

Riktlinje för behandling av narkolepsi hos barn och vuxna

NPO Nervsystemets sjukdomar

Förord/sammanfattning

Narkolepsi är en kronisk neurologisk sjukdom med störd sömnreglering. Orsaken vid den vanligaste formen tros vara en autoimmun process som leder till brist på orexin/hypokretin i hypotalamus. Narkolepsi har flera symtom men kopplas ofta till ett antal huvudsymtom: okontrollerad dagtrötthet med ofrivilliga insomnanden, kataplexier, uppsplittrad nattsömn, sömnparalyser och hallucinationer i samband med insomnande eller uppvaknande. Alla symtom förekommer inte hos alla individer och kan förändras över tid. Det finns ingen botande behandling, vilket innebär att god symptomlindrande behandling är viktig. Denna innefattar även icke-farmakologisk behandling som råd och stöd och egenvård. Riktlinjen presenterar en behandlingsalgoritm för läkemedelsbehandling.

Jonas Lind, överläkare, med. dr.

2021-03-31 Jönköping

Innehållsförteckning

Förord/sammanfattning.....	2
Innehållsförteckning.....	3
Syfte.....	4
Metodbeskrivning – Så har riktlinjen arbetats fram	4
Bakgrund	5
Utreda/diagnostisera	7
Behandla/handlägga	9
Egenvård.....	10
Levnadsvanor	10
Läkemedelsbehandling av dagsömnighet	10
Läkemedelsbehandling av kataplexi.....	15
Läkemedelsbehandling av fragmenterad nattsömn	16
Läkemedelsbehandling av hypnagoga/hypnopompa paralyser och hallucinationer	16
Graviditet och amning.....	17
Algoritm för läkemedelsbehandling hos vuxna.....	18
Algoritm för läkemedelsbehandling hos barn	19
Sjukskrivning.....	20
Vårdnivå	20
Uppföljning.....	20
Innehållsansvarig.....	21
Referenser	22

Syfte

Nationella arbetsgruppen Narkolepsi har haft i uppdrag att ta fram ett beslutsstöd för behandling av narkolepsi med följande överväganden:

- Riktlinjer för grundläggande behandling med TLV-godkända läkemedel eller väletablerade läkemedel.
- Riktlinjer för vårdgivare att ordinera natriumoxybat och pitolisant som undantag från TLV-beslutet.
- Riktlinjerna bör göras i samråd med rådet för nya terapier (NT-rådet). Rådet är regionernas gemensamma organ och utses av regionernas hälso- och sjukvårdsdirektörer. NT-rådet har mandat från regionerna att avge rekommendationer om förhållningssätt till nya läkemedelsterapier.

Metodbeskrivning – Så har riktlinjen arbetats fram

Riktlinjen har tagits fram på uppdrag av Nationellt programområde (NPO) Nervsystemets sjukdomar. Arbetsgruppen har bestått av representanter för samtliga sjukvårdsregioner och har även innehållit patientrepresentant. Representanter för universitetssjukhus och länssjukhus har deltagit.

Då arbetsgruppen haft en begränsad tid för arbetet har vi baserat våra riktlinjer på befintliga riktlinjer och rekommendationer från bland annat läkemedelsverket, TLV, Janusinfo (Region Stockholm), våra grannländer och i viss mån från den amerikanska läkemedelsmyndigheten (FDA). Vi har haft tillgång till rapportering från European Academy of Neurology:s (EAN) arbetsgrupp för narkolepsi vid EAN:s virtuella kongress 2020. EAN gör en genomgång av litteraturen med gradering av det vetenskapliga stödet enligt GRADE. Vi har även gjort egna litteratursökningar, men har inte haft utrymme att göra en fullständig litteraturgenomgång.

Vi har haft stöd från Nationellt programområde (NPO) Nervsystemets sjukdomar i utformandet av riktlinjerna.

Bakgrund

Definition

Narkolepsi är en kronisk neurologisk sjukdom med störd reglering av vakenhet och sömn. Sjukdomen kategoriseras i två typer, typ 1 och 2. Vid typ 1 finns brist på orexin/hypokretin och personerna har attacker med kataplexier (plötslig kraftlöshet i musklerna) samt ofta hallucinationer och sömnparalys (känsla av förlamning) i samband med insomnande eller uppvaknande. Vid typ 2 saknas kataplexier.

Förekommande begrepp

Aktigrafi – undersökning som registrerar extremitetsrörelser för att kartlägga vilo- och aktivitetsmönster och dygnsrytmstörning.

Dagsömnighet – kronisk översömnighet av centralnervös orsak.

Fragmenterad nattsömn – onormalt sömnmönster med upprepade uppvaknanden under natten.

Hypersomni – patologisk insomningsbenägenhet.

Hypnagog hallucination – hallucinationer som uppkommer i samband med insomnande. Vid fragmenterad sömn kan de inträffa även senare under natten.

Hypnopomp hallucination – hallucinationer som uppkommer i samband med uppvaknandet

Insomni – Problem med att inte falla i sömn, eller att bibehålla sömn, eller sömn som inte ger välbehövlig vila.

Kataplexi – affektiv tonusförlust, plötslig kraftlöshet i musklerna som utlöses av emotionella reaktioner med bevarat medvetande.

MSLT – multipel sömnlattens test. Mäter tiden för insomning samt förekomsten av REM-sömn under 4–5 insomningsförsök under dagen.

Polysomnografi – registrering under sömn av andning, EKG, muskelaktivitet och sömndjup.

Undersökningen kan utföras i hemmet eller på sjukhus med varierande antal mätelektroder.

Sleep-onset REM-episodes – perioder av REM-sömn som infaller inom 15 minuter från insomnande.

Sömnparalys – känsla av förlamning vid uppvaknandet.

Epidemiologi

Den exakta förekomsten av narkolepsi är inte känd men beräknas till ca 30/100 000, vilket motsvarar cirka 3 000 patienter i Sverige[1]. I takt med att utredningarna blivit bättre och mätning av orexin/hypokretin införts i klinisk rutin blir säkerheten i diagnostiken högre, i synnerhet avseende narkolepsi typ 1. Narkolepsi typ 2 är en mycket sällsynt sjukdom. Tonår och tidiga vuxenår är den vanligaste åldern för insjuknande.

Etiologi

Narkolepsi typ 1 är förknippat med en förlust av celler som producerar det sömnreglerande ämnet orexin/hypokretin, sannolikt på autoimmun basis. Den vanliga förekomsten av ett visst vävnadsytprotein, HLA DQB1*06:02 styrker orsakssambandet mellan immunsystemet och narkolepsi typ 1. Svensk Läke-medelsförsäkring AB uppger att det i oktober 2020 godkänt läke-medelsskada för 440 personer som insjuknat i narkolepsi till följd av vaccination med Pandemrix, ytterligare fall är fortfarande under utredning.

Narkolepsi typ 2 har liknande symtom men är inte associerad med kataplexi och har normala orexin/hypokretin nivåer. Orsakerna är okända.

Samsjuklighet

- Sömnapné syndrom
- REM Sleep Behavior Disorder
- Övervikt
- Depression och utmattningssyndrom
- Restless Legs Syndrome (RLS)/Willis Ekbom Disease (WED)
- Diabetes typ 2

Symtom

Den störda sömnregleringen leder till fragmenterad nattsömn med kort insomningstid, avsaknad av kvalitativ sömn utan reell djupsömn och med många uppvaknanden. Detta bidrar till ofrivilliga sömnattacker dagtid samt dagtrötthet. Dagtröttheten och svårigheten att vara vaken långa stunder består ofta trots effektiv nattmedicinering. Många patienter upplever att de kan befinna sig i ett gränsland mellan sömn och vakenhet då de agerar med automatiskt beteende, till exempel då man genomför monotona arbetsuppgifter eller promenerar. Särskilt vid narkolepsi typ 1 är det vanligt med så kallade hypnagoga (i samband med insomnande) och hypnopompa (i samband med uppvaknande) hallucinationer och sömnparalys. Sömnparalys är förlamningsattacker i samband med insomning eller uppvaknande.

Kataplexi ses vid typ 1 narkolepsi och innebär en plötslig förlust av muskelkontroll i vakenhet. Kataplexi utlöses oftast av starka känslor, vanligast glädje och skratt, men ibland vid ilska eller överraskning. Andra utlösande orsaker kan vara exempelvis förväntning eller anspänning, sex eller precisionskrävande sportaktiviteter. Svåra kataplexier är mycket handikappande och kan innebära stor skaderisk.

Långvarig brist på kvalitativ sömn resulterar ofta i problem med kognitiv förmåga, koncentration, inlärning, stresskänslighet, oro och nedstämdhet. Andra mer kroppsliga effekter av sömnbristen och många uppvaknanden kan vara en förändrad, ofta ökad, kroppsvikt, hjärntrötthet (fatigue), utmattning och risk för diabetes typ 2.

Alla symtom förekommer inte hos alla individer och kan förändras över tid. Sjukdomen kan ha stor påverkan på den sociala och arbetsrelaterade situationen med försämrad livskvalitet då det är svårt att orka med social samvaro, studier och arbete.

Utreda/diagnostisera

Utredningen syftar till att fastställa om det är narkolepsi, utesluta andra bakomliggande orsaker till symtomen eller andra sjukdomstillstånd samt att bedöma svårighetsgraden av symtomen.

Anamnes

- Bakomliggande social situation, påverkan på yrkesliv och utbildning.
- Dagsömnighet med ofrivilliga insomnande.
- Kataplexier i samband med plötsliga känsloutlösningar.
- Noggrann sömnanamnes med frågor kring dygnsrytmstörning, total sömntid, sömnmönster, uppsplittrad nattsömn, fenomen i samband med insomnande, livliga drömmar, mardrömmar, hallucinationer, drömmar i vaket tillstånd och i vilken grad sömn leder till att personen blir utvilad.
- Förekomst av snarkningar eller andningsuppehåll nattetid.
- Andra psykiatriska eller neurologiska symtom.
- Missbruk.
- Epworth Sleepiness Scale (ESS).

Status

Klinisk somatisk och neurologisk undersökning utförs.

Laboratorieprover

- Före remiss till neurologmottagning bör rutinprover inklusive tyreoidaprover kontrolleras. Sömnapné syndrom ska övervägas och om snarkningar eller apnéer förekommer ska nattlig andningsregistrering utföras innan remiss skrivs.
- Testning HLA-DQB1*0602, vilket är positivt hos nästan alla med narkolepsi typ 1, men också bland 15–25 % i normalpopulationen. HLA-typning är alltså inte diagnostisk, men om patienten saknar denna HLA-typ är diagnosen narkolepsi typ 1 mindre sannolik.
- Koncentrationen av orexin/hypokretin i likvor. Nivåer under 110 pg/mL i likvor ses hos mer än 90 % av alla personer med narkolepsi och kataplexi, medan nivåerna är normala vid typ 2. Detta anses idag vara det säkraste diagnostiska testet för narkolepsi typ 1 och ingår i diagnoskriterierna.

Bilddiagnostik

MR-undersökning av hjärnan visar normala fynd och behöver vid typisk narkolepsi inte utföras. Undersökningen kan dock i utvalda fall vara av värde för att utesluta andra bakomliggande sjukdomar som sjukdomar i hypofys och hypotalamus, vilka kan ge dagsömnighet och i sällsynta fall även kataplexi.

Undersökningar

För objektiv mätning av översömnighet används Multipla SömnLatens Testet (MSLT). Detta visar den genomsnittliga tiden för insomnande vid 4–5 tillfällen dagtid under standardiserade betingelser. Vid narkolepsi anses en genomsnittlig sömnlattens kortare än 8 minuter vara diagnostisk.

Normalt inträffar REM-sömn inom 60–90 minuter efter insomnande, men vid narkolepsi kan flera så kallade sleep-onset REM-episoder (SOREM) registreras. Fyndet av SOREM stöder starkt diagnosen. En felkälla är dock kort sömntid natten före undersökningen, vilket kan ge både kort medelsömnlatens och SOREM. Sömntiden natten före undersökningen bör därför objektivt mätas, vilket kan ske med så kallad polysomnografi eller aktigrafi.

Andra sjukdomar som stör sömnen, till exempel sömnapné syndrom, kan också ge falskt positivt utfall av MSLT-testet, varför dessa bör uteslutas före undersökningen. För att utvärdera effekten av behandling kan Multiple Wake Test (MWT) användas. Detta utförs i princip på samma sätt som MSLT, men instruktionen till patienten är att försöka hålla sig vaken under testet. Natlig andnings registrering bör utföras vid misstanke om bakomliggande sömnapné syndrom.

Diagnoskriterier

ICSD-3-kriterier utifrån den internationella klassifikationen av sömnsjukdomar.

Typ 1-narkolepsi (G47.411) (A och B måste uppfyllas)

A. Uttalad dagsömnighet med imperativa sömnnattacker dagligen under >3 månader.

B. Förekomst av en eller båda av nedanstående:

- Kataplexi (plötslig, kortvarig, övergående muskeltonusförlust med bevarat medvetande, utlöst av affekt, företrädesvis skämt och skratt) och multipelt sömnlattentest (MSLT) med minst 6 timmars sömn under föregående natt med en medelinsomningstid på ≤ 8 minuter och minst 2 SOREMP (sleep onset REM periods). En SOREMP (inom 15 minuter från insomnande) på polysomnografi natten före kan ersätta den ena SOREMP under MSLT.
- CSF-hypokretin/orexin ≤ 110 pg/ml eller mindre än en tredjedel av medelnormalvärdet.

Typ 2-narkolepsi (G47.419) (A–E måste uppfyllas)

- A. Uttalad dagsömnighet med imperativa sömnnattacker dagligen under >3 månader.
- B. Multipelt sömnlattentest (MSLT) med minst 6 timmars sömn under föregående natt med en medelinsomningstid på ≤ 8 minuter och minst 2 SOREMP. En SOREMP (inom 15 minuter från insomnande) på en polysomnografi natten före kan ersätta den ena SOREMP under MSLT.
- C. Typisk kataplexi saknas.
- D. CSF-hypokretin/orexin >110 pg/ ml eller mer än en tredjedel av medelnormalvärdet.
- E. Dagsömnigheten kan inte förklaras av något annat tillstånd eller medicinering.

Om kataplexi utvecklas senare, ska omklassificering till typ 1 göras. Om orexin/hypokretin är ≤ 110 pg/ ml eller mindre än en tredjedel av medelnormalvärdet i likvor ska omklassificering till typ 1 göras.

Differentialdiagnoser

Kleine-Levins syndrom debuterar också vanligen i ungdomen, men ger återkommande episodisk dagsömnighet med sömn 12–24 timmar per dygn och beteendeförändringar, vanligen under ett par veckor och däremellan fungerar individen helt normalt.

Idiopatisk hypersomni påminner om narkolepsi, men ger inte kataplexi, hallucinationer eller förlamning vid insomnande och uppvaknande. Korta sovstunder är inte uppiggande. MSLT visar en genomsnittlig sömnlattens understigande 8 minuter med färre än 2 SOREMP.

Andra differentialdiagnoser är obstruktiv sömnapné, otillräcklig sömn, förskjuten dygnsrytm, menstruationsrelaterad hypersomni, dagsömnighet av somatiska eller psykiatriska orsaker samt periodic limb movements och Willis-Ekbom Disease/Restless Legs Syndrome, som också kan ge dagsömnighet. Det finns ett antal genetiska syndrom som också ger dagsömnighet.

Behandla/handlägga

Behandlingen av narkolepsi kräver ett teambaserat omhändertagande där patienten själv har en viktig roll. Rådgivning kring egenvård och levnadsvanor är en av hörnstenarna i behandlingen, vilket sjuksköterskan ofta kan bidra med. Sjuksköterskan kan ofta även ge stödsamtal, ge råd om läkemedel och biverkningar med mera. Många personer med narkolepsi kan även behöva stöd av samtalsterapeut eller psykolog på grund av risken för sekundär psykiatrisk problematik som depression. Kontakt med kurator för hjälp att söka ersättningar eller att få hjälp med andra

psykosociala problem kan vara aktuell. Fysisk aktivitet är mycket viktig och Fysisk Aktivitet på Recept (FAR) eller sjukgymnastkontakt kan behövas. För att klara studier, arbete och privatliv på ett bra sätt kan vilrum och hjälpmedel behövas. Under studietiden kan det behövas stöd i form av till exempel lärarassistent för att ta anteckningar. Då vissa av läkemedlen påverkar munhälsan bör även detta vägas in och särskilt tandvårdsbidrag kan vara aktuellt. Patientföreningar kan även bidra med information och stöd.

Egenvård

Sömnhygien med regelbundna sömnvanor och att undvika att få för lite sömn är en viktig del i behandlingen. Personer med narkolepsi har ofta stor nytta av att planera in korta sovstunder dagtid och det är viktigt att även omgivningen förstår vikten av detta. Behandling av annan samsjuklighet är viktigt liksom att patienten får stöd och rådgivning av ett behandlingsteam med kunskap om narkolepsi.

Levnadsvanor

Allmänna livsstilsråd innefattar att undvika socker, tunga måltider och måltider med mycket snabba kolhydrater (till exempel socker) samt alkohol. Kontakt med dietist för att motverka dagsömnighet och viktuppgång bör övervägas. Regelbunden träning är viktig, men bör undvikas kvällstid.

Rådgivning om risker under fritid och arbete samt avseende bilkörning är viktig vid information om diagnos och vid återbesök. Transportstyrelsens har föreskrifter (TSFS 2015:65) om körkortsinnehav. Innehav av körkort med lägre behörighet (AM, A1, A2, A, B, BE eller traktorkort) är ofta tillåtet vid välreglerad sjukdom.

Läkemedelsbehandling av dagsömnighet

Graden av dagsömnighet varierar mycket mellan olika individer och kan förändras över tid. Doseringen av vakenhetshöjande läkemedel och antal dostillfällen behöver därför individanpassas. En del patienter med lindrig narkolepsi medicinerar bara vid behov medan andra kan behöva flera doser per dag eller en kombination av olika preparat.

Vid val av läkemedel och dosering tas hänsyn till

- dagsömnighetens svårighetsgrad
- effekt och biverkningar av läkemedlet
- individuella sömnsvackor
- risk för beroende
- samsjuklighet
- livsstil och personliga preferenser.

Behandling som förbättrar nattsömnen och minskar dagsömnigheten kan innebära förbättring av kataplexier. Dosbehovet kan hos samma individ dessutom variera mycket beroende på aktivitetsgrad.

Det är viktigt att på individnivå pröva ut medicineringen i successivt ökande dos där patienten aktivt behöver ta ställning till behovet av symtomlindring och under en sådan titrering och utvärdering behövs tät kontakt med behandlande enhet.

Flera av läkemedlen kan ge muntorrhet och munhälsan behöver beaktas. Vid muntorrhet som orsakas av långvarig behandling med läkemedel mot narkolepsi har patienten rätt till särskilt tandvårdsbidrag.

För alla preparat mot dagsömnighet gäller att kardiovaskulära riskfaktorer ska beaktas och om aktuellt behandlas.

Modafinil

Modafinil rekommenderas som förstahandsbehandling av dagsömnighet hos barn och vuxna med narkolepsi.

Den vakenhetshöjande effekten jämfört med placebo har verifierats i flera studier på vuxna [2]. För barn finns det en lång klinisk erfarenhet av behandling. Verkningsmekanismen för modafinil är inte helt klarlagd, men den skiljer sig från amfetamins effekt och är sannolikt medierad via de dopaminerga och noradrenerga systemen. Läkemedlet har visat sig förbättra dagvakenheten i såväl subjektiva skattningsskalor som i objektiva mått. De kliniska erfarenheterna av modafinil-behandling av barn med narkolepsi är goda, men eftersom säkerhet och effekt inte fastställts i kontrollerade studier på barn är läkemedlet ännu inte registrerat för behandling av barn. Rekommenderad dos för vuxna är från 100 mg till 400 mg dagligen (till exempel 100–300 mg på morgonen följt av 100 mg på dagen vid behov). Modafinil bör tas före klockan 14 för att inte störa nattsömnen.

Läkemedlet har förhållandevis milda biverkningar och anses ha mindre effekt på blodtrycket än centralstimulantia. Den vanligaste biverkningen är huvudvärk som uppträder hos cirka 20 % av patienterna. Andra vanliga biverkningar är minskad aptit, illamående, nervositet, ångest, depression, irritabilitet och rinit, särskilt de första behandlingsveckorna. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av modafinil till patienter med psykiatrisk problematik. Preparatet är kontraindicerat vid okontrollerad måttlig till svår hypertension samt hjärtarytmier. Risken för utveckling av tolerans och beroende anses vara låg hos patienter med narkolepsi.

Modafinil inducerar cytokrom P450-zymer och interagerar med ett en stor mängd preparat. Skyddseffekten av hormonella antikonceptionsmedel kan vara nedsatt, varför preventivmedelsrådgivning är särskilt viktig. Innan preparatet förskrivs rekommenderas EKG och blodtryck bör följas vid behandling.

Centralstimulantia

Metylfenidat betraktas som andrahandsbehandling av narkolepsi. Som tredjehandspreparat kan dexamfetamin prövas och amfetaminpreparat kan förskrivas på licens. Ett långverkande preparat kan hos vissa individer kombineras med ett kortverkande.

I gruppen centralstimulantia ingår metylfenidat, dexamfetamin och amfetamin.

Verkningsmekanismen tros relatera till att preparaten blockerar återupptaget av noradrenalin och dopamin. Metylfenidat och dexamfetamin har indikationen ADHD och får enbart förskrivas av specialister in barn- eller vuxen-psykiatri, barnneurologi eller neurologi. Det finns en del studier av effekten av centralstimulantia vid narkolepsi och en stor samlad klinisk erfarenhet [2,3]. Metylfenidat och dexamfetamin har vidare genomgått kontrollerade studier avseende ADHD.

Metylfenidat finns både som kort- och långverkande beredningar vilket är en fördel och dessa kan vid behov kombineras, ofta så att patienten som morgondos använder långverkande och vid behov under dagen tar kompletterande kortverkande doser. Kortverkande metylfenidat kan också kombineras med modafinil. Dygnsdos av metylfenidat och amfetamin kan hos vuxna variera mellan 5–60 mg. Vid högre doser är den kliniska erfarenheten att biverkningarna ökar men inte effekten. Risken för insomni vid sena doser av centralstimulantia varierar och preparaten ska ej användas efter klockan 17. Toleransutveckling förekommer hos en del patienter och risk för utveckling av beroende måste beaktas.

Biverkningarna domineras av de sympatikomimetiska effekterna med irritabilitet, huvudvärk, nervositet, palpationer, tremor och insomni vilka kan vara dosbegränsande. Mindre frekvent ses matleda och viktnedgång, orofaciala dyskinesier, illamående, svettning och sällsynt psykotiska symtom. Metylfenidat anses ha något mindre biverkningar än amfetamin. Blodtrycksökning som korrelerar med läkemedelskoncentrationen i blodet har visats. Tillväxten hos barn ska kontrolleras under behandling med metylfenidat. Längd, vikt och aptit ska journalföras minst var 3:e månad i ett tillväxtdiagram. För barn som inte växer eller ökar i längd eller vikt som förväntat kan behandlingen behöva avbrytas. Även hos vuxna ska vikt journalföras regelbundet.

Metylfenidat är kontraindicerat hos patienter med okontrollerad hjärtsjukdom och kraftigt förhöjt blodtryck, och försiktighet rekommenderas för patienter med högt blodtryck. Blodtryck och puls ska kontrolleras årligen. EKG utförs inför behandlingsstart samt frikostigt vid behov. Äldre patienter bör monitoreras noggrannare.

Förskrivning till personer med känd missbruksproblematik bör enbart ske med strikt monitorering.

Natriumoxybat

Natriumoxybat kan förskrivas vid uttalad dagsömnighet kombinerat med kataplexi och/eller dålig nattsömn. Minst ett vakenhetshöjande och ett SNRI/SSRI bör i regel ha prövats före förskrivning av natriumoxybat.

Natriumoxybat är natriumsaltet av gammahydroxybuturat (GHB) och ges som en oral lösning. Preparatet verkar via gamma-aminobutyrinsyra B receptorer och via stimulering av GABA-receptorer. Flera studier på vuxna föreligger. Natriumoxybat har visats vara en effektiv och säker behandling vid narkolepsi, och har använts under lång tid i flera länder [4]. Natriumoxybat är godkänt från 7 års ålder för behandling mot narkolepsi med kataplexier hos barn och vuxna. Natriumoxybat reducerar antalet kataplexiattacker, subjektiva nattliga uppvaknanden, imperativa dagsömnattacker och subjektiv dagsömnighet. Natriumoxybat ökar vidare andelen djupsömn.

Hos vuxna inleds behandling vanligen med 4,5 g per dygn fördelat på två lika stora doser, den första vid sänggåendet och den andra 2,5–4 timmar senare. För barn med kroppsvikt under 30 kg är startdosen 1g vid två tillfällen och därefter vid behov långsam dosökning enligt nedan. Det rekommenderas att ställa en väckarklocka för att vakna och ta den andra dosen. Om den andra dosen tas runt midnatt har effekten oftast klingat av vid 4–5-tiden och patienten kan ha svårt att sova längre än så. Det rekommenderas att inte lägga till någon bensodiazepin eller annat GABA-ergt hypnotikum då risken för andningsdepression ökar. Det är viktigt att patienten har tät kontakt med behandlande enhet så att doseringen kan titreras individuellt. Dosökning sker långsamt och beror av effekt och tolerans. Den maximala dosen är 9 g, fördelat på två doser. Dosökning bör göras i doser om 0,75 g per dostillfälle och varje dos bör utprövas i minst två veckor, ibland längre.

De vanligaste biverkningarna är illamående, aptitminskning, huvudvärk, yrsel och morgontrötthet. Depression, ångest, nattliga enures, inkontinens och sömngång kan förekomma. 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.

Natriumoxybat smakar illa på grund av att lösningen är mycket salt.

Aktivt missbruk av läkemedel eller alkohol är en kontraindikation för behandling med natriumoxybat. Andra kontraindikationer är porfyri, nedsatt leverfunktion och suicidrisk.

Risken för andningsdepression vid behandling med natriumoxybat bör beaktas och vid sömnapné syndrom bör behandlingen inledas på sjukhus under kontrollerade former. Vidare bör eventuellt CPAP-behandling påbörjas innan behandlingen med natriumoxybat inleds.

GHB har använts i missbrukssyfte och adekvat monitorering är viktigt för att minimera risken för detta.

Natriumoxybat får inte kombineras med annan sederande eller andningspåverkande medicinering, men kan kombineras med modafinil eller annan vakenhetshöjande behandling och antidepressiva läkemedel. TLV har 2011-12-20 gjort bedömningen att natriumoxybat inte ingå ska i högkostnadsskyddet. Därefter har ny kunskap tillkommit och tillverkaren har uppmanats att lämna in en ny ansökan om möjlighet att ingå i förmånen. Då detta ännu inte skett måste förskrivning ske enligt lokala rutiner i varje region så att patienten inte behöver bära kostnaden själv.

Pitolisant

Indikation för pitolisant bedöms vara intolerans mot eller bristande effekt av övriga standardläkemedel för behandling av narkolepsi. För patienter som har missbrukspotential eller tidigare missbruk bedöms det vara det enda läkemedel mot dagsömnighet som kan rekommenderas. Det finns fortfarande otillräcklig dokumentation för att kunna rekommendera pitolisant hos barn, men det finns viss erfarenhet från 16 års ålder.

Pitolisant är en histamin-H3-receptorantagonist/inverterad agonist. I studier har pitolisant visat effekt på både vakenhet, dagsömnighet och kataplexier med effekt bättre än placebo och i samma nivå som modafinil [2,5,6].

Lägsta effektiva dos ska användas utifrån effekt och tolerans och behandlingen ska titreras upp till maximalt 36 mg. Dosering startas med 9 mg på morgonen i samband med frukost under en vecka. Den andra veckan ökas dosen till 18 mg eller minskas till 4,5 mg beroende på effekt och tolerans. Den tredje veckan kan dosen ökas till 36 mg. Dosen kan under pågående behandling minskas till minst 4,5 mg eller ökas till maximalt 36 mg per dag utifrån effekten och med hänsyn till lever- och njurstatus. Vid måttligt nedsatt leverfunktion eller allvarligt nedsatt njurfunktion ska patienterna övervakas noga. Biverkningarna är oftast milda. De vanligaste är huvudvärk, insomni och illamående.

Pitolisant metaboliseras via cytokrom P450-systemet (CYP2D6 och i viss mån CYP3A4) och har således rikligt med interaktioner. Behandling är kontraindicerad vid allvarligt nedsatt leverfunktion. Läkemedlet administreras med försiktighet vid anamnes på psykiska sjukdomar, till exempel ångest, depression, risk för suicidtankar. Vid svår anorexi eller svår fetma bör pitolisant undvikas. Vid påtagliga viktförändringar bör behandlingen utvärderas igen. Vid syrerelaterade sjukdomar i magtarmkanalen, samtidig behandling med kortikosteroider eller NSAID bör behandling undvikas. Vid samtidig medicinering med läkemedel som kan påverka EKG ska noggrann övervakning ske, liksom vid svår epilepsi.

Patienterna som är aktuella för behandling med pitolisant behandlas i första hand med kombinationsbehandlingar med effekt både på dagsömnighet och kataplexi, även om monoterapi kan förekomma. Vilken kombination av läkemedel som används beror på symtom, läkemedlets effekt och biverkningar.

TLV har beslutat att inte subventionera läkemedlet, varför förskrivning får ske enligt lokala rutiner i varje region så att patienten inte behöver bära kostnaden själv.

Solriamfetol

Solriamfetol är godkänt av European Medical Agency (EMA) för behandling av dagsömnighet hos vuxna. Preparatet ännu ej bedömt av TLV, varför rekommendationer angående dess plats vid behandlingen av narkolepsi ännu ej kan ges. Preparatet anses verka genom att hämma dopamin- och noradrenalin-återupptaget i hjärnan, men verkningsmekanismen är inte klarlagd fullt ut [7].

Läkemedelsbehandling av kataplexi

Erfarenhetsmässigt lindras besvär med kataplexi ofta av förbättrad vakenhetshöjande behandling. För patienter med dagsömnighet och lindriga till måttliga besvär med kataplexi bör behandlingen därför inledas med enbart vakenhetshöjande behandling. Icke-farmakologiska åtgärder som regelbundna sömnrutiner har ofta stor betydelse. Många patienter upplever också att kunskap om kataplexi och vilka situationer som utlöser det är en viktig del i behandlingen och gör kataplexierna lättare att hantera.

Antidepressiva

Antidepressiva läkemedel används sedan länge för behandling av kataplexi, men det saknas dokumentation av effekt i randomiserade studier. Det saknas också underlag för jämförelser mellan olika antidepressiva läkemedel. Teoretiska skäl kan tala för att noradrenalinmodulerande läkemedel är att föredra vid kataplexibehandling hos vuxna, varför SNRI-preparatet venlafaxin i depotberedning ofta rekommenderas som förstahandsalternativ i expertutlåtanden [2,8]. Vanligt dosintervall för vuxna är 37,5–300 mg. Duloxetin (60–120 mg) har samma teoretiska fördelar men mindre stöd i praktisk erfarenhet. SSRI-preparat som citalopram (20–40 mg), escitalopram (5–20 mg), fluoxetin (20–60 mg) och sertralin (50–150 mg) används också för behandling av kataplexi. Vid toleransproblem kan det vara av värde att byta preparat.

I Sverige används för barn främst SSRI-preparaten sertralin (25–100 mg, från 6 år) eller fluoxetin (10–60 mg, från 8 år). Norska barnläkarföreningen rekommenderar venlafaxin (37,5–150 mg) som förstahandsval vid kataplexi.

Klomipramin (10–150 mg) är det enda antidepressiva läkemedlet som i FASS har indikationen narkolepsi-associerade symtom inklusive kataplexi och anses något mer effektivt än SNRI- och SSRI-preparat. Jämförande studier har dock inte genomförts. Klomipramin rekommenderas idag inte som ett förstahandsalternativ på grund av stor risk för antikolinerga biverkningar, men kan användas i utvalda fall vid otillräcklig effekt av övriga antidepressiva hos både barn och vuxna [2].

Vid eventuell utsättning av antidepressiva läkemedel måste behandlingen trappas ut på grund av risk för kraftig försämring (rebound) vid plötslig utsättning. Kombination av flera antidepressiva läkemedel bör ske med stor försiktighet på grund av risken för serotonergt syndrom.

Natriumoxybat

Natriumoxybat har dokumenterad effekt mot dagsömnighet och kataplexi och rekommenderas som ett förstahandsalternativ för patienter med uttalade kataplexi-symtom, särskilt i kombination med dagsömnighet och uppsplittrad nattsömn, och som andrahandsalternativ för patienter som inte tolererar antidepressiva eller har otillräcklig effekt. Vid behov kan natriumoxybat kombineras med antidepressiva läkemedel som venlafaxin.

Pitolisant

Pitolisant har dokumenterad effekt mot både dagsömnighet och kataplexi hos vuxna. I post hoc-analys i en randomiserad kontrollerad studie minskade pitolisant frekvensen kataplexiattacker jämfört med placebo, men det sågs ingen signifikant skillnad jämfört med modafinil [5]. En annan randomiserad kontrollerad studie fann signifikant minskning av kataplexi med pitolisant jämfört med placebo (9).

Övriga läkemedel

Atomoxetin (40–100 mg) är en hämmare av presynaptiska noradrenerga transportörer och rekommenderas i vissa expertutlåtanden som andra- eller tredjehandsalternativ som kataplexibehandling [2]. Risken för beroendutveckling anses låg.

Läkemedelsbehandling av fragmenterad nattsömn

Fragmenterad nattsömn är ett stort problem för många patienter med narkolepsi, särskilt typ 1.

Natriumoxybat

Av de läkemedel som används vid narkolepsi är det endast natriumoxybat som har dokumenterad effekt mot detta symptom. Natriumoxybat förbättrar sömnkvalitet, minskar nattliga uppvaknanden och ökar djupsömn [4]. Användningen begränsas dock av biverkningsprofilen, hög kostnad och avsaknad av subvention.

Sömnmedel

Sömnmedel som melatonin, zopiklon och zolpidem kan förbättra nattsömnen vid tillfällig användning men kan öka dagsömnighet (hangover). Djupsömn förbättras inte. För samtliga läkemedel förutom melatonin rekommenderas att de inte tas oftare än 2–3 gånger/vecka för att minska risken för toleransutveckling.

Baklofen

Baklofen är i likhet med natriumoxybat ett GABA-aktiverande läkemedel och har länge använts mot spasticitet och dystoni. I mindre fallserier finns rapporter om positiv effekt för att förbättra nattsömnen vid narkolepsi, men kontrollerade studier saknas och det finns inte underlag för allmänna rekommendationer[10]. Baklofen förefaller inte ha någon signifikant effekt mot kataplexi. Toleransutveckling kan förekomma.

Läkemedelsbehandling av hypnagoga/hypnopompa paralyser och hallucinationer

Det saknas god evidens för läkemedelsbehandling av dessa narkolepsiassocierade symptom, men antidepressiva läkemedel kan enligt expertutlåtanden ha viss effekt [2]. Pitolisant reducerade

sömnparyl och hallucinationer i en öppen studie [6]. Sömnhygieniska åtgärder primärt inriktade mot dagsömnighet rapporteras ofta förbättra symtomen. Information och psykologiskt stöd är viktigt för vissa patienter.

Graviditet och amning

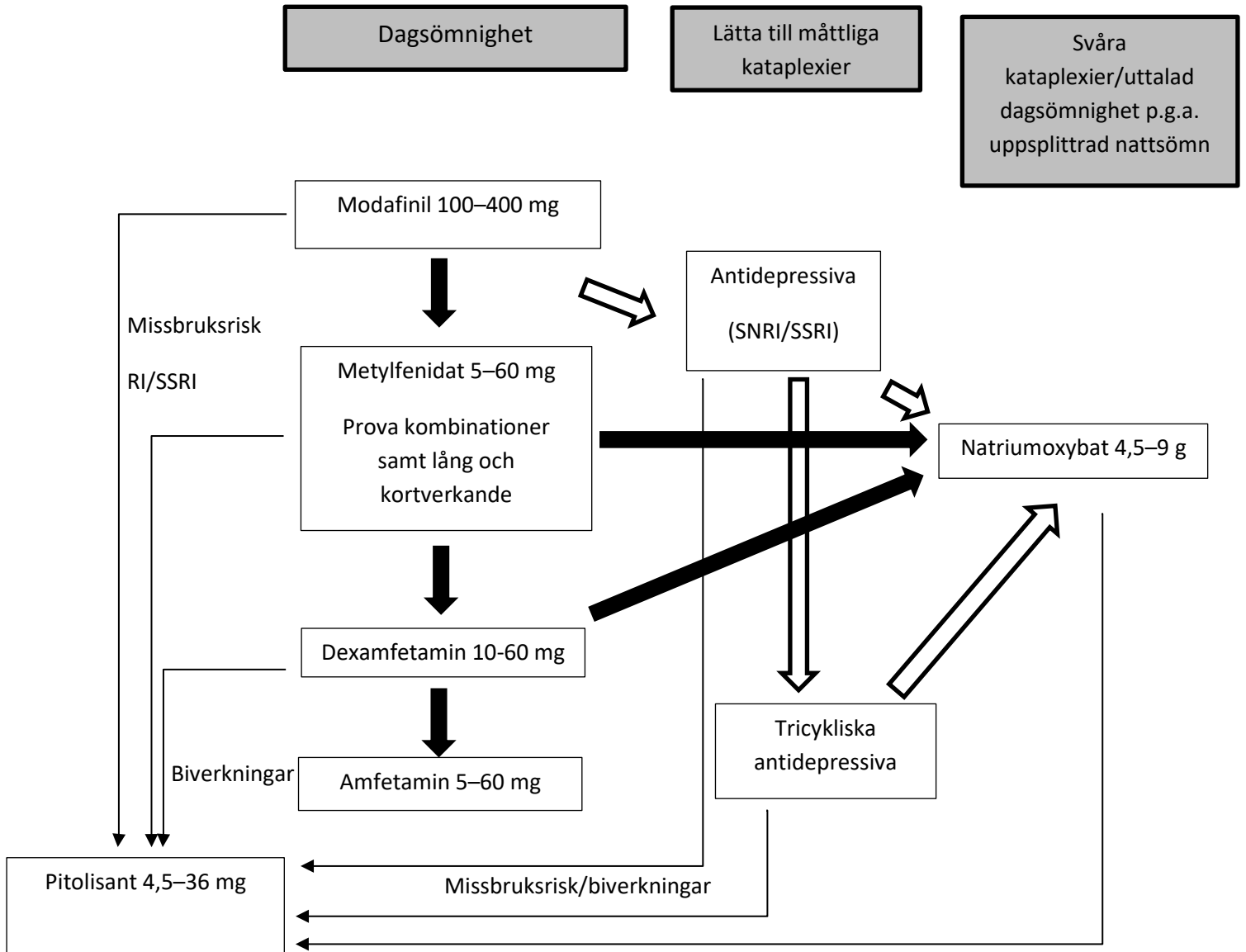
Vetenskapligt stöd saknas för att rekommendera förskrivning av något preparat mot narkolepsi under graviditet eller vid amning. För metylfenidat finns dock relativt stor erfarenhet av användning under graviditet under indikationen ADHD. Förskrivning av metylfenidat kan således ske, men med viss återhållsamhet till gravida kvinnor med narkolepsi vid välfungerande behandling, eller vid amning hos friskt och fullgånget barn. Andra centralstimulantia bör ej användas under graviditet.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter av modafinil. Data från ett graviditetsregister gör att det finns misstanke om kongenitala missbildningar. Därför avråds från behandling vid graviditet.

Det är oklart om det föreligger risk för fosterskada vid användning av natriumoxybat hos människa. Då preparatet passerar placenta ska det därför inte ges till gravida. Natriumoxybat och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk och preparatet ska inte användas under amning.

Pitolisant ska inte användas vid graviditet om inte den potentiella nyttan överstiger risken för fostret. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet. Kvinnor i fertil ålder måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och minst 3 veckor efter avslutad behandling. Eftersom pitolisant kan minska effekten av hormonella preventivmedel ska ett alternativt effektivt preventivmedel användas. Pitolisant bör inte användas under amning.

Algoritm för läkemedelsbehandling hos vuxna



Kombinationsbehandlingar vid otillräcklig effekt av monoterapi mot dagsömnighet:

Modafinil/metylfenidat/dexamfetamin + natriumoxybat
Modafinil + metyfenidat (kortverkande i låg dos)

Kombinationsbehandlingar vid otillräcklig effekt av monoterapi mot kataplexi:

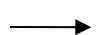
SNRI/SSRI + natriumoxybat



Öppen pil avser otillräcklig effekt mot kataplexier

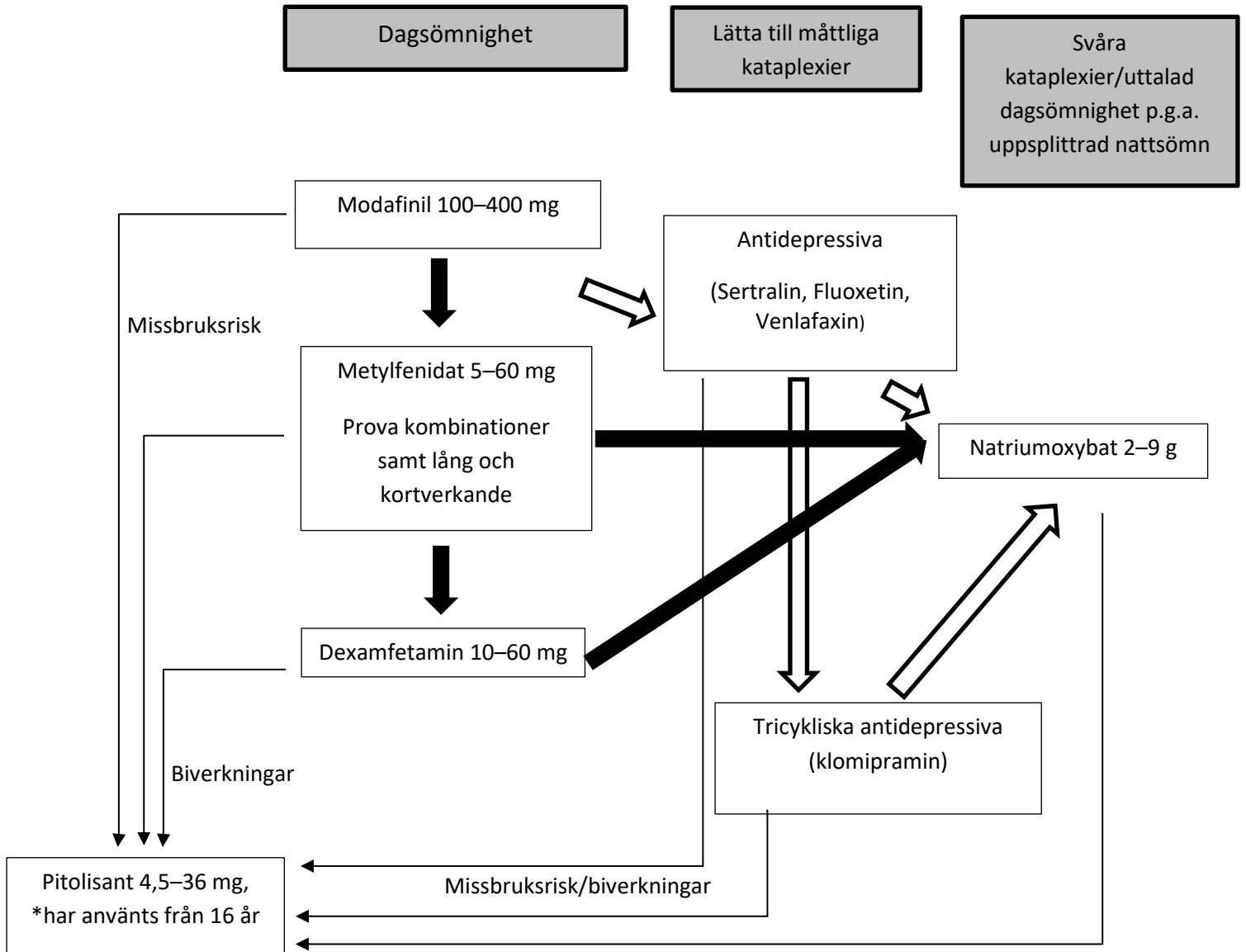


Fylld pil avser otillräcklig effekt mot dagsömnighet



Tunn pil avser biverkningar eller missbruksrisk

Algoritm för läkemedelsbehandling hos barn



Kombinationsbehandlingar vid otillräcklig effekt av monoterapi mot dagsömnighet:

- Modafinil + natriumoxybat
- Modafinil + metylfenidat (kortverkande i låg dos)

Kombinationsbehandlingar vid otillräcklig effekt av monoterapi mot kataplexi:

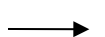
- SSRI + natriumoxybat



Öppen pil avser otillräcklig effekt mot kataplexier



Fylld pil avser otillräcklig effekt mot dagsömnighet



Tunn pil avser biverkningar eller missbruksrisk

Sjukskrivning

Personer med diagnosen narkolepsi har en stor skillnad i symtomatologi och arbetsförmågan kan vara allt från opåverkad vid lindrig sjukdom eller vid svår sjukdom omöjliggöra alla former av yrkesarbete. För personer som insjuknar som barn kan det innebära påverkan på möjligheten att genomföra studier, vilket också påverkar möjligheten till arbete som vuxen.

Arbetsförmågan förändras hos en individ över tid. Många har behov av vila under arbetsdagen. Deltidssjukskrivning med ett eller flera uppehåll för vila/sömn under arbetsdagen kan ibland möjliggöra att kvarstanna i arbete. Ackumulerad sömnbrist kan ibland motivera heltids sjukskrivning under en period för återhämtning samt för att minska risken för utmattningssyndrom.

Kronisk översömnhet sekundär till narkolepsi kan medföra svårigheter att fokusera uppmärksamheten, fatta beslut och att genomföra och avsluta arbetsuppgifter. Tillståndet kan leda till svårigheter att planera och genomföra sina dagliga rutiner, hantera sin aktivitetsnivå, samt att hantera stress och andra psykologiska krav.

Narkolepsi kan leda till nedsatt psykisk uthållighet, trötthet, nedsatt koncentrationsförmåga, påverkad intellektuell funktion, nedstämdhet och känslösvängningar. Mellan sömnperioderna har vissa narkolepsipatienter en normal vakenhet och intellektuell funktion, medan personer med mer uttalad påverkan på nattsömnen nästan konstant lider av trötthet och översömnhet. Kataplexi och ofrivilligt insomnande vid narkolepsi innebär betydande funktionsnedsättning och kan i vissa yrken innebära en betydande risk och innebär ofta hinder för yrkestrafik till exempel buss, taxi och lastbil.

Vårdnivå

Grundläggande bedömning och utredning av patienter med dagsömnhet sker inom primärvård eller hos barnläkare. Specialiserad utredning, diagnos av narkolepsi och behandling sker vid specialistmottagning inom barn- eller vuxenneurologi.

Uppföljning

Patienter med narkolepsi bör monitoreras i Svenska Narkolepsiregistret, där det finns effektvariabler som ESS, kataplexi, psykiska symtom, livskvalitet, arbetsförmåga, BMI och blodtryck. I synnerhet är detta viktigt för läkemedel med potentiellt svåra biverkningar som natriumoxybat, och för nya läkemedel där vi ännu inte har någon stor behandlingserfarenhet som pitolisant. Dessutom finns andra motiv för en heltäckande registrering av alla patienter i landet, mot bakgrund av att unga personer med kärllaktiva läkemedel som metylfenidat och modafinil kan öka risken för långtidseffekter på hjärta-kärl genom konstriktion av blodkärlen.

Ur ett samhällsekonomiskt perspektiv kan det också vara viktigt att särskilt utvärdera de icke rabatterade läkemedlen natriumoxybat och pitolisant. Regionernas samarbetsråd har uttryckt önskemål att det ska vara obligatoriskt att registrera natriumoxybat-behandling för de centra som

önskar använda detta läkemedel. I dagsläget uppskattas att cirka 70 procent av de patienter som står på natriumoxybat finns inkluderade i Narkolepsiregistret (2020).

Innehållsansvarig

Jonas Lind, specialist i neurologi, överläkare, med dr, neurologsektionen, medicinkliniken
Länssjukhuset Ryhov, Jönköping, Linköpings Universitet.

Deltagare i arbetsgruppen:

Anne-Marie Landtblom, specialist i neurologi, överläkare, professor, Akademiska Sjukhuset, Uppsala universitet

Johan Bjellvi, specialist i neurologi, överläkare, med dr, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Kristina Tedroff, specialist i barn- och ungdomsneurologi, överläkare, docent, Karolinska universitetssjukhuset och Institutet, Region Stockholm

Pia Andersson, Neuro Narkolepsi

Staffan Tavelin, ST-läkare i klinisk farmakologi, Norrlands universitetssjukhus, Region Västerbotten

Referenser

1. Hallböök T, Szakacs A, Bialek F, Landtblom AM, Malmgren K. Narkolepsi - ovanlig sjukdom som fått ökad uppmärksamhet. *Läkartidningen*. 2014;111:1-4.
2. Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y. Treatment Options for Narcolepsy. *CNS drugs*. 2016;30(5):369-79.
3. Perez-Carbonell L. Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Narcolepsy. *Current treatment options in neurology*. 2019;21(11):57.
4. Dauvilliers Y, Roth T, Guinta D, Alvarez-Horine S, Dynin E, Black J. Effect of sodium oxybate, modafinil, and their combination on disrupted nighttime sleep in narcolepsy. *Sleep medicine*. 2017;40:53-7.
5. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology*. 2013;12(11):1068-75.
6. Dauvilliers Y, Arnulf I, Szakacs Z, Leu-Semenescu S, Lecomte I, Scart-Gres C, et al. Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study. *Sleep*. 2019;42(11):1-11.
7. Powell J, Piszczatoski C, Garland S. Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Narcolepsy and Obstructive Sleep Apnea. *The Annals of pharmacotherapy*. 2020;54(10):1016-20.
8. Barker EC, Flygare J, Paruthi S, Sharkey KM. Living with Narcolepsy: Current Management Strategies, Future Prospects, and Overlooked Real-Life Concerns. *Nat Sci Sleep*. 2020;12:453-66.
9. Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, Poverennova I, Krylov S, Jankovic S, et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2017;16(3):200-7.
10. Morse AM, Kelly-Pieper K, Kothare SV. Management of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy With Baclofen. *Pediatric neurology*. 2019;93:39-42.