



Behandling av narkolepsi

Presentationen är baserad på ett kunskapsdokument utarbetat efter ett expertmöte i februari 2013 med expertis inom barn- och vuxenneurologi samt epidemiologi och immunologi.

Publiceringsdatum webb: 2013-06-24

Huvudbudskap

- Ett **multiprofessionellt omhändertagande** är angeläget eftersom patienter med narkolepsi ofta har en komplex problembild.
- **Modafinil** och **metylfenidat** är förstahandsval för behandling av hypersomni hos vuxna.
- **Natriumoxybat** är förstahandsval vid behandling av **kataplexi** och dyssomni hos vuxna.
- Det finns klinisk **konsensus** om att **SSRI/SNRI** har effekt mot **kataplexi** men inga randomiserade dubbelblinda studier har genomförts.

Huvudbudskap, forts.

- Inga läkemedel är godkända för behandling av narkolepsirelaterade symtom hos barn.
- Betydande erfarenhet finns av att behandla **dagsömnhighet/hypersomni** hos barn med **metylfenidat** och **modafinil**.
- Erfarenhet finns av att behandla **kataplexi** och **sömnstörningar** hos barn med **SSRI/SNRI** samt **natriumoxybat**.
- **Uppföljning** av behandlingen i **Svenska Narkolepsiregistret** är angelägen särskilt då dokumentationen av effekt och säkerhet vid läkemedelsbehandling är begränsad.

Epidemiologi

- Det är viktigt att särskilja *trötthet* från den *kroniska sömnhet* som karakteriserar narkolepsi.
- I Sverige beräknas cirka 4 000 personer ha narkolepsi.
- Den diagnostiska incidensen är cirka 1 fall per 100 000 patientår. En topp finns vid 15–30 års ålder.
- En ökad risk att insjukna har konstaterats bland barn, ungdomar och unga vuxna efter vaccination med Pandemrix 2009–2010.

Patogenes

- Hypokretin/orexin-producerande neuron i hypothalamus projicerar till stora områden i hjärnan där denna neuropeptid frisätts och 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 kopplingen till immunförsvargener, framförallt en specifik HLA-allel, talar sannolikt för en autoimmun process.
- Omgivningsfaktorer har betydelse för att utlösa sjukdomen hos genetiskt predisponerade personer.

Klinisk bild

- En kronisk neurologisk sjukdom med en oförmåga att upprätthålla såväl stabil vakenhet som nattsömn.
- Symtomen är:
 - dagsömnighet,
 - kataplexi,
 - sömnparalys,
 - hallucinationer vid insomnande och uppvaknande och
 - uppsplittrad nattsömn med många uppvaknanden och brist på djupsömn.

Klinisk bild, forts.

- Hos barn och unga:
 - viktökning i anslutning till insjuknandet
 - psykiska besvär och beteendeproblem
- Den kliniska bilden kan skifta mycket mellan olika patienter och variera över tiden. Relativt få patienter uppvisar alla symtom.
- Ökad dagsömnighet är ofta det första symtomet.

Diagnostik

- Diagnosen är i första hand klinisk:
 - riktad anamnes
 - somatisk undersökning, inklusive neurologiskt status
- Till stöd för diagnosen används laboratediagnostik:
 - i första hand multipelt sömnlatenstest (MSLT) och polysomnografi
 - analys av hypokretin/orexin i likvor
 - HLA-typning

Behandling av narkolepsi hos vuxna

– allmänna råd

- Rådgivning och stöd från ett behandlingsteam med erfarenhet av den mångfasetterade problembilden är viktigt.
- Korta 'tupplurar' dagtid kan ofta vara till stor nytta.
- God sömnhygien i form av regelbundna sömnvanor och att undvika sömndeprivation är angeläget.
- Måltider med stora mängder snabba kolhydrater bör undvikas.

Behandling av hypersomni hos vuxna

- Faktorer som bör vägas in vid val av läkemedel:
 - läkemedlens effekt och biverkningar,
 - sjukdomens svårighetsgrad (varierar mycket mellan olika individer),
 - individuella 'sömnsvackor' under dagen samt
 - personliga preferenser och livsstil.
- Låg risk för utveckling av tolerans och beroende.
- EKG, blodtryck och puls ska följas före och under behandlingen.
- Behandling under graviditet rekommenderas inte.

Behandling av hypersomni hos vuxna – modafinil

- Godkänt för behandling av narkolepsi hos vuxna.
- Förbättrar dagvakenheten både i subjektiva skattningsskalor och med objektiva mått.
- Rekommenderat dosspann är 100–400 mg. Bör inte tas efter kl 14 för att undvika störd nattsömn.
- Biverkningar: huvudvärk (vanligast), minskad aptit, illamående, nervositet, ångest, depression och irritabilitet.
- Inducerar cytokrom P450-enzymen – kan minska skyddseffekten av hormonella antikonceptionsmedel.

Behandling av hypersomni hos vuxna – metylfenidat och amfetamin

- Varken metylfenidat eller amfetamin har godkänd indikation för narkolepsi.
- Det finns en del studier av effekten vid narkolepsi och en stor samlad klinisk erfarenhet.
- Metylfenidat finns både som kort- och långverkande beredningar och dessa kan kombineras.
- Dosspannet anges ofta till 10–60 mg, men hos en del patienter kan högre doser behövas.

Behandling av hypersomni hos vuxna – metylfenidat och amfetamin, forts.

- Amfetamin kan förskrivas på licens som kortverkande tablett à 5 mg.
- Dosspannet anges ofta till 5–60 mg för amfetamin, men högre doser kan ibland behövas.
- Biverkningar: irritabilitet, huvudvärk, nervositet, palpitationer, insomni, tremor, matleda och viktnedgång, orofaciala dyskinesier och illamående.
- Blodtrycksökning som korrelerar med läkemedelskoncentrationen i blodet har visats.
- Metylfenidat är kontraindicerat hos patienter med okontrollerad hjärtsjukdom och kraftigt förhöjt blodtryck.

Behandling av kataplexi hos vuxna – natriumoxybat

- Godkänt för behandling av vuxna med narkolepsi med kataplexi.
- Omfattas inte av läkemedelsförmånen. Finansiering bestäms lokalt på landstingsnivå.
- Den maximala dosen är 9 g fördelat på två doser, den första vid sänggåendet och den andra 2,5–4 timmar senare.
- Biverkningar: illamående, aptitminskning, huvudvärk, yrsel, morgontrötthet, depression, nykturi och somnambulism.
- Risk för andningsdepression. Ska ej kombineras med alkohol.

Behandling av kataplexi hos vuxna – antidepressiva läkemedel

- Klomipramin (25–100 mg) är det enda antidepressivum som har narkolepsiassocierade symtom (särskilt kataplexi) som indikation.
- På grund av klomipramins biverkningar ges ofta senare generationers antidepressiva.
- Trots klinisk konsensus om effekten finns inte någon god evidens för antidepressivas effekt mot kataplexi.
- Det finns studier för några preparat, t ex venlafaxin (37,5–150 mg) och fluoxetin (20–80 mg). Även andra SSRI och SNRI används.
- Vid snabbt utsättande av antidepressiva kan kataplexin försämrans.

Behandling av nattlig dyssomni hos vuxna

- Natriumoxybat har i en meta-analys visats reducera antalet subjektiva nattliga uppvaknanden, imperativa dagsömnsattacker, subjektiv dagsömnighet och sömnstadiesshift, samt ökat andelen djupsömn.
- Natriumoxybat ges i doser om 4,5–9 g per natt fördelat på två doser.
- Studier saknas avseende andra sömninducerande läkemedel, även om såväl låga doser hypnotika och mirtazapin samt melatonin används kliniskt.

Behandling av hypnagog/hypnopomp paralyser och hallucinos hos vuxna

- Dokumentationen för behandling av dessa symtom är ännu mer sparsam än för kataplexi.
- 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.
- Det finns för närvarande inte något läkemedel med den godkända indikationen narkolepsi hos barn och ungdomar.
- Uppföljning och behandling bör ske hos barnläkare/barnneurolog, med specialkunskap om narkolepsi, tillsammans med sjuksköterska och kurator.
- Tillgång till sjukgymnast, arbetsterapeut och dietist samt expertis inom endokrinologi och psykiatri är viktigt.

Behandling av narkolepsi hos barn och ungdomar, forts.

- Viktigt med regelbundna sömnvanor och att undvika sömndeprivation.
- Korta sovstunder dagtid kan ofta vara till stor nytta.
- Måltider med mycket snabba kolhydrater bör undvikas.
- Immunmodulerande behandling, framför allt med intravenöst gammaglobulin, har prövats i syfte att bryta den autoimmuna processen, men hittills utan framgång.

Behandling av dagsömnighet/hypersomni hos barn och ungdomar

- Sjukhistorien ska penetreras avseende hereditet och hjärtsjuklighet samt högt blodtryck. EKG, blodtryck samt hjärtfrekvens ska kontrolleras.
- Vid narkolepsi med kataplexi-attacker är det första behandlingssteget vanligen att påverka dagsömnighet med centralstimulerande läkemedel.
- För de yngre barnen finns mest erfarenhet av behandling med metylfenidat. Vanlig dosering är 10–60 mg fördelat på två eller flera doseringstillfällen.
- Puls- och blodtrycksförhöjning är vanligt förekommande liksom nedsatt aptit.

Behandling av dagsömnighet/hypersomni hos barn och ungdomar

Modafinil

- Är inte godkänt för användning till barn och ungdomar men det finns en betydande klinisk erfarenhet av preparatet.
- Kan vara ett alternativ till de äldre tonåringarna i doser 100–400 mg dagligen.
- Inducerar cytokrom CYP3A4/5 vilket kan minska skyddseffekten av hormonella antikonceptionsmedel.
- Kan ge samma biverkningar som metylfenidat. Även allvarliga hudbiverkningar har rapporterats.

Behandling av kataplexi hos barn och ungdomar

- Kataplexi lindras ofta med vakenhetsstabiliserande behandling.
- Klomipramin och natriumoxybat har indikationen kataplexi vid narkolepsi men är inte godkända för barn och ungdomar.
- Istället för klomipramin används ofta SSRI- eller SNRI-preparat. Behandlingen trappas upp långsamt med hänsyn till behandlingssvar och biverkningar.

Behandling av sömnstörningar hos barn och ungdomar

- Klinisk erfarenhet talar för att melatonin kan vara värt att pröva.
- En viss erfarenhet finns av natriumoxybat.
- Natriumoxybat ges i dosspannet 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.
- Biverkningar: illamående, aptitminskning, huvudvärk, yrsel, muntorrhet, morgontrötthet, nykturi och somnambulism.

Behandling av sömnstörningar hos barn och ungdomar, forts.

- Mycket viktigt med information om natriumoxybat, dess effekt och potentiellt allvarliga biverkningar och det bör därför endast förskrivas av experter på området.
- Sömnmedel av antihistamintyp är vanligen olämpliga då de är långverkande och ger en ökad dåsighet dagtid.
- Kortverkande insomningsmedel har vanligen otillräcklig effekt på efternattens sömn och är därför sällan något bra alternativ.

Uppföljning av läkemedelsbehandling hos barn och vuxna

- Narkolepsi är en ovanlig sjukdom där läkemedel ofta 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 följas upp i Svenska Narkolepsi-registret. Uppföljning bör göras minst en gång per år.

Uppföljning av läkemedelsbehandling hos barn och vuxna, forts.

- Uppföljning av patientupplevda utfall (PROM) kan rapporteras direkt i registret av patienten.
- Systematiskt insamlade data möjliggör återrapportering till förskrivare, myndigheter och andra berörda.
- www.narkreg.se

Deltagare vid expertmötet

Överläkare, docent Gunnar Ahlsten, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Överläkare Tove Hallböök, Drottning Silvias Barnsjukhus, Göteborg

Överläkare, docent Lars Hyllienmark, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Professor Poul Joergen Jennum, Glostrup Hospital, Danmark

Överläkare, barnneurolog Östen Jonsson, Universitetssjukhuset Örebro

Docent Anne-Marie Landtblom, Universitetssjukhuset Linköping

Överläkare Lena Leissner, Universitetssjukhuset Örebro

Överläkare Hans Lindsten, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Biträdande överläkare Mikael Lundvall, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm

Professor, överläkare Kristina Malmgren, Sahlgrenska Universitetssjukhus, Göteborg

Diagnosombud Stefan Olsson, Neurologiskt Handikappades Riksförbund, Stockholm

Professor Tomas Olsson, Karolinska Institutet, Stockholm

Överläkare Marianne Ors, Skånes universitetssjukhus, Lund

Överläkare Lars Palm, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Professor Markku Partinen, Helsinki Sleep Clinic, Vitalmed, Helsingfors, Finland

Överläkare Hans Smedje, Aleris FysiologLab, Stockholm

Professor, överläkare Eva Svanborg, Universitetssjukhuset Linköping

Barnläkare Attila Szakacs, Hallands sjukhus, Halmstad

Senior expert, specialistläkare Jane Ahlqvist-Rastad, Läkemedelsverket

Apotekare Pia Bylund, Läkemedelsverket

Specialistläkare, docent Nils Feltelius, Läkemedelsverket

Klinisk expert, specialistläkare Karin Franck-Larsson, Läkemedelsverket

Assistent Malika Hadrati, Läkemedelsverket

Professor Ingemar Persson, Läkemedelsverket