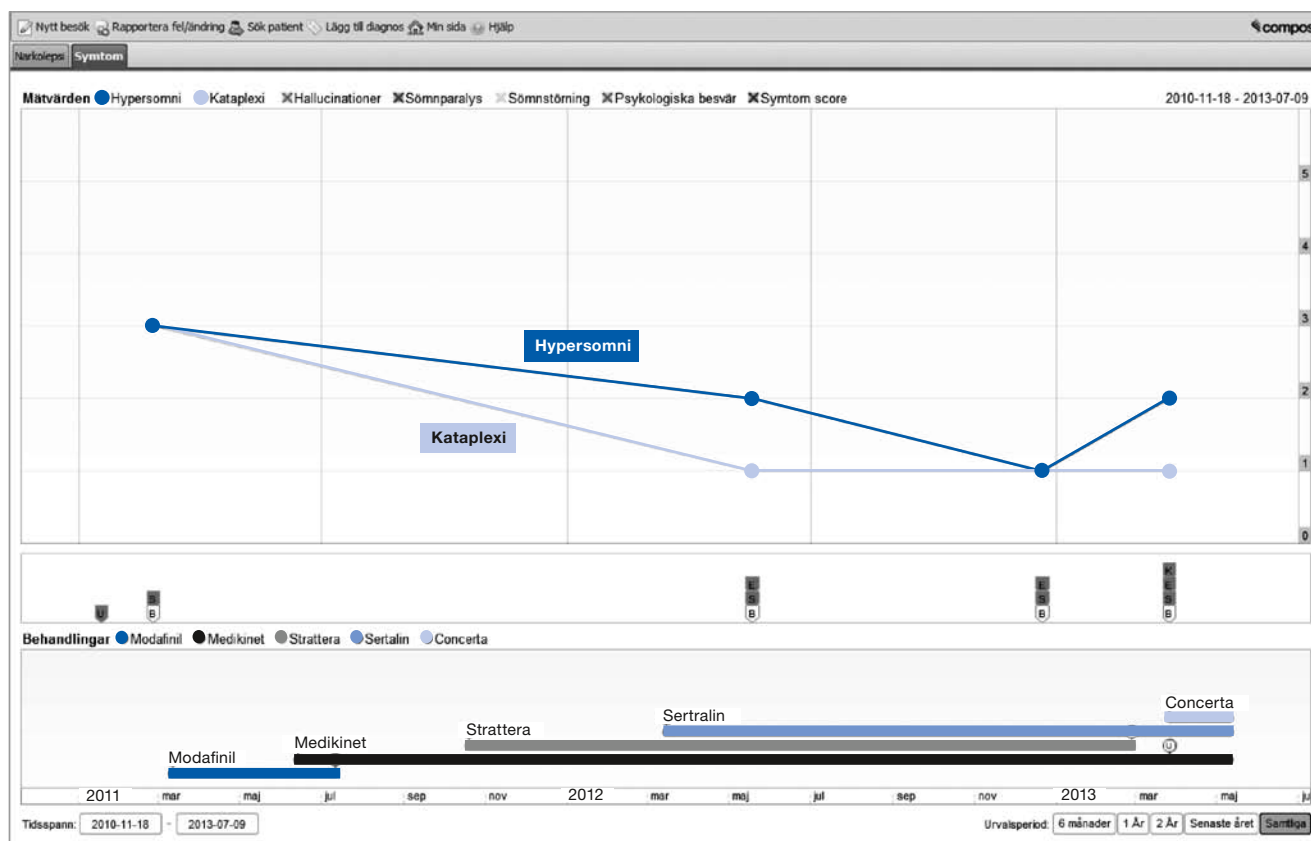
Allvarliga sömnstörningar, inklusive ovanliga former av parasomnier, är centrala symtom vid narkolepsi. Observera att det finns en ökad risk för sömnnapnéer vid viktuppgång.

Klinisk erfarenhet talar för att melatonin kan vara värt att pröva. En viss erfarenhet finns också av natriumoxybat. Behandlingen inleds vanligen med 1,5–3 g fördelat på två doser, den första vid sänggåendet och den andra 2,5–4 timmar senare. Dosökning bör ske långsamt och styras av effekt och tolerans. Dosökningar företas ofta i doser om maximalt 0,5–0,75 g per dostillfälle och utprövas i minst två veckor, ibland längre.

De vanligaste biverkningarna är illamående, aptitminskning, huvudvärk, yrsel, muntorrhet och morgontrötthet. Nykturi och somnambulism kan förekomma. Natriumoxybat kan också förvärra symtomen vid restless legs syndrom. Andra ovanligare biverkningar inkluderar depression, psykotiska föreställningar och andra psykiatriska symtom. Risken för andningsdepression vid behandling med natriumoxybat ska beaktas och läkemedlet ska inte kombineras med alkohol. Ytterst stor vikt måste läggas på information om läkemedlet, dess effekt och potentiellt allvarliga biverkningar och det bör därför förskrivas endast av experter på området.

Sömnmedel av *antihistamintyp* är vanligen olämpliga då de är långverkande och ger en ökad dåsigheid dagtid. Kortverkande insomningsmedel har vanligen otillräcklig effekt på efternattens sömn och är därför sällan något bra alternativ.

Figur 1. Del av bild ur Narkolepsiregistret med grafik över uppföljningsdata.



Immunmodulerande behandling

Immunmodulerande behandling, framför allt med intravenöst gammaglobulin, har prövats i syfte att bryta den autoimmuna processen, men hittills utan framgång.

Uppföljning av läkemedelsbehandling hos barn och vuxna

Narkolepsi är en ovanlig sjukdom där läkemedel inte sällan används utanför godkänd indikation. Kunskap om effekter och risker med behandling behöver därför samlas, inte bara för uppföljning av den enskilda patienten, utan också på nationell nivå för att säkerställa effektiv, ändamålsenlig och jämlik behandling. Även uppföljning av andra interventioner än läkemedel är angelägen.

Sjukdomsbild, behandlingseffekt och biverkningar kan med fördel följas upp i Svenska Narkolepsiregistret. Vid användning av registret för uppföljning rekommenderas, som ett minimum, att följande variabler dokumenteras: CGI-skalar (clinical global impact) avseende hypersomni, kataplexi, hypnagoga hallucinationer, sömnparalys, störd nattsömn, psykiska symtom samt information om pågående läkemedelsbehandling (Figur 1). Biverkningar ska dokumenteras och rapporteras antingen direkt i registret eller på sedvanligt sätt till Läkemedelsverket. Det är viktigt att säkerställa kontinuitet i uppföljningen även avseende andra utfall än de som direkt relaterar till läkemedelsbehandlingen, exempelvis familjesituation, utbildning och sociala förhållanden, liksom speciella förhållanden rörande utveckling och pubertet.

Eftersom sjukdomen är ovanlig och de olika läkemedelsbehandlingar som kan bli aktuella kräver särskild kunskap, bör relevant kompetens för diagnostik, behandling och uppföljning säkerställas vid behov genom konsultation med läkare med särskild kompetens inom området. Samverkan mellan barn- och vuxenneurologi är av största vikt vid överföring av patienter mellan klinikerna.

Det är svårt att specificera fasta intervall för uppföljning eftersom läkemedelsbehandlingen måste individualiseras utgående från narkolepsins svårighetsgrad, samsjuklighet, ändringar i behandling, psykisk hälsa och livskvalitet. Uppföljning bör dokumenteras i kvalitetsregister och göras minst en gång per år. Uppföljning av patientupplevda utfall (PROM) kan rapporteras direkt i registret av patienten.

Det är önskvärt att indikatorer för uppföljning av behandlingens kvalitet utvecklas. Exempel på processrelaterade indikatorer kan vara andelen av patienter som behandlas med centralstimulerande läkemedel och som har minst två registrerade blodtrycks- och puls kontroller/år, eller andelen patienter där alla icke-farmakologiska interventioner dokumenterats i journal/register. Även indikatorer som belyser struktur och resultat bör tas fram.

Systematiskt insamlade data möjliggör återrapportering till forskrivare, myndigheter och andra berörda. Information om registret samt kontaktuppgifter för anslutning framgår av följande webbadress: www.narkreg.se

Kvalitetsgradering av evidens

(Efter NHS Research and Development, www.cebm.net)

- 1a systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1b minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1c "allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla.
- 2a systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2b individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en Studie etc.)
- 2c "utfallsstudier" ("outcomes research")
- 3a systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3b individuella fall-kontrollstudier
- 4 fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- A Baserad på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baserad på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baserad på evidensgrad 4
- D Baserad på evidensgrad 5

Deltagarlista

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer har före mötet gått igenom och godkänts av Läkemedelsverket. Jävsdeklarationerna finns tillgängliga på förfrågan till Läkemedelsverket (registrator@mpa.se).

Överläkare, docent Gunnar Ahlsten
Akademiska sjukhuset
Barnneurologi
751 85 Uppsala

Senior expert, specialistläkare Jane Ahlqvist-Rastad
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Apotekare Pia Bylund
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Specialistläkare, docent Nils Feltelius
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Klinisk expert, specialistläkare Karin Franck-Larsson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Assistent Malika Hadrati
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Tove Hallböök
Drottning Silvias Barnsjukhus
Neurologmottagningen
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Överläkare, docent Lars Hyllienmark
Karolinska sjukhuset
Neurologiska kliniken
171 76 Solna

Professor Poul Joergen Jennum
Danish Centre for Sleep Medicine,
Dept of Clinical Neurophysiology,
Faculty of Health Sciences
University of Copenhagen
Glostrup Hospital
DK 2600 Glostrup, Denmark

Överläkare, barnneurolog Östen Jonsson
Barn- och ungdomskliniken
Universitetssjukhuset Örebro
701 85 Örebro

Docent Anne-Marie Landtblom
Neurologkliniken
Universitetssjukhuset Linköping
581 85 Linköping

Överläkare Lena Leissner
Neurokliniken
Universitetssjukhuset Örebro
701 85 Örebro

Överläkare Hans Lindsten
Neurocentrum
Norrlands Universitetssjukhus
901 85 Umeå

Biträdande överläkare Mikael Lundvall
Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge
141 86 Stockholm
och
Karolinska Universitetssjukhuset/Solna
171 76 Stockholm

Professor, överläkare Kristina Malmgren
Neurologkliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhus
413 45 Göteborg

Diagnosombud för NHR Stefan Olsson
Neurologiskt Handikappades Riksförbund
Box 49 084
100 28 Stockholm

Professor Tomas Olsson
Institutionen för klinisk neurovetenskap
Karolinska Institutet
171 77 Stockholm

Överläkare Marianne Ors
Neurofysiologiska kliniken
Skånes universitetssjukhus
221 85 Lund

Överläkare Lars Palm
Sektionen för neuropediatrik
Barnmedicinska kliniken
Skånes universitetssjukhus
205 02 Malmö

Professor Markku Partinen
Helsinki Sleep Clinic, Vitalmed
Sotratori 3
00420 Helsingfors, Finland

Professor Ingemar Persson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Hans Smedje
Aleris FysiologLab
Riddargatan 12
114 35 Stockholm

Professor, överläkare Eva Svanborg
Neurofysiologiska kliniken/JKE
Linköpings universitet
Universitetssjukhuset
581 85 Linköping

Barnläkare Attila Szakacs
Barnkliniken Halmstad
Hallands sjukhus
30185 Halmstad