

Narkolepsi – ovanlig sjukdom som fått ökad uppmärksamhet

Pandemrixvaccination ledde till fler insjuknanden bland barn och ungdomar

TOVE HALLBÖÖK, med dr, överläkare, barnneurologmottagningen, Drottning Silvias barnsjukhus, Göteborg; institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet
 tove.hallbook@vgregion.se
ATTILA SZAKACS, specialistläkare, barnkliniken, Hallands sjukhus, Halmstad
FATIMA BIALEK, AT-läkare, Södra Älvsborgs sjukhus, Borås
NILS FELTELIUS, docent, special-

listläkare, Läkemedelsverket, Uppsala
ANNE-MARIE LANDTBLOM, professor, överläkare, institutionen för neurovetenskap/neurologi, Uppsala universitet
KRISTINA MALMGREN, professor, överläkare, neurologikliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg; institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Narkolepsi med kataplexi är en ovanlig sjukdom med en prevalens i västvärlden på 20–60 per 100 000 individer. Incidensen är ca 0,3–0,6 per 100 000 personer och år. Debut sker vanligen i tonår och unga vuxenår och är ovanlig under 4 och över 40 års ålder [1, 2].

Sedan 2009–2010 års H1N1-pandemi har mer än 200 barn och även ett antal unga vuxna i Sverige insjuknat i narkolepsi efter Pandemrixvaccinationen. Studier talar för att både influensa A, vaccin mot influensa A med adjuvans och/eller *Streptococcus pyogenes* skulle kunna verka som triggerfaktorer och aktivera en immunreaktion som leder till narkolepsi hos genetiskt predisponerade individer [3–5].

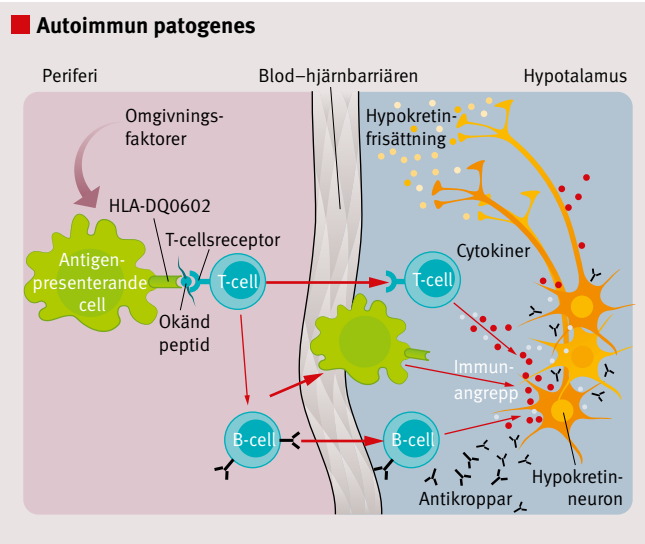
Symtom till följd av störd reglering av sömn och vakenhet

Symtomen vid narkolepsi med kataplexi har varit kända åtminstone sedan 1880-talet. Sjukdomen karakteriseras av excessiv dagsömnighet, vilken ibland leder till imperativa sömnattacker och attacker av kataplexi (plötslig förlust av muskelkontroll i vakenhet), oftast utlösta av affekt, vanligast vid intensivt skratt men också vid ilska eller överraskning och, hos barn, förväntning. Hallucinos och förlamningsattacker (ofta kallat sömnparalys) relaterade till insomning eller uppvaknande förekommer också samt minnesluckor med automatiskt beteende.

Senare har nattlig dyssomni med fragmenterad sömn och frekventa uppvaknanden kommit att inkluderas bland de typiska symtomen och tydliggjort att narkolepsi inte primärt är hypersomni, utan en störning av regleringen av sömn och vakenhet – personer med narkolepsi kan inte hålla sig tillräckligt vakna dagtid eller tillräckligt sovande nattetid. Samsjuklighet med andra sömnrelaterade sjukdomar är vanligt. Svårighetsgraden av symtomen varierar, alltifrån så lindriga symtom att individen inte sökt för dem till svårt funktionshinder. Vid tidig symtomdebut, framför allt före puberteten, ses ofta en svårare sjukdomsbild vad gäller såväl excessiv dagsömnighet som kataplexi [6–8].

Hypokretin spelar nyckelroll i etiologin

Narkolepsi med kataplexi anses vara orsakad av förlust av hypokretininnehållande neuron i ett litet område i bakre hypotalamus, vilket leder till mycket låga – ibland omätbara – nivåer av denna neuropeptid i cerebrospinalvätska (CSF).



Figur 1. Hypotetisk bild av autoimmun patogenes. Vilket organ eller vilken celltyp som angrips beror på vilket målantigen immunsystemet felaktigt känner igen via sina nyckelreceptorer. Efter Läkemedelsverket [8].

Hypokretinneuron projiceras brett i hjärnan och spelar en nyckelroll i regleringen av sömn och vakenhet genom att upprätthålla vakenhet och förhindra insomning i REM-sömn. Hypokretinsystemet spelar också en viktig roll i regleringen av autonom och metabol funktion inklusive hormonell reglering från hypotalamus. Brist på hypokretin förklarar väl den symtomflora man kan se vid narkolepsi med kataplexi.

Det har länge varit känt att narkolepsi med kataplexi har en av de allra starkaste associationerna med en specifik HLA-allel: över 95 procent av alla individer med narkolepsi oavsett etnicitet bär på allelen HLA-DRB1*15:01-DQB1*0602, medan andelen i normalbefolkningen som bär på denna allel varierar mellan 12 och 38 procent (i Sverige runt 25 procent). Narkolepsi har dessutom visat sig ha en unik genetisk association till polymorfism i genen för T-cellsreceptor-alfa (TCR α). Associationen mellan HLA-DQB1*0602 och TCR an-

SAMMANFATTAT

Narkolepsi är en ovanlig sjukdom där symtomen beror på störd reglering av sömn och vakenhet. Kardinalsymtom är uttalad dagsömnighet, kataplexi-attacker och nattlig dyssomni. **Etiologin anses** betingad av en autoimmun process hos predisponerade individer, där omgivningsfaktorer är av betydelse för att utlösa sjukdomen. **Pandemrixvaccinationen** ledde till ökat insjuknande hos barn

och ungdomar och en viss ökning hos unga vuxna. **Behandlingen utgör** en kombination av läkemedel med effekt på kardinalsymtomen och livsstilsråd, där teamomhändertagande är viktigt. **Svenska narkolepsiregistret** ger möjlighet att följa sjukdomsförlopp och behandling, vilket är viktigt inte minst eftersom dokumentationen av de läkemedel som används är begränsad.

■ FAKTA 1. Diagnoskriterier

ICSD-3-kriterier utifrån den internationella klassifikationen av sömnsjukdomar [10].

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 sömnlatenstest (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 ≤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 sömnlatenstest (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 >110 pg/ml eller mer än en tredjedel av medelnormalvärdet.

E. Hypersomnin kan inte förklaras av något annat tillstånd eller medicinering.

Om kataplexi utvecklas senare, ska omklassificering till typ 1 göras.

Om CSF-hypokretin är ≤110 pg/ml eller mindre än en tredjedel av medelnormalvärdet ska omklassificering till typ 1 göras.

ses utgöra ett starkt bevis för en autoimmun orsak till narkolepsi.

Streptokockinfektioner och influensa – särskilt H1N1-stammen – har angetts som triggerfaktorer. Den starka ökningen av antalet fall med anknytning till H1N1-infektion respektive -vaccination har aktualiserat en hypotes att sambandet är »molekylär mimicry«, där något i vaccinet utlöst en narkolepsirelaterad autoimmunitet hos en andel predisponerade individer (Figur 1) [3-5, 8].

Typisk symtombild och sömnutredning ger diagnosen

Diagnosen ställs utifrån de typiska symtomen med uttalad dagsömnighet och affektutlösta kataplexiattacker (som kan vara partiella eller totala) och som delvis tar sig olika uttryck hos barn och vuxna. Hos små barn kan narkolepsisymtom visa sig som uttalat lång nattsömn eller återupptagande av sömnbehov dagtid. Kataplexiattackerna är inte alltid affektutlösta och drabbar ofta ansiktet med munöppning och tungprotrusion. Sömnighet eller trötthet kan finnas vid andra, vanligare tillstånd varför det ofta tar lång tid att fastställa diagnosen.

Emotionellt triggade kataplexiattacker är specifikt för narkolepsi, men det finns också narkolepsi utan kataplexi (Fakta 1).

Svårigheter att tolka symtomen tillsammans med okunskap om sjukdomen har bidragit till att det ofta tar lång tid innan det uppmärksammas att symtomen betingas av narkolepsi. Den genomsnittliga fördröjningen mellan symtomdebut och diagnos har tidigare, före uppmärksamheten kring Pandemrix, uppskattats till 10 år.

Sömnutredning innefattar i första hand multipelt sömnlatenstest (MSLT). Då mäts vid ett antal tillfällen den tid det tar att somna och hur länge det dröjer innan patienten går in i REM-sömn. För korrekt MSLT krävs att patienten sovit minst 6 timmar natten före undersökningen, vilket mäts med hjälp av aktografi eller polysomnografi.

Om stark klinisk misstanke om narkolepsi föreligger men

MSLT är negativt, rekommenderas att man upprepar sömn-testet. Vid aktografi mäts sömn-/vakenhetsgraden under 7 dagar med hjälp av en sensor på armen, medan polysomnografi registrerar sömnmönster och sömnkvalitet under en hel natts sömn. Med polysomnografi kan man också utreda huruvida samsjuklighet föreligger med andra sömnrelaterade sjukdomar, tex obstruktiv sömnapné syndrom. I dag kan man även mäta halten av hypokretin i cerebrospinalvätskan; sådan mätning ingår i de nya internationella klassifikationskriterierna, men är inte obligat vid förekomst av kataplexi (se diagnoskriterier Fakta 1) [9-11].

Behandling med läkemedel lindrar symtom

Tillgänglig medicinsk behandling i dag är symtomlindrande och är inriktad på att öka dagvakenheten, minska kataplexin och förbättra nattsömnen. Hos vuxna är modafinil och metylfenidat förstahandsval för behandling av hypersomni, medan natriumoxibat är förstahandsval vid behandling av kataplexi och dyssomni. Det finns klinisk konsensus kring att SSRI/SNRI har effekt mot kataplexi.

Det finns inget läkemedel med behandling av narkolepsisymtom hos barn som godkänd indikation. Det finns dock betydande erfarenhet av att behandla hypersomni med metylfenidat och modafinil och att behandla kataplexi och sömnstörningar med SSRI/SNRI samt natriumoxibat [12, 13].

Eftersom dokumentationen av effekt och säkerhet vid läkemedelsbehandling är begränsad, bör behandlingen skötas av läkare med specialkunskaper inom området, med noggrann monitorering av effekt och biverkningar.

Uppmärksamheten kring narkolepsi och Pandemrixvaccinationen tydliggjorde avsaknaden av nationella behandlingsriktlinjer. Därför genomförde Läkemedelsverket ett möte med svenska och nordiska experter, vilka sammanställde ett kunskapsdokument som publicerades 2013 [8].

Psykosocialt stöd från multidisciplinärt team behövs

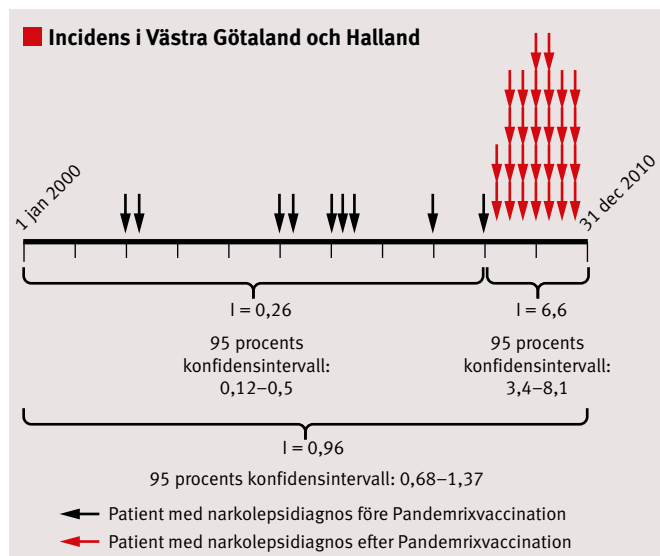
Narkolepsi är en kronisk sjukdom, som för de flesta med påtagliga symtom påverkar alla aspekter av det dagliga livet och är funktionshindrande. Att inte vara tillräckligt vaken dagtid och lida av en uppsplittrad nattsömn leder till en lägre energigrad som individen ständigt måste anpassa sig till. Risken för kataplexi innebär dessutom att man kan tvingas avstå från självklara aspekter av social samvaro, som tex skämt och skratt.

För barn kan detta tillsammans med frustrationen över att avvika från kamraterna och att ständigt försöka dölja symtomen förstärka associerade symtom som nedstämdhet, aggressivitet och hyperaktivitet. Detta är symtom som kan uppträda vid alla typer av sömnbrist. Vuxna och äldre tonåringar drar sig ofta undan, anpassar sig efter sjukdomen och avstår från social samvaro. Depression förekommer hos upp till 30 procent av patienterna i olika studier och utgör den starkaste prediktorn för den nedsatta hälsorelaterade livskvalitet som ses vid narkolepsi. Det är därför viktigt att uppmärksamma risken för depression.

Hypokretinsystemets effekter avseende bla aptit är av betydelse för en del samsjuklighet som fetma. Ibland förekommer påverkat ätbeteende i form av hetsätning nattetid, som kan förstärkas när den aptitsänkande effekten av centralstimulantia släpper på kvällen. I hur stor utsträckning kognitiva funktioner påverkas är ännu okänt. I de enstaka samman-

»Att inte vara tillräckligt vaken dagtid och lida av en uppsplittrad nattsömn leder till en lägre energigrad som individen ständigt måste anpassa sig till.«

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT



Figur 2. Incidens av narkolepsi i Västra Götaland och Halland 2000–2010. En 25 gånger högre risk sågs efter ($I = 6,6$) jämfört med före ($I = 0,26$) Pandemrixvaccinationen ($P < 0,001$). I = incidens. Efter Szakács et al [18].

ställningar som gjorts har man påvisat försämrad uppmärksamhet och arbetsminne [14, 15].

Utöver läkemedelsbehandlingen utgör det psykosociala stödet från ett multidisciplinärt team en väsentlig del av behandlingen vid narkolepsi. Till ett sådant team behöver (förutom läkare), sjuksköterska, dietist, kurator, sjukgymnast, arbetsterapeut och psykolog vara knutna. Livsstilsråd om kost, motion, studieval och arbete samt samtalsstöd är viktiga delar av narkolepsiteamets insatser.

Situationen i Sverige

Vid vaccinationskampanjen med Pandemrix mot H1N1-influenta, som startade i oktober 2009, vaccinerades ungefär 60 procent av den svenska befolkningen. Vuxna och barn från 13 års ålder erhöll en dos av vaccinet (0,5 ml), medan barn under 13 års ålder erhöll två doser på 0,25 ml vardera. I augusti 2010 rapporterade Läkemedelsverket 6 fall av narkolepsi där samband med vaccination mot H1N1 misstänktes.

Läkemedelsverket har därefter genomfört en registerbaserad kohortstudie och en fallinventeringsstudie, vilka båda visar ca 4–7 gånger ökad risk för narkolepsi hos barn och ungdomar som vaccinerats med Pandemrix. I en senare, större registerstudie har Läkemedelsverket funnit dubbelt så hög risk för narkolepsi hos unga vuxna (21–30 år) [16].

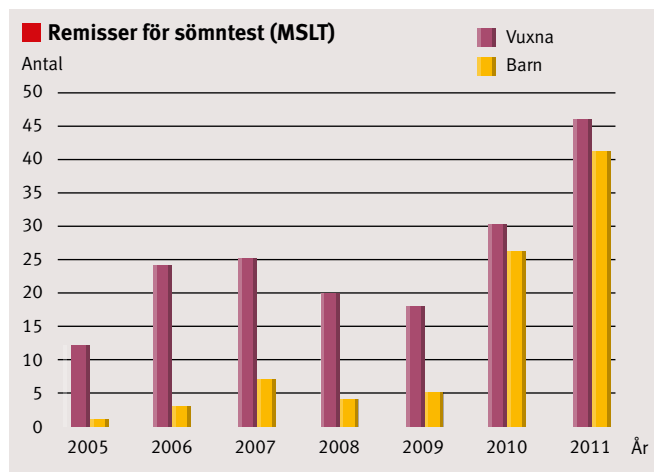
I Finland redovisas ca 12 gånger ökad risk hos barn/ungdomar efter vaccination med Pandemrix [17]. Ökad risk för narkolepsi i storleksordningen 4–9 gånger hos barn/ungdomar efter vaccination med Pandemrix har noterats även i Danmark, Norge, Italien, Holland, Kanada, Storbritannien och Irland. I Frankrike har ökad risk identifierats för både barn/ungdomar och unga vuxna.

En mindre populationsbaserad studie av alla barn i Västra Götaland och Halland som fått diagnosen narkolepsi mellan

FAKTA 2. Svenska narkolepsiregistret

För att registrera i Svenska narkolepsiregistret behövs inloggningsuppgifter och lösenord, vilka tillhandahålls av supporterverksamheten.

Kontaktuppgifter:
anne-marie.landtblom@neuro.uu.se
attila.szakacs@regionhalland.se



Figur 3. Remisser för multipelt sömnlattest (MSLT) i Västra Götalandsregionen 2005–2011 ($n = 262$). Efter Bialek [19].

januari 2000 och december 2010 visade en 25-faldig ökning av narkolepsiincidensen efter Pandemrixvaccination. Alla barnen uppfyllde de internationella diagnoskriterierna för narkolepsi och uppvisade vävnadstypen HLA-DQB1*0602. Medianvärdet för hypokretin i cerebrospinalvätska var 10 (10–121) pg/ml. Ingen signifikant skillnad sågs mellan pre- och postvaccinationsgruppen. Av de 37 diagnostiserade barnen insjuknade 28 (14 flickor) inom 12 månader efter vaccinationen och 19 inom 12 veckor. Medianåldern var 10 (3–17) år hos dem jämfört med 12,5 (5–15) år hos dem som insjuknat före vaccinationen (Figur 2) [18]. Den högre incidensen i den västsvenska studien kan bero på en noggrannare populationsbaserad design och längre uppföljning, och den överensstämmer bättre med de högre incidenssiffrorna i Finland.

I en annan studie om remittering till multipelt sömnlattest med frågeställning narkolepsi i Västra Götalandsregionen noterades att åren före massvaccinationen (2005–2009) remitterades i snitt 24 patienter årligen, medan det efter vaccinationen (2010–2011) remitterades 72 patienter årligen (Figur 3). Den ökade remitteringen var tydligast hos barn men gällde också vuxna och bedömdes kunna bero på en kombination av ökad narkolepsiincidens och ökad uppmärksamhet kring narkolepsi hos både sjukvård och allmänhet [19]. I många fall var dock remissinformationen mycket bristfällig. För att förbättra både den kliniska och den laboriemässiga utredningen föreslår vi att remisser till multipelt sömnlattest ska innehålla standardiserad information om

- förekomst av uttalad dagsömnighet och imperativa sömnlattest (mäts enklast med Epworth sleepiness scale; <http://www.swedishsleepresearch.com/uploads/Image/ess.pdf>)
- förekomst av emotionellt triggad kataplexi
- förekomst av fraktionerad nattsömn
- förekomst av hallucinos eller paralytisk relaterad till insomning/uppvaknande
- symtomduration.

Svenska narkolepsiregistret ger möjlighet till uppföljning

I den uppkomna situationen behövde ett större antal nydiagnostiserade patienter följas upp avseende såväl sjukdomsförlopp som behandling. Ett kvalitetsregister ger möjlighet att över tid följa patienter med en viss diagnos med specifika uppföljningsinstrument. Dessutom ges möjlighet till uppföljning av läkemedelsbehandling och via registret direktrapportering till Läkemedelsverket av viktiga biverkningar.

Med anledning av det ökade fokus på narkolepsi som Pandemrixvaccinationen och dess effekter ledde till har Läkeme-

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

delsverket tagit initiativ till att starta ett kvalitetsregister för narkolepsi som en del av Svenska neuroregistret, vilket har utvecklats ur Svenska MS-registret. Syftet är att kunna följa såväl sjukdomsutveckling som olika behandlingar över tid hos patienter med narkolepsi (Fakta 2). Svenska neuroregistret utvecklas nu snabbt och innehåller ett flertal neurologiska diagnoser. En fördel med detta är att neurologer och barnneurologer kan använda samma IT-plattform och registrera patienter med olika diagnoser.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology*. 2001;57:2029-33.
- Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet*. 2007;369:499-511.
- Han F, Lin L, Warby SC, et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol*. 2011;70:410-7.
- Mahljos J, De la Herrán-Arita AK, Mignot E. The autoimmune basis of narcolepsy. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23:767-73.
- De la Herrán-Arita AK, García-García F. Narcolepsy as an immune-mediated disease. *Sleep Disord*. 2014;2014:792687.
- Sturzenegger C, Bassetti CL. The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: a reappraisal. *J Sleep Res*. 2004;13:395-406.
- Overeem S, van Nues SJ, van der Zande WL, et al. The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. *Sleep Med*. 2011;12:12-8.
- Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av narkolepsi – ett kunskapsdokument. Information från Läkemedelsverket. 2013;4:12-8.
- Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol*. 2002;59:1553-62.
- AASM. International Classification of Sleep Disorders: diagnostic and coding manual, 2nd ed (ICSD-2). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, et al. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol*. 2014;13:600-13.
- Aran A, Einen M, Lin L, et al. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children. *Sleep*. 2010;33:1457-64.
- Hirai N, Nishino S. Recent advances in the treatment of narcolepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13:437-57.
- Vignatelli L, Plazzi G, Peschechera F, et al. A 5-year prospective cohort study on health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Med*. 2011;12:19-23.
- Stores G, Montgomery P, Wiggins L. The psychosocial problems of children with narcolepsy and those with excessive daytime sleepiness of uncertain origin. *Pediatrics*. 2006;118:e1116-23.
- Persson I, Granath F, Askling J, et al. Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: a population- and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. *J Intern Med*. 2014;275:172-90.
- Partinen M, Saarenpää-Heikkilä O, Ilveskoski I, et al. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS One*. 2012;2012;7(3):e33723.
- Szakács A, Darin N, Hallböök T. Increased childhood incidence of narcolepsy in western Sweden after H1N1 influenza vaccination. *Neurology*. 2013;80:1315-21.
- Bialek F. Referral pattern to the Multiple Sleep Latency Test and narcolepsy diagnoses in the region of Västra Götaland, 2005–2011 [uppsats]. Göteborg: Göteborgs universitet; 2013.

SUMMARY

Narcolepsy with cataplexy is characterised by excessive daytime sleepiness, cataplexy and dyssomnia. The prevalence is 20–60/100 000. The disease is caused by a loss of hypocretin-containing cells in the hypothalamus. An autoimmune process influenced by both genetic and environmental factors has been hypothesised to cause this hypothalamic destruction. After the Pandemrix vaccination an increasing number of children and adolescents and also young adults have developed narcolepsy. The treatment is symptomatic and often consists of a combination of medications against the characteristic symptoms, excessive daytime sleepiness, cataplexy and dyssomnia. Life style support from a professional team is of therapeutic importance. The Swedish Narcolepsy Registry was initiated by the Swedish Medical Products Agency and facilitates monitoring of outcome and side-effects, especially of the drugs with limited documentation.