

Natriumoxibatbehandling av barn och unga vuxna med narkolepsi – en registerstudie i Halland och Västra Götaland

Examensarbete i medicin

Per Björck

Handledare:

Tove Hallböök, Attila Szakács och Niklas Darin



UNIVERSITY OF GOTHENBURG

Läkarprogrammet

Göteborg, Sverige 2016

Innehållsförteckning

Abstract	4
Bakgrund.....	5
Narkolepsi – förekomst och symptombild.....	5
Ökad dagsömnighet	5
Kataplexi	5
Sömnparalys samt hypnagoga och hypnopompa hallucinationer	6
Störd nattsömn	6
Associerade besvär	6
Patomekanism.....	6
Hypokretin och kataplexi.....	7
Autoimmunitet.....	7
Pandemrix	7
Klassifikation och diagnostik.....	8
Narkolepsi typ-I.....	8
Narkolepsi typ-II.....	8
Behandling	8
Centralstimulantia och modafinil.....	9
Antidepressiva	9
Natriumoxibat	9
Svenska narkolepsiregistret	11
Syfte	12
Vetenskapliga frågeställningar	12
Metod	13
Studiepopulationen	13
Inklusionskriterier	13
Exklusionskriterier.....	13
Identifiering av patientpopulationen.....	13
Bortfall	13
Medianålder vid inledd SXB-behandling	14
Mätinstrument	15
Skattningsskalor.....	15
Etiska aspekter	16
Dataregistrering och statistisk analys	16
Resultat	17
Effekt på dagsömnighet	17
Effekt på kataplexi.....	17

Biverkningar	18
Diskussion.....	20
Huvudsakliga fynd.....	20
Behandlingseffekt	20
Dagsömnighet	20
Kataplexi.....	21
Tolerabilitet, biverkningar och polyfarmaci	22
Styrkor och svagheter	23
Konklusion.....	24
Tack	24
Populärvetenskaplig sammanfattning	25
Referenser	27

Abstract

Background: Narcolepsy is a chronic neurological disease with a prevalence of 0,02-0,05 % in the western world. A massive increase in incidence occurred after the vaccination with Pandemrix against the H1N1-influenza. The clinical picture is characterized by excessive daytime sleepiness (EDS) with irresistible sleep attacks, cataplexy, sleep paralysis, sleep related hallucinations and nocturnal sleep disturbances. Available treatment is symptomatic and, although relieving, often inadequate in alleviating the plethora of associated symptoms. Sodium Oxybate (SXB) has in several studies shown a substantial effect in reduction of sleep related symptoms as well as cataplexy, thus presenting it as a versatile alternative to traditional combination treatment with stimulants and antidepressants. Efficacy and side effects are, however, sparsely examined in the pediatric population.

Aim: To investigate the effect of SXB on EDS and cataplexy in a population of patients with narcolepsy and to explore what side effects the population under examination has reported.

Methods: This retrospective study was given a population based design with the aim of including all patients with narcolepsy diagnosed according to ICSD-2.2 during 2000–2010 in the county of Halland and Västra Götaland treated with sodium oxybate. The evaluation of EDS was based on patient assessments with the Epworth Sleepiness Scale (ESS) and the evaluation of cataplexy on assessments made with the Stanford Cataplexy Scale. Evaluation of the substance under investigation was based on a comparison of assessments executed before and after initiated treatment with SXB registered in “The National Swedish Register on Narcolepsy”. The evaluation of side effects was based on data from medical records.

Results: Eighteen patients were identified and all but one had Pandemrix related narcolepsy. The median age was 18 years (range 11–22) of which seven were women. The median ESS scale score was decreased from 18, at the last evaluation before treatment, to 13.5, on the first assessment after three months of treatment. The median cataplexy scale score, compared using the same criteria, decreased from 10 to 8.5. Side effects were reported by 44 % of the patients, the most prevalent being gastrointestinal symptoms, decreased appetite, headache and perspiration. No patient abolished the treatment due to side effects.

Conclusions: In this population based study a significant decrease of EDS and a non-significant decrease of cataplexy was demonstrated after commenced treatment with SXB. The method of measuring cataplexy, practiced in this study, differs from the majority of similar studies, and its ability to detect all nuances of clinical relevance has revealed itself to be limited. The majority of the patients tolerated the substance well. This is the first study to conduct research based on data from the National Swedish Register on Narcolepsy.

Keywords: narcolepsy, children, young adults, sodium oxybate, cataplexy, excessive daytime sleepiness, side effects

Bakgrund

Narkolepsi – förekomst och symtombild

Narkolepsi med kataplexi är en kronisk neurologisk sjukdom med en prevalens i västvärlden på 20–50 per 100 000 individer. Incidensen för åtta europeiska länder under perioden 2000 till 2010 uppgavs i en rapport vara 0,93 per 100 000 personer och år (1). Sjukdomsdebut inträder från barndomen och uppåt och incidensen uppvisar en bimodal distribution med incidenstoppar i 15- respektive 36-årsåldern (2).

Sjukdomsbilden vid narkolepsi kännetecknas av en symptomtetrad som utgörs av ökad dagsömnighet, kataplexi, sömnparalys och hypnagoga eller hypnopompa hallucinationer. Det är även vanligt med störd nattsömn med skrämmande mardrömmar och frekventa uppvaknanden (2). Normal sömn kännetecknas av fem olika sömncykler som alla kulminerar i en episod av djupsömn och först därefter följs av REM-sömn. Sömnförloppet hos en patient med narkolepsi karaktäriseras emellertid av en instabilitet mellan de olika sömnstadierna och en benägenhet att redan vid insomnandet direkt inträda i REM-sömn. Det symptompektrum i form av kataplexi, hypnagoga hallucinationer och sömnparalys som uppstår vid narkolepsi kan förklaras just av hur inslag av REM-sömn, i form av livliga drömbilder och muskelatoni, interfererar med vakenhet (3). Bland patienter med narkolepsi förekommer även samsjuklighet med andra former av sömnstörningar som t.ex. obstruktivt sömnapné syndrom och Periodic Limb Movement Syndrome (PLMS) (4).

Ökad dagsömnighet

Det symptom som uppträder först är den ökade dagsömnigheten. Benägenheten att falla i sömn är oemotståndlig och risken ökar i anslutning till passiva aktiviteter. Sömnattackerna beskrivs oftast som vederkvickande men detta är mindre uttalat hos barn. De korta attackvisa sömnepisoderna är ofta associerade med drömmar och uppträder dagligen, även om en betydande individuell frekvensvariation föreligger. Detta symptom är ofta det mest besvärande för patienten och följaktligen också den dominerande orsaken till att patienten slutligen söker vård (2).

Kataplexi

Kataplexi är ett tillstånd av plötslig ofrivillig muskelparalys som uppträder i vaket tillstånd. Tonusförlusten är i princip alltid bilateral, även om gradmässig sidskillnad kan föreligga, och kan påverka all skelettmuskulatur bortsett från diafragma och extraokulär muskulatur. Kraftigast drabbas ofta ansikts- och nackmuskulatur vilket manifesteras i den typiska symtombilden – dysartri, tonusförlust i käke och huvudets posturala muskulatur – vilken går under benämningen ”facies cataplecticus” (5). Kataplexi som fenomen påminner om REM-sömn. Elektrofysiologiska undersökningar bekräftar att områdena i hjärnan som svarar för atonin under REM-sömn är aktiva även under kataplexi (4). Vid båda dessa tillstånd sker ett bortfall av senreflexer och det faktum att kataplexibenägenheten hämmas av läkemedel, t.ex. antidepressiva, som även har en hämmande effekt på REM-sömn talar starkt för ett släktskap tillstånden

emellan (6). Vid kataplexi bibehåller patienten emellertid medvetandet vilket tros bero på den bibehållna funktionen hos vakenhetsfrämjande histaminergera neuron (7).

Kataplexi utlöses i huvudsak av emotionella stimuli. Även om negativa känslouttryck som ilska och frustration ibland är den utlösande faktorn är det i synnerhet positiva känslouttryck som ger upphov till fenomenet (4). Humoristiska inslag kan således få stora sociala konsekvenser och även om patienten ofta har förvarningar medför det en ökad risk för fallskador (5).

Sömnpa­rals samt hypnagoga och hypnopompa hallucinationer

Sömnpa­rals är ett förlamningstillstånd som inträder i anslutning till insomnande eller uppvaknande. Patient­en är delvis medveten men försatt i total muskelatoni och även om tillståndet ofta är kortvarigt förekommer min­utlånga episoder. Ibland ackompanjeras fenomenet dessutom av – ofta skrämmande och hotfulla – hallucinationer av audiell, visuell eller taktill art (2). Sömnpa­rals är liksom kataplexi en dissocierad patologisk manifestation av den generella muskelatoni som karaktäriserar REM-sömn (8).

Störd nattsömn

Symptombilden vid narkolepsi karaktäriseras inte enbart av sömnattacker dagtid. Den fragmenterade nattsömn som upp till en tredjedel av patienterna uppvisar tyder på att det rör sig om en mer generell störning av regleringen mellan sömn och vakenhet. Visserligen sker insomning ofta omedelbart vid sänggående men därefter avbryts sömnen upprepade gånger, ofta av bisarra mardrömmar och hallucinationer, med en markant fragmenterad nattsömn och brist på djupsömn som konsekvens (2).

Associerade besvär

Initialt ses ofta viktuppgång och bland barn och ungdomar uppträder inte sällan psykiatriska besvär inklusive beteendeproblem (9, 10).

Patomekanism

Typ 1-narkolepsi tros uppstå genom destruktion av hypokretinerga neuron (11). Hypokretin, en neuropeptid som produceras av dessa celler, spelar en central roll vid regleringen av sömn och vakenhet genom att förhindra övergången till REM-sömn och dess roll vid patogenesen stöds t.ex. av upptäckten att majoriteten av narkolepsipatienter inte uppvisar någon mätbar halt i likvor (CSF) (12). Dessa neuron, utslutande belägna i laterala hypothalamus, har vida projektioner till vakenhetsfrämjande ascenderande bansystem; föremål för kontakten är noradrenerga celler i locus coeruleus, serotonerga celler i nucleus raphe, kolinerga celler i basala framhjärnan, dopaminerga celler i substantia nigra och ventrala tegmentella arean samt histaminergera celler i nucleus tuberomamillare (13). Förlusten av hypokretinerga nervceller resulterar således i en indirekt påverkan på modulatoriska transmittersystem associerade med dessa kärnor av betydelse för regleringen av sömn och vakenhet (14).

Hypokretin och kataplexi

Utöver reläfunktionen mellan sömn och vakenhet har hypokretin en association till kataplexi. Mer än 90 % av patienter med narkolepsi och kataplexi har låga nivåer av hypokretin (<110 pg/ml) i CSF. I en postmortemstudie uppvisade endast 33 % av narkolepsipatienter utan kataplexi en förlust av hypokretinerga neuron (5). Ställt i relation till fynd som visar att hjärnvävnad hos narkolepsipatienter i princip kan uppvisa en total frånvaro av hypokretinneuron ger detta vidare belägg för kopplingen mellan kataplexi och hypokretinbrist (15).

Det har påvisats med funktionell neuroradiologi (fMRI) att narkolepsipatienter vid bearbetning av humoristiska stimuli har en underfunktion i hypothalamus såväl som en ökad aktivitet i amygdala (en limbisk kärna av betydelse vid bearbetning av känslor). Underaktiviteten i hypokretinsystemet, som i normala fall inhiberar amygdala, kan vara förklaringen till den överdrivna aktiveringen av denna kärna (16). Hämmande GABA-neuron i amygdala projicerar i sin tur till locus coeruleus, en noradrenerg kärna som upprätthåller muskeltonus under vakenhet (17). Att tröskelvärdet för aktivering av amygdala i samband med humoristiska stimuli är lägre för narkolepsipatienter än friska kontroller (6) kan därmed neurofysiologiskt förklara hur kataplexiattacker utlöses av hämning av denna cellpopulation (5). Den abnormala funktionen i amygdala under kataplexi kan i sin tur knytas till hypokretinbrist eftersom frisättningen hos friska individer är som störst då de upplever positiva känslor (18).

Autoimmunitet

Mycket pekar mot att typ 1-narkolepsi är en autoimmun sjukdom med association till en specifik HLA-typ (DQB1*06:02) (11). Förekomsten av denna allel varierar mellan olika folkgrupper; i USA befanns t.ex. 12 % av asiater, 25 % av vita och 38 % av afroamerikaner vara bärare (2). Den skandinaviska befolkningen har en förhållandevis hög prevalens, 25–30 % (9). Haplotypen är således vanligt förekommande men det faktum att den föreligger hos i princip alla narkolepsipatienter med kataplexi indikerar en stark association (9). Sambandet stärks ytterligare av en studie där homozygota för denna allel uppvisade en femfaldig riskökning för att insjukna i narkolepsi (19). Post mortem-studier av narkolepsipatienter visar dessutom att hypokretinneuron är måltavla för ytterst selektiv destruktion. Hjärnvävnad kan uppvisa en total förlust av hypokretinneuron samtidigt som närbelägna melatoninneuron lämnats påfallande intakta (15). Detta ger bilden av ett specifikt snarare än regionalt angrepp, förenlig med hypotesen om immunmedierad destruktion.

Pandemrix

Sjukdomen fick ökad aktualitet då massvaccinationen med Pandemrix, som omfattade 78 % av den svenska barnpopulationen sammanföll med ett epidemiskt insjuknande i narkolepsi (20). Narkolepsi kan utlösas av luftvägsinfektioner i sig; i en kinesisk studie påvisades såväl en säsongsbunden samvariation med influensaepidemier som en tre- till fyrafaldig incidensökning i samband med H1N1-säsongen oberoende av vaccinationsgrad (21). Emellertid har studier från ett flertal länder efter hand kunnat säkerställa ett specifikt samband mellan vaccinationen och den kraftiga incidensökningen för narkolepsi (20, 22, 23). Utöver influensa, i synnerhet H1N1-serotypen, förefaller streptokockinfektioner vara triggerfaktorer och narkolepsivågen i samband med H1N1-pandemin och -

vaccinationen har lett till spekulationer om att molekylär mimikry via en komponent i vaccinet kan utlösa autoimmunitet hos specifikt predisponerade individer (11).

Sammantaget pekar HLA-associationen, den selektiva neuronförlusten och associationen till Pandemrixvaccinationen i riktning mot att typ 1-narkolepsi är en autoimmun sjukdom men det råder inom forskarvärlden fortfarande oenighet i frågan; trots idogt letande har fortfarande inte några antikroppar specifikt riktade mot komponenter i hypokretinsystemet påträffats.

Klassifikation och diagnostik

I och med introduktionen av den tredje versionen av International Classification of Sleep Disorders 3 (ICSD-3) lämnades den gamla uppdelningen i narkolepsi med och utan kataplexi (24). Den nya distinktionen görs mellan typ I- och typ II-narkolepsi där den förstnämnda kännetecknas av hypokretinbrist.

Narkolepsi typ-I

För diagnos krävs följande två kriterier:

Daglig förekomst av oemotståndliga sömnattacker under minst tre månader
Närvaron av en eller båda av följande kriterier:

- 1) kataplexi och en medelinsomningstid under åtta minuter samt två eller flera Sleep Onset REM-periods (SOREMPS) vid multipelt sömnlattenstest (MSLT)
- 2) hypokretinhalt i CSF under 110 pg/ml

Narkolepsi typ-II

För diagnos av typ II-narkolepsi krävs att alla nedanstående fem kriterier är uppfyllda:

- 1) daglig förekomst av oemotståndliga sömnattacker under minst tre månader
- 2) kataplexi och en medelinsomningstid under åtta minuter samt två eller flera Sleep Onset REM-Periods (SOREMPS) vid multipelt sömnlattenstest (MSLT)
- 3) avsaknad av kataplexi
- 4) antingen att CSF-hypokretin inte mätts eller att halten är över 110 pg/ml
- 5) hypersomnin kan inte bättre förklaras av andra orsaker (t.ex. sömnapné syndrom, störd dygnsrytm, depression, missbruk eller andra neurologiska sjukdomar)

HLA-typning ger ytterligare vägledning. Ett negativt resultat är osannolikt vid typ 1-narkolepsi (2).

Behandling

Behandlingen vid narkolepsi är symptomatisk och inriktad på kardinalsymptomen dagsömnighet, kataplexi och nattlig dyssomni. Preparaten kan hänföras till tre

grupper – centralstimulantia, antidepressiva och natriumoxibat (SXB). Värt att notera är att inga av de aktuella läkemedlen har indikation för behandling av barn.

Centralstimulantia och modafinil

Behandlingen av hypersomni vid narkolepsi utgörs av centralstimulantia. Bruket inleddes redan 1933 med benzedrinsulfat och sedan dess har amfetamin såväl som metylfenidat och andra vakenhetshöjande medel utgjort hörnstenar i behandlingsarsenalen.

Amfetaminer ökar monoaminfrisättning i huvudsak genom ett inverterat synaptiskt utflöde genom dopamintransportörer (DAT). Vid högre doser kan den intracellulära upplagringen av monoaminer via vesikulära monoamintransportörer (VMAT) påverkas och det är också i det högre dosspannet som en viss marginell effekt på kataplexi kan noteras. Metylfenidat påverkar också återupptaget av monoaminer, dock utan påverkan på DAT och VMAT (25). Tachykardi, anorexi, palpitationer och hypertoni är biverkningar behäftade med dessa preparat (14).

För närvarande anges den vakenhetshöjande substansen modafinil som förstahandsval vid behandling av dagsömnighet hos vuxna (9). Verkningsmekanismen för denna substans är ännu inte helt klarlagd. Den tidigare uppfattningen att Modafinil, till skillnad från amfetamin och metylfenidat, inte har dopaminfrisättning som central mekanism har ifrågasatts i studier som visar att även detta preparat i terapeutiska doser genererar en ökad dopaminfrisättning i hjärnan via blockad av dopamintransportörer (26).

Antidepressiva

Antidepressiva preparat har använts sedan 1970-talet för att behandla kataplexi vid narkolepsi. De tricykliska antidepressiva preparat (TCA) som användes vid denna tidpunkt har successivt börjat ersättas av moderna SSRI- och SNRI-preparat med skonsammare biverkningsprofil. Även om det råder enighet kring dessa medels effekt mot kataplexi föreligger inga resultat från randomiserade dubbelblinda studier som styrker det som länge varit klinisk konsensus i frågan (9). Ett antidepressivum har, utöver verkan mot kataplexi, en dubbel roll inom den terapeutiska arsenalen eftersom många av patienterna lider av depressiva besvär (10).

TCA verkar genom att ospecifikt inhibera återupptaget av monoaminer och har därmed bredare effekt än SSRI-preparat som i huvudsak blockerar serotoninåterupptag. Utöver terapeutisk effekt på noradrenalin-, serotonin- och dopaminåterupptag ses histaminerga och kolinerga bieffekter. En kliniskt betydelsefull biverkan som kan ses vid abrupt utsättning av dessa preparat är status cataplecticus – en ökning i frekvens och symptomgrad av kataplexi (14). Noradrenalin förefaller ha störst verkan mot kataplexi (27). Av denna anledning används ofta med fördel SNRI-preparat, i synnerhet Venlafaxin, med bredare verkningsmekanism (28).

Natriumoxibat

Ett alternativ med mångsidig behandlingsprofil är natriumoxibat (SXB). Preparatet har indikation vid kataplexi och störd nattsömn men används med framgång för att behandla flera symptomtyttringar. En dosrelaterad ökning av djupsömn i kombination med färre nattliga uppvaknanden har rapporterats vilket ger belägg för förbättrad och mindre fragmenterad sömnarkitektur (29). Parallellt

med dessa fynd har det visats att preparatet ger märkbar förbättring även av sjukdomens symptommanifestationer under dagtid – en signifikant minskning av dagsömnighet kunde påvisas i ett antal studier (30-32) liksom en tydlig reduktion av antalet kataplexiattacker (30, 32-34). Dessutom uppvisar SXB till skillnad från antidepressiva inte någon tendens till reboundeffekter vid utsättning (35). Effekt har påvisats även mot sömnparalys och hallucinationer (25) även om denna förefaller mindre påtaglig (31, 33).

SXB som säljs under handelsnamnet Xyrem är ett natriumsalt av gammahydroxysmorsyra, GHB, ett narkotikaklassat preparat med betydande missbrukspotential. Preparatet administreras i lösningsform vid två nattliga doseringstillfällen. En vanlig inledningsdos är 4,5 g och den rekommenderade maximala dosen är 9 g vid behandling av vuxna. Lägre doser och försiktigare dositering tillämpas för barn. Natriumoxibatbehandling är sparsamt studerat inom den pediatrika populationen och befintliga studier kännetecknas av liten patientpopulation (31, 32, 36, 37).

GHB är en naturligt förekommande GABA-metabolit som tjänar som neurotransmittor i CNS men även om åtskilliga bindningsställen med hög- och lågaffinitet har kartlagts är den exakta verkningsmekanismen inte fastställd. Den sedativa effekten utövar GHB t.ex. via interaktion med specifika inhibitoriska GHB- och GABA-B-receptorer (38). Effekten vid GABA-B-receptorn kan emellertid inte till fullo förklara medlets terapeutiska effekt, dels eftersom det har låg affinitet för denna receptor och dels eftersom man observerat olika resultat för olika arter vid djurförsök (25). Dessutom visade resultatet från en klinisk jämförelse mellan SXB och baclofen, en renodlad agonist vid GABA-B-receptorn, att endast SXB hade effekt mot kataplexi och dagsömnighet (39). Medlets farmakologiska verkan är sammanfattningsvis fortfarande föremål för forskning och diskussion.

Biverkningar

I FASS och Läkemedelsverkets kunskapsdokument om natriumoxibat uppges de mest frekventa biverkningarna vara illamående, aptitminskning, huvudvärk, yrsel och morgontrötthet (9). Likaså är aptitminskning och viktnedgång vanligt förekommande. Psykiatriska besvär, däribland depression och i ovanliga fall psykos, förekommer liksom parasomnier och urininkontinens. Försiktighet skall iakttas då det smala terapeutiska fönstret med risk för CNS-depression, i synnerhet vid samtidigt intag av andra andningsdeprimerande läkemedel, är en potentiell riskfaktor (9). Värt att ta i beaktande är också preparatets benägenhet att öka GH-frisättning (40).

Tillgängliga studier för såväl barn som vuxna ger emellertid bilden av SXB som ett relativt väl tolererat preparat och allvarliga incidenter under behandling är ovanliga (31, 32, 34). Efter lanseringen av Xyrem gjordes också en översyn för att utreda preparatets beroende- och missbrukspotential i vilken det konstaterades att risken för missbruk är låg (41). Detta kan förklaras av att hypokretinbrist leder till nedreglering av hjärnans belöningssystem (42).

Svenska narkolepsiregistret

Svenska narkolepsiregistret uppstod 2012 som en gren av Svenska neuroregistret på initiativ av Läkemedelsverket. Syftet var att möjliggöra uppföljning av sjukdomsutveckling och behandlingseffekt över tid hos patienter med narkolepsi och därmed erbjuda en kvalitativ uppföljning av Pandemrixrelaterade insjuknanden. Trots att SXB i läkemedelsverkets kunskapsdokument anges som förstahandsval vid behandling av dyssomni och kataplexi hos vuxna omfattas det inte av läkemedelsförmånen (9). SKL har emellertid givit rekommendationer till samtliga landsting att bevilja finansiering av SXB under förutsättning att samtliga patienter som insätts på preparatet ifråga registreras och följs med avseende på effekt och biverkningar.

Syfte

Syftet är att i en populationsbaserad kohort av barn och ungdomar utifrån data i det svenska narkolepsiregistret och patientjournaler undersöka hur dagsömnighet och kataplexi, mätt med två validerade självskattningsformulär, påverkats av insatt SXB-behandling hos patienter diagnostiserade med narkolepsi mellan åren 2000 och 2010 i Halland och Västra Götaland. Utöver detta är avsikten att undersöka hur denna patientgrupp har upplevt preparatets biverkningsprofil.

Vetenskapliga frågeställningar

- 1) Hur påverkas dagsömnigheten hos den undersökta populationen av natriumoxibatbehandling, mätt med ESS (Epworth Sleepiness Scale)?
- 2) Hur påverkas kataplexin hos den undersökta populationen av natriumoxibatbehandling, mätt med kataplexiskalan?
- 3) Vilka biverkningar av natriumoxybatbehandling uppger den undersökta populationen?

Metod

Studiepopulationen

Den definierade studiekohorten innefattar alla patienter som insjuknat i narkolepsi mellan åren 2000 och 2010 i Halland och Västra Götaland som medicineras eller har medicinerats med SXB.

Inklusionskriterier

- 1) patienterna skall ha tillhört Hallands- eller Västra Götalandsregionen vid tidpunkt för diagnos
- 2) patienternas symptom skall ha debuterat mellan år 2000 och 2010
- 3) narkolepsidiagnosen för de enskilda patienterna skall ha ställts enligt de kriterier som finns angivna i andra utgåvan av International Classification of Sleep Disorders, ICSD-2.22
- 4) patienterna har eller har haft behandling med SXB under perioden mellan januari 2000 och oktober 2015
- 5) det förelåg skattning med ESS- och kataplexiskalan före respektive efter påbörjad SXB-behandling
- 6) patienten skall ha samtyckt till medverkan i studien

Exklusionskriterier

Exklusionskriterierna utgjordes av bristfällig dokumentation beträffande utredning och uppfyllda diagnoskriterier samt avsaknad av skattning av EDS och kataplexi före respektive efter påbörjad SXB-behandling.

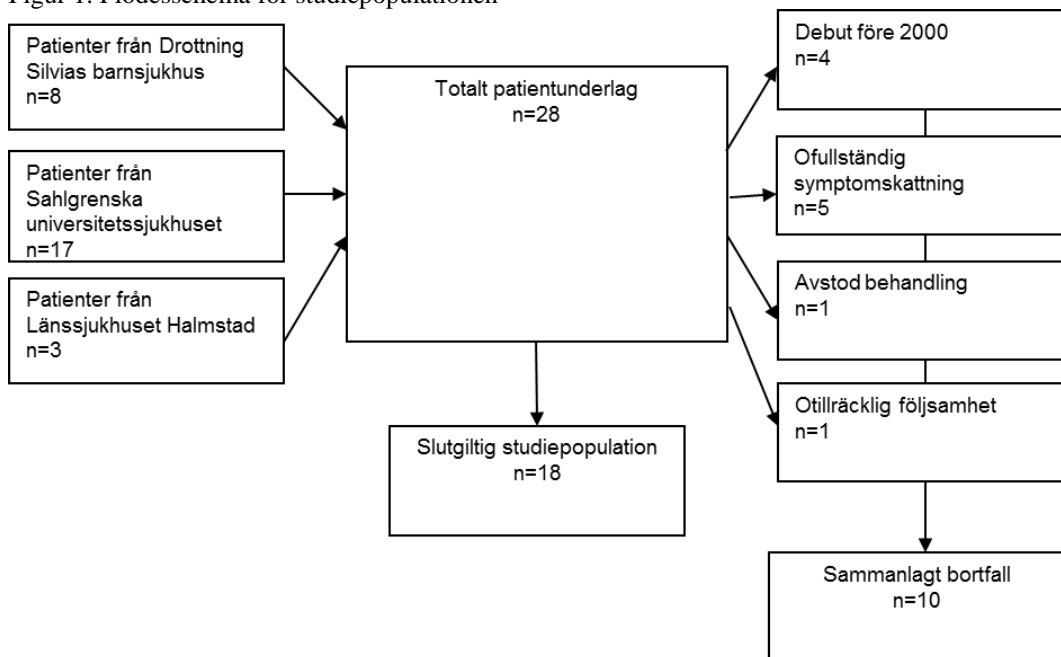
Identifiering av patientpopulationen

På Sahlgrenska och Östra universitetssjukhuset i Göteborg samt länssjukhuset i Halmstad identifierades totalt 28 patienter som behandlades eller tidigare behandlats med SXB. Fem av de patienter som inte redan förekom i Svenska narkolepsiregistret registrerades därefter. Det var också nödvändigt att komplettera data med utgångspunkt från tillgängliga journalhandlingar för flera redan registrerade patienter. Demografiska data för patienterna i den slutgiltiga studiekohorten framgår av figur 1. Av de arton patienter som uppfyllde inklusionskriterierna bedömdes två uppfylla kraven efter att komplettering av symptomskattning efter insatt behandling genomförts.

Bortfall

De som bortföll diskvalificerades av olika skäl: fyra patienter exkluderades då tidpunkten för symptomdebuten inte föll inom det definierade datumspannet, fem saknades skattningar före eller efter insatt behandling, i ett fall visade sig patienten vid närmare granskning ha avstått från att inleda behandling och i ett fall hindrade bristfällig följsamhet utvärdering av preparatets effekt.

Figur 1. Flödesschema för studiepopulationen



Summan för bortfall är mindre än summan av de individuella posterna eftersom bortfall i vissa fall motiverades av flera orsaker för en och samma patient

En deskriptiv redogörelse för den kvarvarande kohorten sammanställdes och finns presenterad i tabell 1. SXB-behandlingens duration, uppgifter om dosändringar över tid samt övrig medicinerings patienterna stod på från insättning av SXB och under studieperioden kartlades. Vid studiestarten hade tio av patienterna överförs till vuxenvård.

Tabell 1. Demografi

Medianålder vid sjukdomsdebut (år)		12,5 (5–16)
Medianålder vid inledd SXB-behandling		16,5 (9–20)
Karakteristika		Patientantal
Vaccinerade med Pandemrix		17/18
Kön	Män	11/18
	Kvinnor	7/18
Symptom	Kataplexi	17/18
	Hallucinationer	11/18
	Sömnpa­ralys	9/18
	Störd nattsömn	18/18

MSLT	Positiv	17/18
HLA*DQB1*0602	Negativ	0/16
	Positiv	16/16
CSF Hypokretin-1	>110 pg/ml	2/17
	<110 pg/ml	15/17
Övrig farmakologisk behandling vid insättning av SXB	Metylfenidat	15/18
	SSRI/SNRI	12/18
	Amfetamin	2/18
	TCA	1/18
	Flera läkemedel i kombination	12/18
	Ingen behandling	0/18

MSLT=multipelt sömnlattenstest; HLA=humant leukocytantigen; CSF=cerebrospinalvätska; SSRI=selektiv serotoninåterupptagshämmare; SNRI=serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare; TCA=tricykliska antidepressiva

Mätinstrument

Av betydelse för denna studie är möjligheten att i Svenska narkolepsiregistret överblicka diagnostiska värden, datum för H1N1-vaccination, patientens medicinerings inklusive dosering över tid samt patientens symptomutveckling mätt med ESS- och kataplexiskalan. Data extraherades i forskningssyfte efter inhämtning av etiskt godkännande och samtycke av forskningsnämnden.

Skattningsskalor

Symtomskattningen baserades på de skalor som tillämpas i Narkolepsiregistret. Dagsömnigheten mäts med ESS, en validerad fyrgradig skala med spännvidden 0–3 poäng, med vilken patienten uppskattar risken att somna i åtta olika vardagssituationer. Det sammantagna resultatet kan därmed sträcka sig mellan 0–24 poäng; den normala friska populationen ligger inom spannet 0–10 poäng medan narkolepsipatienter skattar från 13 och uppåt med ett medelvärde på 18 poäng. För skattning av kataplexigraden användes kataplexiskalan som tillämpas i Svenska Narkolepsiregistret från Sleep Disorders Research Questionnaire (SDRQ) utvecklat av Stanford University Center for Narcolepsy and Related Disorders. Sektionen om kataplexi utgörs av trettio frågor med vilka patienten skattar olika aspekter av sin kataplexi. I studien tillämpas det kvantitativa värdet av fråga 83 a–g, i vilken patienten för sju olika vardagliga situationer värderar sin kataplexifrekvens, som ligger till grund för skattningarna i Narkolepsiregistret.

För fyra patienter skattades kataplexi med Ullanlinna Narcolepsy Scale. Med utgångspunkt i skalornas väsensskilda utformning fattades beslutet att inte nyttja dessa vid utvärdering av behandlingseffekt. En av dessa fyra skattad uteslutande denna skala exkluderades därmed från utvärdering av kataplexi. Vidare påträffades även skattningar med en variant av Stanfordskalan av så likartad utformning att omtolkning kunde ske med bibehållen samstämmighet.

För att utvärdera preparatets effekt med avseende på dagsömnighet och kataplexi fattades beslutet att jämföra den första skattningen genomförd före insättning av SXB, den mest aktuella ögonblicksbilden av patientens mående i anslutning till inledd terapi, med den första skattningen efter insättning, den första skattningen efter tre månader och den första skattningen efter sex månader. Glest fördelade mätvärden över tid begränsade möjligheten att göra jämförelser vid specifika tidsintervall.

För att kartlägga patienternas biverkningsprofil granskades journalhandlingar och Narkolepsiregistret från remitteringstillfället till tidpunkten för studiens början. Tillförlitligheten beror i detta fall på hur noggrant patientens uppgifter registrerats samt hur öppet patienten förmedlat dylik information. Värderingen av dessa data måste också ställas i relation till patientens samtidiga behandling och de biverkningspektra med vilka dessa preparat är behäftade.

Etiska aspekter

Samtliga patienter erhöll skriftlig information beträffande studiens syfte och utformning med en uppmaning att aktivt avböja om de inte samtyckte till medverkan. Patienter registrerade i Narkolepsiregistret har redan på ett tidigare stadium formellt samtyckt till att data kan komma att användas i forskningssyfte. För de patienter som inte tidigare registrerats tillämpades principen om passivt samtycke där patienterna i ett informationsbrev uppmanades att ta kontakt och aktivt avböja om samtycke att delta i registret inte medgavs. Studien har godkänts av Etiska kommittén med dnr: 246-11.

Dataregistrering och statistisk analys

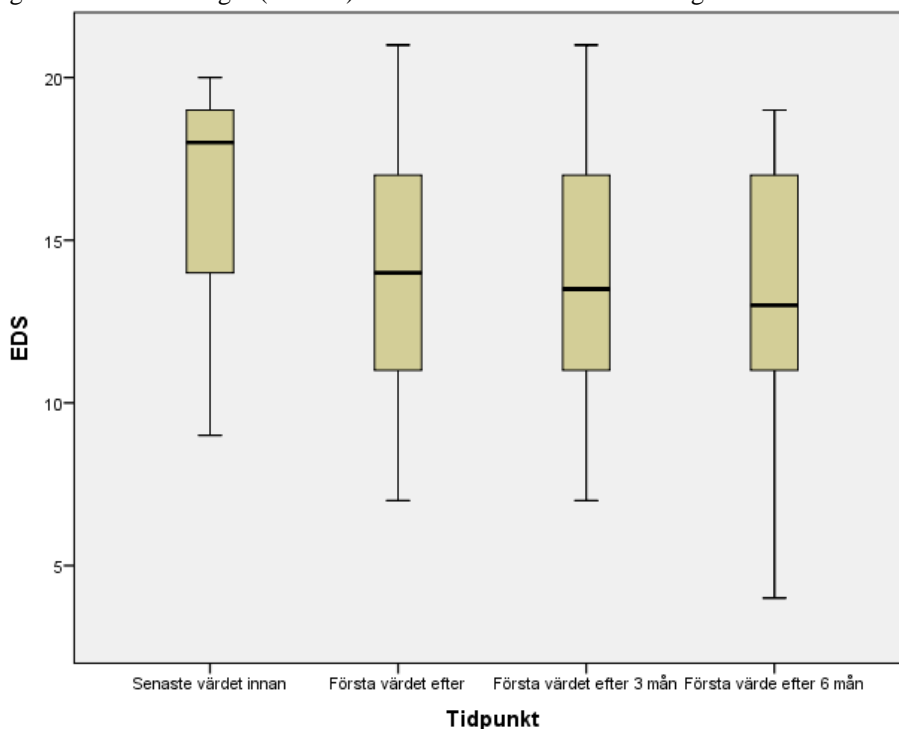
Registrering av patientdata utfördes med programvaran Microsoft Excel 2010. Analysering av insamlat material genomfördes med Wilcoxon Signed Ranks Test med programvaran SPSS version 23 i samverkan med sakkunnig och oberoende statistisk analytiker.

Resultat

Effekt på dagsömnighet

EDS undersöktes hos sjutton av arton patienter varav sju var kvinnor (figur 2, tabell 2). Medianåldern var 18 år (range 11–22 år) och medianuppföljningstiden från starten av SXB till sista mättillfället med ESS-skalan var 10 månader (range 1–15). ESS-medianvärdet var 18 skalpoäng (range 9–20) före starten av SXB-behandlingen och första medianvärdet efter tre månaders SXB-behandling var 13,5 skalpoäng (range 7–21; $p=0,007$) (tabell 2).

Figur 2. ESS-skattningar (median) före och efter inledd behandling med SXB

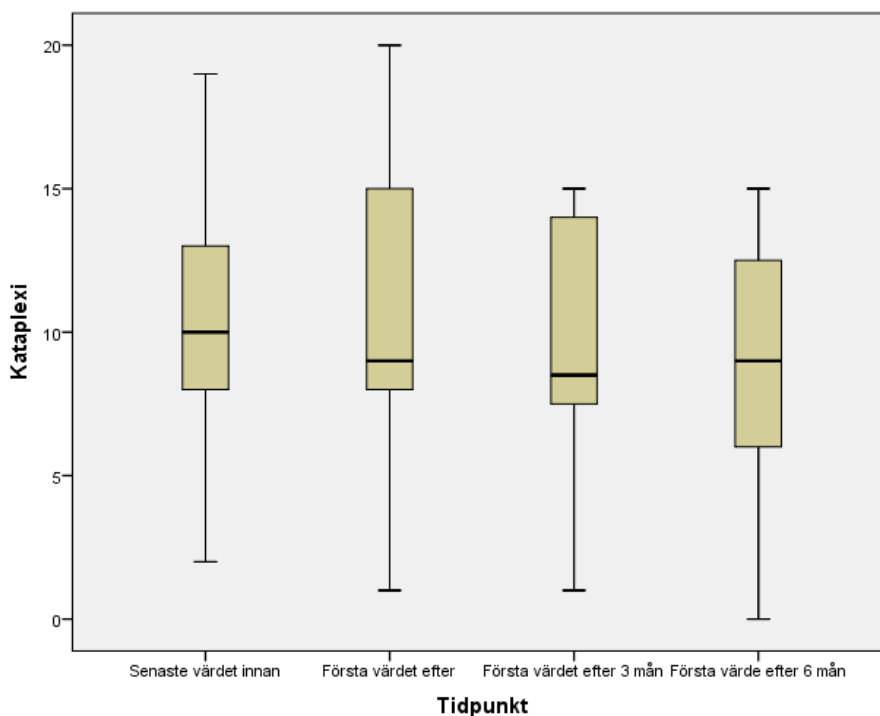


ESS=Epworth Sleepiness Scale; EDS=Excessive Daytime Sleepiness; SXB=natriumoxibat
Mätpunkterna på tidsaxeln avser det närmsta skattningsvärdet innan insatt behandling följt av det första mätvärdet efter, det första mätvärdet efter tre månaders samt det första mätvärdet efter sex månaders behandling.

Effekt på kataplexi

Kataplexi undersöktes hos tretton av arton patienter varav fem var kvinnor. Medianåldern för gruppen var 18 år (range 13–21) och medianuppföljningstiden från starten av SXB till sista mättillfället med kataplexi-skalan var 10 månader (range 1–15). Kataplexi medianvärdet var 10 skalpoäng (range 2–19) före starten av SXB-behandlingen och första medianvärdet efter 3 månaders SXB-behandling 8,5 skalpoäng (range 1–15; $p=0,755$) (tabell 2, figur 2).

Figur 3. Kataplexiskattningar (median) före och efter inledd behandling med SXB



Mätpunkterna på tidsaxeln avser det närmsta skattningsvärdet innan insatt behandling följt av det första mätvärdet efter, det första mätvärdet efter tre månaders samt det första mätvärdet efter sex månaders behandling; SXB=Natriumoxibat

Tabell 2. Symptomskattningar av EDS och kataplexi samt signifikansberäkningar

Tidpunkt för mätning	EDS ^a			Kataplexi ^b		
	Antal (n)	Median (range)	p-värde	Antal (n)	Median (range)	p-värde
Före SXB	17	18 (9–20)		13	10 (2–19)	
Första värdet efter SXB	17	14 (7–21)	0,007	13	9 (1–20)	0,753
Första värdet 3 mån. efter SXB	16	13,5 (7–21)	0,016	12	8,5 (1–15)	0,755
Första värdet 6 mån. efter SXB	14	13 (4–19)	0,006	11	9 (0–15)	0,677

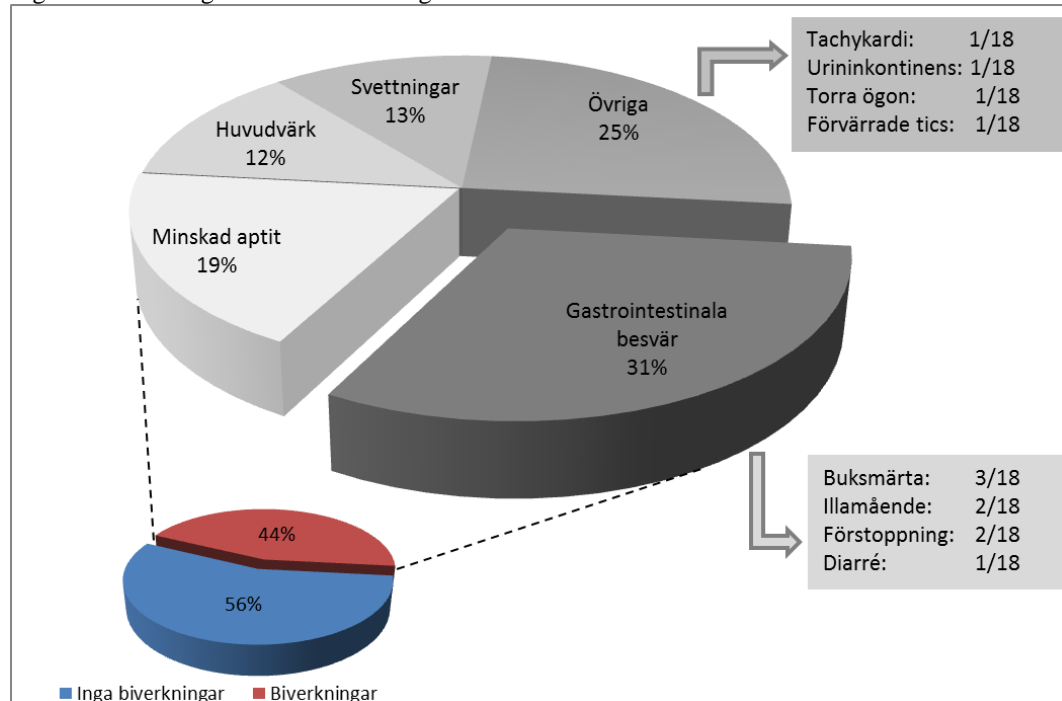
^aEn patient bortföll p.g.a. otillförlitlig skattning, utförd för långt innan behandlingsstart; vid de två senaste mättillfällena bortföll fler patienter p.g.a. otillräcklig data vid dessa tidpunkter. ^bTvå patienter bortföll p.g.a. otillförlitlig skattning, utförd för långt innan behandlingsstart; en bortföll p.g.a. att skattningar utförts med annan skala, en saknade mätvärden för kataplexi innan behandlingsstart och en uppvisade en symptombild utan kataplexi. Signifikans ansågs föreligga vid $p < 0,05$; SXB=Natriumoxibat

Biverkningar

Frekvensen av inrapporterade biverkningar undersöktes för samtliga arton patienter. Mediantosen av SXB var 6,5 g/dygn (range 3–9 g) och den genomsnittliga uppföljningstiden var 20 månader (range 1–40 månader). Ingen av de patienter som ursprungligen inkluderades i studien avbröt behandlingen till följd av biverkningar. Av arton patienter med SXB-behandling har åtta uppgivit

biverkningar varav de vanligaste i storleksordning var gastrointestinala besvär, minskad aptit, svettningar och huvudvärk (figur 4). Fem av patienterna uppgav två eller flera biverkningar. Mest drabbad var en patient som sammanlagt uppgivit sju olika biverkningar. För närmare detaljer se figur 5 nedan.

Figur 4. Cirkeldiagram över biverkningsfrekvens



Diagrammet anger andelen patienter med biverkning (mindre diagrammet) samt andelen patienter med respektive biverkning (större diagrammet) inom den drabbade populationen. 4 patienter upplevde biverkningar som kunde hänföras till flera kategorier.

Diskussion

Huvudsakliga fynd

I denna populationsbaserade registerstudie påvisades en signifikant minskning av dagsömnighet och en marginell icke signifikant minskning av kataplexi, efter insatt natriumoxybat-behandling. Åtta av arton patienter uppgav biverkningar, till övervägande del av gastrointestinal karaktär, men överlag tolererades preparatet väl och inga patienter avbröt behandlingen till följd av dessa.

Behandlingseffekt

Dagsömnighet

Patienternas dagsömnighet, mätt med ESS-skalan, uppvisade en kliniskt signifikant förbättring efter insatt behandling med SXB vid samtliga mättillfällen. I klinisk praxis behövs oftast minst 2–3 månaders dositering innan optimal underhållsdos uppnås vilket kan förklara att ESS var ännu lägre efter 6 månaders behandling än första värdet direkt, respektive 3 månader, efter initiering av SXB-behandling. Lägsta medianvärdet, 13 skalpoäng (range 4–19) uppmättes vid beaktande av det första mätvärdet sex månader efter initiering av SXB behandlingen, att jämföra med 18 skalpoäng (range 9–20) före SXB-behandlingen ($p=0,006$). I denna studie sågs i likhet med andra studier en reduktion trots samtidig behandling med stimulantia. En tänkbar förklaring kan vara att monoterapi med centralstimulerande preparat inte ger full vakenhetsfrämjande effekt men separata studier av jämförande karaktär krävs för att hävda detta med säkerhet. SXB har i studier visat sig reducera stadie I-sömn, minska antalet nattliga uppvaknanden och öka andelen djupsömn; av en studie framgår att denna inverkan på den nattliga sömnkvaliteten i sin tur kan orsaka symptomlindring även dagtid – en förbättrad nattsömn höjer tröskeln till sömnattacker dagtid (29).

Effekt i andra studier

ESS-skalan är, att döma av tillgänglig internationell forskning, det vedertagna instrumentet för att mäta effekten på dagsömnighet av SXB (30, 32, 37, 43, 44). ESS-skalan är visserligen ett subjektivt test men studier har visat att den kan vara mer tillförlitlig än MSLT och Multiple Wake Test (MWT) när det kommer till att särskilja sömnbenägenheten hos patienter med narkolepsi från den hos friska kontroller (45). I en mindre studie ($n=15$) sjönk ESS-medianvärdet från 18 till 12 skalpoäng (32) och i en annan ($n=18$) sjönk medelvärdet från 17,8 till 13,9 skalpoäng (43). Dessa två studier uppvisar därmed en behandlingsassocierad reduktion av ESS-värdet i jämförbar nivå med denna studie. En tydlig minskning av dagsömnigheten har även påvisats i större randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier med mer strukturerad design där effekten av olika doser vid strikta, jämförbara mätpunkter jämfördes. I en av dessa studier ($n=136$) var reduktionen av ESS-medianvärdet dosberoende och utfallet som störst i gruppen som randomiserats till nio gram SXB (ESS sjönk från 17 till 12 skalpoäng) (44). I en annan studie med åtta veckors uppföljningstid konstaterades likaså en dosberoende reduktion från 19 till 12 skalpoäng i ESS-median i gruppen som randomiserats till nio gram SXB (30). I vår studie låg mediandoson på 6,5 g SXB

att jämföra med dessa studier där effekten blev som mest påtaglig vid rekommenderad maxdos. Medelåldern i de två sistnämnda studierna var emellertid över 40 år att jämföra med en medianålder på arton år i den aktuella studien och då dosering kan skilja mellan olika åldersgrupper är jämförelser problematiska.

Kataplexi

Kataplexigraden minskade marginellt från median 10 skalpoäng (range 2–19) till som lägst 8,5 skalpoäng (range 1–15) då första mätningen efter tre månader togs i beaktande, dock utan uppnådd signifikans ($p=0,755$). Under den strukturerade journalgenomgången framkom att en klar majoritet av patienterna beskrivit en betydande, ibland dramatisk, symptomförbättring efter inledd SXB-behandling. Även patienternas läkare var, i kontrast till resultatet, av uppfattningen att alla patienter förbättras men att effekten inte framgår av skattningsvärdena.

Man kan tänka sig flera skäl till den svaga symptomförbättringen. Den begränsade patientpopulationen kan i sig sänka tillförlitligheten; färre patienter var kvalificerade för utvärdering av kataplexi än för ESS. Med den påtagliga reduktionen av dagsömnigheten i åtanke ter sig emellertid denna förklaringsmodell som otillräcklig och studier med jämförbar patientpopulation har kunnat visa större effekt (32, 43).

Den undersökta patientgruppen bestod därtill nästan uteslutande av Pandemrixrelaterade fall (sjutton av arton var vaccinerade). Pandemrixorsakad narkolepsi har i studier kännetecknats av ett mer abrupt insjuknande med exceptionellt uttalad dagsömnighet och kataplexi och snabb viktuppgång (22). Det kan därmed inte uteslutas att denna grupp med sin mer uttalade symptombild uppvisar en avvikande behandlingseffekt.

En relativt hög andel patienter i vår studie som redan tidigare stod på metylfenidat och antikataplektisk medicinering (tretton av arton stod på antidepressiva läkemedel vid tidpunkten för studiens början) varvid de kan tänkas ha erhållit viss symptomreduktion redan innan SXB insattes. Sex månader efter insatt SXB hade endast två patienter seponerat denna läkemedelsgrupp; då användningen av SXB hos barn är en relativt ny behandlingsform kan det emellertid vara så att andelen patienter med samtidig medicinering reflekterar en försiktighet hos kliniker att minska ned medicineringen för tidigt. I likhet med flera andra studier med liten patientpopulation tilläts patienterna att stå på samtidig behandling varför denna faktor inte helt kan svara för diskrepansen i uppmätt symptomreduktion (31, 32, 43).

En annan osäkerhetsfaktor var att mätningar i många fall var glest fördelade. Det fanns inte alltid ett skattningsvärde från tidpunkten för insättning och ibland var intervallet till första mätvärdet stort. En mer uniform praxis gällande symptomskattning skulle ökat materialets användbarhet i forskningssyfte.

Kataplexiskalan

Även om ovanstående förklaringar kan vara av betydelse ligger det närmare till hands att, som dominerande förklaring till det svaga utfallet, ta kataplexiskalans utformning i beaktande. Man kan argumentera för att den inte förmår utvärdera förändringar inom relevanta frekvensintervall. En patient kan ha åtskilliga kataplexier varje dag. Det skalsteg som motsvarar den högsta graden, ”ofta – minst en gång/vecka” registrerar därmed inte nyanser på nivåer av klar klinisk

relevans som kan innebära påtagliga livskvalitetförbättringar för den enskilde patienten. En multicenterstudie som involverade 136 patienter med mellan 3 och 249 (median 21) kataplexiattacker per vecka ger stöd för att mer differentierade svarsalternativ bättre hade fångat nyanserna i patienternas symptombild (30). En aspekt som också kan leda till godtycke är skalans situationsbaserade frekvensangivelse. Patienten skulle rent hypotetiskt kunna färgas av hur ofta den t.ex. varit arg, utövat idrott eller haft sexuellt umgänge vid tidpunkten för skattningen. Likaså är patientpopulationen efter Pandemrix också till betydande andel barn varför en situationsbaserad fråga om sexuellt umgänge kan tänkas skilja sig drastiskt över tid och patienter emellan.

Effekt i andra studier

Tidigare studier har kunnat påvisa en mer betydande förbättring av kataplexigraden (30, 32-34). Gemensamt för dessa studier är emellertid att de använt sig av andra utfallsmått än denna studie. Flera stora randomiserade placebokontrollerade multicenterstudier utgick från gruppens medianförändring av antal kataplexier per vecka som utfallsmått – dessa visar på en kraftig reduktion av kataplexifrekvensen. I en av dessa (n=136) sjönk frekvensen från median 23,5 till 7,4 och i en annan (n=228) sjönk den från 17,8 till 2,7 med detta utfallsmått (30, 33); effekten var dosberoende och resultatet avser i båda fall de patientgrupper som randomiserats till den högsta dosen, 9 g SXB. I en studie i mindre format (n=15) användes också utfallsmåttet kataplexiattacker per vecka för frekvens såväl som en arbiträr ad hoc skala om tre grader för svårighetsgrad (32). Här sjönk frekvensen från median 38,5 till 0,5 kataplexier per vecka. I en annan småskalig studie (n=18) påvisades en reduktion, mätt i antal kataplexier per månad, från 20 till 1.

Tolerabilitet, biverkningar och polyfarmaci

SXB är inte formellt godkänt för behandling av barn under arton år men det föreligger ett medgivande från TLV beträffande användning till barn och ungdomar – i denna studie var det därför intressant att notera att elva patienter av arton var under 18 år vid inledandet av behandling. Av totalt 18 patienter har 8 rapporterat biverkningar. Detta kan ställas i relation till en studie av snarlikt format om 15 patienter där 6 av 15 upplevde biverkningar (32). Inga ovanliga eller hittills okända biverkningar uppdagades – den vanligaste typen härrörde från mag-tarmkanalen. Att gruppen gastrointestinala biverkningar dominerar är i linje med fynden från två stora studier, Xyrem International (44) och US Xyrem (30), där 15 av 55 respektive 12 av 35 rapporterade biverkningar som kan hänföras till denna kategori. Inrapporteringen av enures i den aktuella studien var klart lägre än i t.ex. Xyrem International med 13 av 55 drabbade. Denna studie är emellertid av mindre format, genomförd på en population av barn och ungdomar, och biverkningens känsliga natur kan föranleda underrapportering (44).

Datainsamlingen av biverkningar genomfördes i form av en journalgranskning varför tillförlitligheten vilar på såväl patientens inrapportering som läkarens journalföring. Man kan också tänka sig att samtidig medicinering med snarlikt biverkningsspektrum bidrar till en underrapportering av biverkningar relaterade till SXB-behandlingen. Överlag ger data bilden av en behandling som generellt tolereras väl av patienterna. Inga av de patienter som slutgiltigt inkluderades i studien avbröt behandlingen av denna orsak. En patient exkluderades

inledningsvis p.g.a. bristande följsamhet till behandlingen, delvis relaterad till negativa upplevelser.

SXBs breda terapeutiska profil med kapacitet att lindra flera av sjukdomens kardinalsymptom har väckt förhoppningar om att en patientgrupp hänvisad åt omfattande polyfarmaci skall kunna klara sig på monoterapi. Medicinbördan för patienterna i denna studie visade sig emellertid efter insatt SXB förbli i princip oförändrad – efter sex månader hade endast två patienter avslutat behandling med SSRI- eller SNRI-preparat, och en inlett behandling med modafinil. En patient hade för kort uppföljningstid för att utvärdera vid denna tidpunkt.

Styrkor och svagheter

Studiens främsta styrkor är dess populationsbaserade design och att dataunderlaget har extraherats ur ett etablerat nationellt kvalitetsregister. Det är också en av få studier av natriumoxibatbehandling som genomförts på en pediatrik population. Den småskaliga populationen begränsar emellertid möjligheten att dra generella slutsatser – en svaghet gemensam för många studier i mindre format (31, 32, 43). Att kataplexiskalan som använts i den aktuella studien inte kan mäta nyansskillnader på veckonivå begränsas förmågan att detektera förändringar inom intervall av klinisk relevans. Eftersom samtliga patienter vid insättning av SXB stod på annan behandling (tabell 1) kan man anta att effekt av denna medicinering redan påverkat skattningen i positiv riktning. I detta hänseende skulle SXB inte ge samma tydliga utslag som om patienterna inte haft någon annan medicinering. Ett problem med studiedesignen är också att mätningarna inte utförts utifrån uniforma principer; under datainsamlingen påträffades inte mindre än tre olika skattningsskalor för kataplexi och i vissa fall har mätningar av EDS och kataplexi inte utförts i samband med insättning av SXB. Narkolepsiregistrets användbarhet vid kvalitativ uppföljning av symptombild och behandling hade underlättats av en rådande samstämmighet kring vilka mätinstrument som bör användas, att dessa tillräckligt nyanserat mäter förändringar i patienternas symptombild samt att data i registret är tillräckligt fullständiga för att medge jämförelser. Ofullständiga registerdata krävde i många fall en detaljgranskning av patientjournaler i syfte att komplettera uppgifter om samtidig behandling, dosangivelser och symptomskattningar. Knapphändig data i register och journaltext gällande diagnos, symptomskattning och behandling gjorde också att många patienter inte uppfyllde de uppställda inklusionskriterierna; detta kan i sin tur ha medfört en för regionen mindre representativ patientsammansättningen. Sammantaget är kännedomen om registrets bristfälliga täckningsgrad och kataplexiskalans begränsningar väsentliga faktorer att ta i beaktande inför eventuella uppföljande studier.

Konklusion

I denna populationsbaserade studie påvisades en signifikant minskning av dagsömnighet och en icke signifikant minskning av kataplexi, efter insatt behandling med SXB. Mätmetoden för kataplexi avviker från den i övriga studier och dess förmåga att detektera alla nyanser av klinisk relevans har i denna studie visat sig vara begränsad. Majoriteten av patienterna tolererade SXB väl och ingen avbröt behandlingen på grund av biverkningar. Detta är första gången forskning genomförs med utgångspunkt i svenska narkolepsiregistret.

Tack

Jag vill rikta ett särskilt tack till mina handledare Attila Szakács, Tove Hallböök och Niklas Darin för ovärderlig vägledning i vetenskapliga frågeställningar, till Pontus Wasling för benäget bistånd vid journalgenomgångar på Sahlgrenska universitetssjukhuset samt till personalen vid Drottning Silvias barnsjukhus för lyhört engagemang i praktiska frågor.

Populärvetenskaplig sammanfattning

I efterdyningarna av massvaccinationen mot svininfluensan fästes allmänhetens uppmärksamhet på en förhållandevis ovanlig sjukdom. Efter hand bekräftades ett tydligt samband mellan vaccinationen med Pandemrix och det epidemiska insjuknandet i narkolepsi, en kronisk neurologisk sjukdom som kännetecknas av plötsliga sömnattacker, kataplexi – ett förlamningstillstånd utlöst av starka känslor – sömnparalys, sömnrelaterade hallucinationer och störd nattsömn. Den rådande uppfattningen är att narkolepsi är en autoimmun sjukdom som drabbar genetiskt sårbara individer under vissa förhållanden. Vaccinationen var i detta sammanhang en triggerfaktor. Förloppet kännetecknas av specifik förstörelse av en speciell grupp nervceller som producerar hypokretin – ett hormon för reglering av sömn och vakenhet.

I dagsläget finns ingen botande behandling. Patienterna är hänvisade till symptomlindrande centralstimulerande och antidepressiva läkemedel för att hålla sjukdomen i schack. Natriumoxibat är ett läkemedel som i ett flertal studier på vuxna patienter visat god effekt mot såväl sömnrelaterade besvär som kataplexi vilket gör det till ett mångsidigt alternativ till kombinationsbehandling. Behandlingseffekt och -biverkningar är emellertid sparsamt studerade bland barn och ungdomar så i detta hänseende bidrar vår studie med utgångspunkt i en grupp barn och unga vuxna därför med en viktig pusselbit.

Syftet var att utifrån patienternas subjektiva upplevelse, mätt med två validerade självskattningsformulär, utvärdera hur dagsömnighet och kataplexi påverkats av insatt natriumoxibatbehandling. Dagsömnighet utvärderades med Epworth Sleepiness Scale (ESS) och kataplexi med Stanfords kataplexiskala och ett mått på symptomvariation över tid erhöles genom jämförelser av mätningar före och efter insatt behandling. Data hämtades ur Svenska narkolepsiregistret, etablerat 2012 på initiativ av Läkemedelsverket i syfte att kunna följa sjukdomsutveckling och behandlingseffekt över tid.

Utöver detta kartlades med utgångspunkt i uppgifter från patientjournaler vilka biverkningar patientgruppen uppgivit. Ambitionen var att inkludera samtliga natriumoxibatbehandlade narkolepsipatienter diagnostiserade mellan 2000 och 2010 i Halland och Västra Götalands län. Undersökningen utformades som en förstudie inför ett större landsomfattande projekt med likvärdig utformning.

Patientgruppen som identifierades bestod av arton patienter med en medianålder på arton år som vårdas vid Sahlgrenska universitetssjukhuset, Drottning Silvias barnsjukhus samt Länssjukhuset i Halmstad. Alla patienter utom en hade vaccinerats med Pandemrix och insjuknat i anslutning till detta.

Resultatet av undersökningen visade att medianvärdet för ESS sjönk från 18 skalpoäng mätt före behandlingen till 13,5 skalpoäng vid första mättillfället efter tre månaders behandling och medianvärdet för kataplexi, enligt samma kriterier, sjönk från 10 till 8,5 skalpoäng. Biverkningar förekom hos åtta av arton patienter. Merparten av dessa utgjordes av besvär från mag-tarmkanalen, minskad aptit, huvudvärk och svettningar. Ingen avbröt behandlingen på grund av biverkningar. Minskningen av upplevd dagsömnighet befanns statistiskt signifikant och visade

på ett resultat i linje med tidigare forskning. Kataplexin uppvisade emellertid inte en signifikant trend. Den använda mätmetoden skiljer sig från övriga studier som över lag har påvisat en kraftig symptomlindring. Mätinstrumentets förmåga att registrera alla nyanser av vikt visade sig i denna studie vara begränsad. Detta är första gången forskning genomförs med utgångspunkt i svenska narkolepsiregistret. Patientuppgifterna i registret av vikt för denna studie behövde i betydande utsträckning kompletteras. En uppföljande mer storskalig studie hade därmed gagnats av en mer komplett registerteckning och ett mer tillförlitligt mätinstrument för kataplexi.

Referenser

1. Control ECfDPa. Narcolepsy in association with pandemic influenza vaccination. A multi-country European epidemiological investigation. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=9597; 2012 September 2012. Report No.
2. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *The Lancet*. 2007;369(9560):499-511.
3. Zeman A, Britton T, Douglas N, Hansen A, Hicks J, Howard R, et al. Narcolepsy And Excessive Daytime Sleepiness. *BMJ: British Medical Journal*. 2004;329(7468):724-8.
4. Dauvilliers Y, Billiard M, Montplaisir J. Clinical aspects and pathophysiology of narcolepsy. CLARE: Elsevier Ireland Ltd; 2003. p. 2000-17.
5. Dauvilliers Y, Siegel JM, Lopez R, Torontali ZA, Peever JH. Cataplexy--clinical aspects, pathophysiology and management strategy. *Nature reviewsNeurology*. 2014;10(7):386.
6. Reiss AL, Hoeft F, Tenforde AS, Chen W, Mobbs D, Mignot EJ. Anomalous hypothalamic responses to humor in cataplexy. *PLoS ONE*. 2008;3(5):e2225.
7. John J, Wu M-F, Boehmer LN, Siegel JM. Cataplexy-active neurons in the hypothalamus: implications for the role of histamine in sleep and waking behavior. *Neuron*. 2004;42(4):619.
8. Hishikawa Y, Shimizu T. Physiology of REM sleep, cataplexy, and sleep paralysis. *Advances in neurology*. 1995;67:245.
9. 4:2013 IFL. Läkemedelsbehandling av narkolepsi - ett kunskapsdokument. 2013.
10. Szakacs A, Hallböök T, Tideman P, Darin N, Wentz E. Psychiatric comorbidity and cognitive profile in children with narcolepsy with or without association to the H1N1 influenza vaccination. 2015.
11. Mahlios J, De la Herrán-Arita AK, Mignot E. The autoimmune basis of narcolepsy. *Current opinion in neurobiology*. 2013;23(5):767-73.
12. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *The Lancet*. 2000;355(9197):39-40.
13. Bonnavion P, de Lecea L. Hypocretins in the Control of Sleep and Wakefulness. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2010;10(3):174-9.
14. Gowda CR, Lundt LP. Mechanism of action of narcolepsy medications. *CNS spectrums*. 2014;19 Suppl 1(S1):25-34.
15. Peyron C, Faraco J, Rogers W. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Medicine [HW Wilson - GS]*. 2000;6(9):991.
16. Schwartz S, Ponz A, Poryazova R, Werth E, Boesiger P, Khatami R, et al. Abnormal activity in hypothalamus and amygdala during humour processing in human narcolepsy with cataplexy. *Brain*. 2008;131(2):514-22.
17. Burgess CR, Oishi Y, Mochizuki T, Peever JH, Scammell TE. Amygdala lesions reduce cataplexy in orexin knock-out mice. *The Journal of neuroscience*. 2013;33(23):9734.
18. Blouin AM, Fried I, Wilson CL, Staba RJ, Behnke EJ, Lam HA, et al. Human hypocretin and melanin-concentrating hormone levels are linked to emotion and social interaction. *Nature communications*. 2013;4:1547-.
19. Mignot E, Lin L, Rogers W, Honda Y, Qiu X, Lin X, et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *American journal of human genetics*. 2001;68(3):686-99.
20. Szakacs A, Darin N, Hallböök T. Increased childhood incidence of narcolepsy in western Sweden after H1N1 influenza vaccination. 2013.

21. Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX, et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in china. *Annals of Neurology*. 2011;70(3):410-7.
22. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Cochen V, Desautels A, Einen M, Lin L, et al. Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy. *Sleep*. 2010;33(11):1428-30.
23. Partinen M, Saarenpää-Heikkilä O, Ilveskoski I, Hublin C, Linna M, Olsén P, et al. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e33723.
24. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387.
25. Mignot EJM. A Practical Guide to the Therapy of Narcolepsy and Hypersomnia Syndromes. *Neurotherapeutics*. 2012;9(4):739-52.
26. Volkow ND, Fowler JS, Logan J. Effects of Modafinil on Dopamine and Dopamine Transporters in the Male Human Brain: Clinical Implications. *JAMA [HW Wilson - GS]*. 2009;301(11):1148.
27. Mignot E, Renaud A, Nishino S, Arrigoni J, Guilleminault C, Dement WC. Canine cataplexy is preferentially controlled by adrenergic mechanisms: evidence using monoamine selective uptake inhibitors and release enhancers. *Psychopharmacology*. 1993;113(1):76-82.
28. Møller LR, Østergaard JR. Treatment with venlafaxine in six cases of children with narcolepsy and with cataplexy and hypnagogic hallucinations. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2009;19(2):197.
29. Black J, Pardi D, Hornfeldt CS, Inhaber N. The nightly use of sodium oxybate is associated with a reduction in nocturnal sleep disruption: a double-blind, placebo-controlled study in patients with narcolepsy. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2010;6(6):596-602.
30. A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep*. 2002;25(1):42.
31. Lecendreux M, Poli F, Oudiette D, Benazzouz F, Donjacour CEHM, Franceschini C, et al. Tolerance and efficacy of sodium oxybate in childhood narcolepsy with cataplexy: a retrospective study. *Sleep*. 2012;35(5):709.
32. Mansukhani MP, Kotagal S. Sodium oxybate in the treatment of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study. *Sleep medicine*. 2012;13(6):606-10.
33. Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. *Sleep Med*. 2005;6(5):415-21.
34. Robinson DM, Keating GM. Sodium Oxybate: A Review of its Use in the Management of Narcolepsy. *CNS Drugs*. 2007;21(4):337-54.
35. Study Group USX, Group USXMS. Sodium oxybate demonstrates long-term efficacy for the treatment of cataplexy in patients with narcolepsy. *Sleep Medicine*. 2004;5(2):119-23.
36. Murali H, Kotagal S. Off-label treatment of severe childhood narcolepsy-cataplexy with sodium oxybate. *Sleep*. 2006;29(8):1025.
37. Aran A, Einen M, Lin L, Plazzi G, Nishino S, Mignot E. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children. *Sleep*. 2010;33(11):1457-64.
38. Crunelli V, Emri Z, Leresche N. Unravelling the brain targets of [gamma]-hydroxybutyric acid. *Current Opinion in Pharmacology*. 2006;6(1):44.
39. Huang YS. Narcolepsy: action of two gamma-aminobutyric acid type B agonists, baclofen and sodium oxybate. *Pediatr Neurol*. 2009;41(1):9-16.
40. Claire EHMD, Aziz NA, Roelfsema F, Frölich M, Overeem S, Lammers GJ, et al. Effect of sodium oxybate on growth hormone secretion in narcolepsy patients and healthy controls. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*. 2011;300(6):1069-75.

41. Wang YG, Swick TJ, Carter LP, Thorpy MJ, Benowitz NL. Safety overview of postmarketing and clinical experience of sodium oxybate (Xyrem): abuse, misuse, dependence, and diversion. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2009;5(4):365-71.
42. Saper CB, Scammell TE. Orexins: looking forward to sleep, back at addiction. *Nature Medicine*. 2007;13(2):126-8.
43. Poryazova R, Tartarotti S, Khatami R, Baumann CR, Valko P, Kallweit U, et al. Sodium Oxybate in Narcolepsy with Cataplexy: Zurich Sleep Center Experience. *European Neurology*. 2011;65(3):175-82.
44. Xyrem International Study G. A double-blind, placebo-controlled study demonstrates sodium oxybate is effective for the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2005;1(4):391.
45. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: Failure of the MSLT as a gold standard. *Journal of Sleep Research*. 2000;9(1):5-11.