



Retningslinjer for utredning og behandling av barn og unge med narkolepsi

Retningslinjer for utredning og behandling av narkolepsi hos barn og unge

Utgitt juli 2013 av Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi med finansiering fra Helsedirektoratet

ISBN: 978-82-93264-98-9 (trykt utgave)

Dokumentet kan lastes ned fra www.nasjkomp.no og www.helsedir.no
ISBN: 978-82-93264-99-6 (digital utgave)

Illustrasjoner: Mona Skard Heier

Lay-out, trykk og ferdiggjøring: Andvord Grafisk AS
Opplag: 6000

Innhold

Forord	4
Innledning.....	5
Narkolepsi (definisjon).....	6
Kliniske trekk ved narkolepsi hos barn	7
Diagnostiske kriterier	10
Utredning.....	11
Behandling av narkolepsi hos barn	15
Medikamentell behandling	15
Modafinil (Modiodal®)	16
Metylfenidat (Ritalin®, Equasym Depot®, Medikinet®, Concerta®).....	17
Natriumoksybat (Xyrem®).....	18
Venlafaksin (Efexor®)	19
Klomipramin (Anafranil®).....	20
Andre preparater	20
Epworth sleepiness scale.....	22
Ikke-medikamentelle tiltak	23
Referanser	25
Vedlegg	30
Søvnloggbok.....	31
Veiledning for utfylling av søvnloggboken.....	32
Refusjonsregler for medikamenter mot narkolepsi	33
Bilkjøring og søvnsykdom.....	34
Klinisk skjønn.....	35

Forord

Narkolepsi hos barn har tidligere vært ansett som en sjeldenhet. I tilknytning til utbruddet av svineinfluensa i 2009, økte imidlertid antall barn med narkolepsi ganske kraftig, og de spesielle diagnostiske og behandlingsmessige utfordringene som narkolepsi kan medføre hos barn og unge, gjør at det er behov for standardiserte faglige retningslinjer.

Retningslinjene for behandling av narkolepsi hos barn er utarbeidet av Nasjonalt kompetansesenter for AD/HD, Tourettes syndrom og narkolepsi av en prosjektgruppe ledet av Mona Skard Heier og er basert på nyere forskning utført ved internasjonalt meriterte forskningsmiljøer og «Draft guidelines for the management of childhood narcolepsy» publisert som nettsversjon av NEUROPED.

Arbeidet med retningslinjene er gjort på oppdrag fra, og med finansiering fra Helsedirektoratet. En første utgave av retningslinjene har vært på høring i landets helseforetak, relevante profesjonsforeninger, barnenevrologer m fl, før den endelige versjonen nå foreligger.


Retningslinjene er først og fremst beregnet på spesialister i barnesykdommer og fastleger som har pasienter med narkolepsiliknende symptomer. Retningslinjene gir også nyttig informasjon til annet helsepersonell som er i kontakt med pasienter i skole og/eller fritidsaktiviteter og til pårørende. Retningslinjene omfatter både medisinske og ikke-medisinske tiltak samt skjemaer for søvndagbok og søvnighets-skåring.

Retningslinjene er trykket i et lite opplag som er sendt til landets spesialister i barnesykdommer og fastleger, og som for øvrig kan bestilles hos Nasjonalt kompetansesenter for AD/HD, Tourettes syndrom og narkolepsi (www.nasjomp.no). Retningslinjene er videre publisert både på kompetansesenterets og Helsedirektoratets (www.helsedirektoratet.no) nettsider. Retningslinjene vil bli revidert i tråd med utviklingen på fagområdet.

Vi håper retningslinjene vil kunne gi støtte og hjelp i arbeidet med denne pasientgruppen.



Gerd Strand
seksjonsleder
Nasjonalt kompetansesenter for
AD/HD, Tourettes syndrom og narkolepsi



Bjørn Guldvog
helsedirektør
Helsedirektoratet

Innledning

Narkolepsi hos barn har tidligere vært ansett som en sjeldenhet. De siste årene er man blitt økende oppmerksom på den betydelige andel av narkolepsipasienter som får sine første symptomer allerede i barndommen, og de spesielle diagnostiske og behandlingsmessige utfordringer narkolepsi kan medføre hos barn og unge.¹ Det har derfor oppstått et behov for standardiserte retningslinjer for håndteringen av narkolepsi hos barn. Disse retningslinjene er utarbeidet av en prosjektgruppe ved Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes syndrom og narkolepsi for å bidra til tidligere og sikrere diagnostikk og behandling av narkolepsi hos barn og unge opp til 18 års alder.

På grunn av mangelen på systematiske studier i evidensklasse 1 hos denne aldersgruppen, kan retningslinjene bare i beskjeden grad baseres på studier med høy evidensgrad, men baseres i stedet på den EU-finansierte *Draft guidelines for the management of childhood narcolepsy*² publisert som nettversjon av NEUROPED (2010), og en evaluering av de studier av narkolepsi hos barn som foreligger, med hovedvekt på arbeider publisert de siste ti årene. I tillegg benyttes evidensbaserte studier av medikamentell behandling hos voksne³, som justeres og sammenholdes med de rapportene som foreligger om behandlingseffekt hos barn.

Prosjektgruppen har bestått av Mona Skard Heier (leder), dr.med., spesialist i nevrologi og klinisk nevrofysiologi, Ebba Wannag, spesialist i barnesykdommer og Knut Bronder, spesialsykepleier.

Narkolepsi (definisjon)

Narkolepsi er en nevrologisk søvnsykdom som kjennetegnes av sterk søvnighet og søvnanfall om dagen og kortvarige anfall av muskelsvekkelse ved følelsesmessige påvirkninger (katapleksi). Dessuten opptrer ofte tilleggfenomener, hovedsakelig korrelert til REM-søvn (såkalt drømmesøvn).

Tre former for narkolepsi er definert med diagnostiske kriterier i International Classification of Sleep Disorders fra 2005.⁴

1. Narkolepsi med katapleksi, (ca 80 %)

2. Narkolepsi uten katapleksi (ca 20 %)

3. Narkolepsi på grunn av annen medisinsk tilstand (mindre enn 2 % totalt, men hyppigere hos barn enn hos voksne med narkolepsi)

Forekomsten av narkolepsi med katapleksi hos voksne i Norge er på 0,022 % i følge en norsk undersøkelse.⁵ Tilsvarende forekomst er påvist også i andre land i Europa og i USA.⁶⁻⁸ Det betyr at ca 1000-2000 voksne personer i Norge har narkolepsi med katapleksi. I tillegg kommer ca 500 med narkolepsi uten katapleksi. Man har ikke sikre målinger av forekomsten av narkolepsi hos barn, men ut fra beregninger i løpet av årene 2009-2011 i Norge og over en lengre periode i Finland og andre europeiske land, kan man normalt regne med ca 5-10 nye tilfeller av narkolepsi per år i aldersgruppen under 20 år i Norge, tilsvarende en insidens på ca 0,5-1/100 000/år.⁹ Det betyr at man til enhver tid kan regne med at det er ca 100-150 barn og unge med narkolepsi i Norge. Et unntak så vi etter Pandemrix-vaksinen mot H1N1-influensa i 2009, da vi fikk mer enn 60 nye tilfeller med narkolepsi hos vaksinerte barn og unge det påfølgende året, tilsvarende en insidens på mer enn 10/100000/år.¹⁰

Årsaken til narkolepsi er ukjent, men de senere års forskning har gitt økt innsikt i noen av mekanismene bak sykdommen. I 1996 påviste man for første gang det søvn- og våkenhetsregulerende signalstoffet hypokretin, som produseres av nerveceller i hypothalamus, en liten cellegruppe dypt inne i hjernen.¹¹ Ca 90 % av narkolepsipasientene med katapleksi og 10 % av pasientene uten katapleksi har sterkt redusert mengde hypokretin i ryggmargsvæsken og tap av hypokretinproduserende celler i hypothalamus.¹²⁻¹⁴

Mer enn 95 % av pasienter med narkolepsi har en bestemt vevstype, HLA-DQB1*0602, som er genetisk bestemt.¹⁵ Man antar derfor at denne vevstypen er knyttet til en genetisk disposisjon for narkolepsi. Hos resten av befolkningen finnes denne vevstypen hos ca 30 %.¹⁶ HLA-systemet er særlig knyttet til immunologiske funksjoner. En aktuell teori er derfor at narkolepsi kan være utløst av en immunreaksjon som ødelegger de hypokretinproduserende cellene.

Enkelte nyere studier kan tyde på at streptokokkinfeksjoner og visse influensatyper kan ha ført til utvikling av narkolepsi hos barn.^{17,18} De siste par års observasjoner av økt forekomst av narkolepsi hos barn i tilslutning til H1N1-influensaepidemier i Kina,¹⁸ og etter Pandemrix-vaksine mot H1N1-influensa i Sverige, Finland, Norge og Irland kan muligens støtte teorien om en immunologisk prosess bak sykdommen, men man har ikke funnet noe endelig bevis for en slik årsaks-mekanisme.^{9,10,19}

Kliniske trekk ved narkolepsi hos barn

Kliniske trekk ved narkolepsi hos barn er prinsipielt de samme som hos voksne, men de kan ha et litt annerledes preg. De yngste barna kan også ha vanskelig for å gjøre rede for symptomene, slik at symptomene blir oversett eller er vanskelige å tolke. Barneleger bør derfor oftere vurdere narkolepsi som en mulighet.

Debutalder

Flere studier har vist at ca halvparten av narkolepsipasientene har fått sine første symptomer før puberteten.^{1,13,17,20,21} En prospektiv studie fant derimot bare prepubertal sykdomsdebut hos 5 %, mens en stor undersøkelse av 97 barn med narkolepsi viste en gjennomsnittlig debutalder på 9 år, hvor 8 % av barna fikk sine første symptomer før 5 års alder.^{22,23}

Økt tretthet/søvnrang på dagtid

Økt søvnrang på dagtid er vanligvis det første symptomet på narkolepsi og kan være det eneste symptomet en ser de første par årene.²⁴ Søvnanfallene hos barn varer som regel lenger enn hos voksne, opptil flere timer. Det kan opptre forvirrings-tilstander som ligner søvndrukkenhet, iblant med aggresjon ved oppvåkning eller etter vekking. Hos noen kan man se varierende grad av søvnighet hele dagen, avbrutt av perioder med søvn. Barna er søvnige på skolen og kan, når de kommer hjem, sove i to-tre timer uten å være uthvilt. Kronisk tretthet gjør at barna er uoppmerksomme på skolen, går glipp av beskjeder og blir hengende etter faglig. Søvnigheten gjør det også vanskelig for dem å delta i lek og andre aktiviteter sammen med de andre elevene. Hos noen barn kompenseres trettheten med rastløshet, hyperaktivitet og adferdsvansker, og feildiagnostisering som AD/HD har forekommet. Ofte oppfattes ikke den økte søvnigheten som unormal før barnet begynner på skolen, eller det kommer katapleksi-anfall i tillegg.

Katapleksi

Katapleksi ses hos 80 prosent av alle voksne med narkolepsi, mens andelen er ukjent hos barn. En nyere studie av 51 barn viste at 85 % hadde fått katapleksi i løpet av tre måneders sykdomsvarighet.¹⁷ Hos enkelte barn kan det likevel ta lengre tid før katapleksien inntreffer.

Katapleksi antas å skyldes at den normale muskellammelsen under REM-søvn (drømmesøvn) opptrer som en REM-søvn-komponent i våken tilstand. Katapleksi karakteriseres av plutselig tap av muskelkraft, oftest på begge sider av kroppen, med fullt bevart bevissthet, og fremkalles av sterke følelser, oftest positive (latter, stolthet, glede, overraskelse) eller sjeldnere negative følelser som sinne. Katapleksi kan opptre lokalt (ansikt, nakke, armer, knær) eller generelt i all kroppsmuskulatur. Katapleksi hos barn skiller seg fra katapleksi hos voksne ved at de kan starte med bevegelser eller rykninger i ansiktet, som for eksempel gjentatte kjevebevegelser med åpning av munnen, fremfall av tunge, grimaser og sammenknipping av øynene, heving av øyebryn etc. før lammelsen evt. sprer seg til overkropp, armer og ben og til slutt kan ende opp med et fall. Atypiske katapleksianfall ses hyppigere hos barn og kan i sjeldne tilfeller opptre i tilslutning til fysisk aktivitet.

Kataplektiske anfall varer oftest i noen få sekunder, men kan vare i inntil flere minutter. Hvis katapleksiutløsende forhold vedvarer (latter, kiling osv.), kan anfallene komme i serie. Katapleksi-anfall etterfulgt av økt søvnbehov kan feiltolkes som myoklon-astatisk epilepsi.

Hypnagoge hallusinasjoner opptrer ved inntreden av søvn og består av sterke sanseopplevelser av syn, hørsel, berøring og/eller bevegelse. Hvis hallusinasjonene opptrer ved overgang fra søvn til våken tilstand, kalles de hypnopompe hallusinasjoner. Hypnagoge og hypnopompe hallusinasjoner antas å representere en komponent av REM-søvn (drømmesøvn) i våken tilstand.

Hypnagoge og hypnopompe hallusinasjoner er ikke en forutsetning for diagnosen narkolepsi, og de kan sees som isolerte normalfenomener og ved andre søvnforstyrrelser. Hos barn med narkolepsi er dette beskrevet hos 39 % av pasientene i én studie,²³ mens andre beskriver det hos mer enn halvparten.²⁵ Hallusinasjonene kan også virke så bisarre, skremmende eller forvirrende på barnet at det kan være vanskelig å fortelle om det. Fenomenet kan lett overses eller feiltolkes som mareritt, panikkanfall eller schizofreni, selv om det siste er sjelden. Slike anfall kan være forbundet med søvnparalyse. I noen tilfeller er disse nattlige fenomenene så skremmende at barnet utvikler sterk angst for å legge seg, som igjen kan føre til et forsinket søvnfasesyndrom eller mistolkes som insomni.

Søvnparalyse vil si at man ikke klarer å bevege seg fordi den normale lammelsen av muskulaturen som skal foreligge under REM-søvn, fortsatt er tilstede de første sekunder til minutter etter oppvåkning, mens derimot deler av pustemuskulaturen fortsatt er underlagt viljens kontroll.

Søvnparalyse sees hos ca 29-50 % av barn med narkolepsi.²³⁻²⁵ Fenomenet er, i likhet med hypnagoge hallusinasjoner, ikke en forutsetning for diagnosen narkolepsi og kan også sees som isolerte normalfenomener og ved andre søvnforstyrrelser. En episode med søvnparalyse varer fra sekunder til minutter og har en brå avslutning. Episodene kan avbrytes dersom foreldrene snakker til barnet, stryker det over kinnet eller prøver å aktivere barnet. Selv om en søvnparalyse har kort varighet, oppleves den ofte svært skremmende, særlig dersom den opptrer i kombinasjon med hypnagoge hallusinasjoner. Man antar at søvnparalyse og hypnagoge/hypnopompe hallusinasjoner er noe mindre vanlige hos barn enn hos voksne med narkolepsi, men siden barn vanskelig kan beskrive hallusinasjoner eller søvnparalyse med egne ord, er vurderingen av dette usikker.

Søvndrukkenhet (forvirring, iblant kombinert med aggressivitet ved oppvåking, og treghet med å våkne etter avsluttet søvn) om morgenen er vanligere hos barn med narkolepsi enn hos voksne, men kan også sees hos barn uten narkolepsi. Tilstanden kan vare opptil en halv time. Dette gjør at foreldre ofte kan oppleve store vansker når barnet må vekkes for å gå på skolen.²⁵ På lik linje med treghet med å våkne kan også automatisert adferd under søvn forveksles med epilepsi og kan feiltolkes som fokale epileptiske anfall med nedsatt bevissthet.

REM-søvn-relatert motorisk aktivitet i søvne (REM-sleep behavior disorder, RBD) forekommer hos ca 60-70 % av pasienter med narkolepsi.²⁶⁻²⁹ RBD skyldes at den normale lammelsen av muskulaturen under drømmesøvn ikke skjer, og pasienten blir derfor i stand til å utføre bevegelser som samsvarer med drømmeinnholdet. RBD ved narkolepsi starter i yngre alder enn RBD knyttet til andre tilstander, og kan være det første symptomet ved utvikling av narkolepsi. Både drømmeinnhold og motorisk aktivitet er vanligvis mindre dramatisk enn ved RBD knyttet til andre tilstander.

Avbrutt nattesøvn er et vanlig problem.³⁰ Med hyppige avbrytelser av søvnen vil barnet ikke oppnå den mengden dyp søvn som er nødvendig for å kjenne seg

uthvilt. Når barnet ikke sover gjennom hele natten, samtidig med at søvntrangen på dagtid er økt, er det en ekstra belastning for både pasient og familie. Urolig nattesøvn sammen med fysisk aktivitet i søvne i forbindelse med drømmeaktivitet (RBD) kan være de første symptomene.

Overvekt kan forekomme hos opptil 25 % av barn med narkolepsi.^{17,24,31} Jo tidligere sykdommen debuterer, jo større er risikoen for overvekt. Tendens til vektøkning kommer tidlig i sykdomsutviklingen og kan skje tross redusert kaloriinntak. Vektøkningen ser ikke ut til å skyldes redusert fysisk aktivitet eller bivirkninger av medisiner. Enkelte studier tyder på at endokrine forhold kan spille en rolle,³² mens andre studier ikke har kunnet bekrefte dette.^{33,34} Det er vist at vektøkning og endret basal metabolisme kan være knyttet til endret søvnmønster,^{35,36} og det har vært antydning at dette også kan være tilfelle hos enkelte pasienter med narkolepsi og sterkt forstyrret søvnmønster.^{35,30}

Tidlig pubertet er rapportert hos enkelte barn med alvorlig narkolepsi med katapleksi og vektøkning. En studie av 42 barn med narkolepsi og katapleksi viste for tidlig pubertet hos 17 %³⁷. Forskning på dyr har vist at hypokretinsystemet i hjernen ikke bare regulerer søvnen, men også påvirker stoffskifte og hormonelle funksjoner.³⁸ Alvorlige tilfeller av narkolepsi med katapleksi, kombinert med vektøkning/overvekt og tidlig pubertet har derfor sannsynligvis sammenheng med avvikende funksjon i en større del av hypothalamus.

Personlighetsendringer og adferdsvansker. Barn og unge med nyoppstått narkolepsi får ofte endret personlighet. De fleste blir mer innadvendte, ofte med trekk av depresjon som iblant kan være så sterk at det gir selvmordstanker. Også økt irritabilitet, aggresjon og motorisk hyperaktivitet kan sees, særlig hos de yngste barna.^{24,25} En ny studie har vist dysfunksjon i amygdala, en cellegruppe i hjernens limbiske system med betydning for regulering av emosjoner.³⁹ Dette kan være en forklaring på at man kan finne personlighetsforandringer også hos de yngste barna. Konflikter oppstår lett både innad i familien og på skolen. Dårlig oppmerksomhet og nedsatt konsentrasjonsevne, samt atferdsvansker i skolen som følge av økt søvntrang på dagtid, kan føre til mistanke om dårlig søvnhygiene og mangelfull oppfølging av barnets leggetider, eller mistanke om rusmisbruk hos større barn og ungdom. Livskvaliteten oppleves som dårligere enn hos jevnaldrende. Hos dem som rapporterer flest negative symptomer, er det ofte en kombinasjon av adferdsproblemer, nedsatt livskvalitet, skolevansker og slitasje i familien for øvrig.

Sekundær narkolepsi. Narkolepsi som følge av skade eller sykdom i hjernen forekommer hyppigere hos barn enn ved narkolepsi som debuterer senere i livet. En studie rapporterte sekundær narkolepsi hos ca ¼ av de yngste barna med narkolepsi.²³ Dette er likevel meget sjelden. Det vanligste er hjernesvulster som rammer hypothalamusområdet i hjernen, spesielt kraniofaryngeom og arvelige tilstander. Sammenliknet med de idiopatiske (av ukjent årsak) tilfellene, har sekundær narkolepsi lavere debutalder (under 5 år), og katapleksi er det mest fremtredende symptomet. Barnet vil ofte ha symptomer på den bakenforliggende sykdommen i tillegg. Grundig sykehistorie med nevrologisk undersøkelse og cerebral magnetresonanstomografi (MR), supplert med genetiske undersøkelser, vil som regel avsløre den underliggende årsaken.

Diagnostiske kriterier

Diagnosen baseres på følgende internasjonalt aksepterte diagnostiske kriterier i International Classification of Sleep Disorders fra 2005:⁴

1. Narkolepsi med katapleksi

Diagnostiske kriterier:

- A. Uttalt søvnighet på dagtid hver dag i minst tre måneder.
- B. Sikker beskrivelse av katapleksi, definert som tap av muskelkraft utløst av emosjoner.
- C. Diagnosen bør, om mulig, bekreftes ved helnatts polysomnografi (PSG) etterfulgt av multippel søvnlatenstest (MSLT). Gjennomsnittlig søvnlatenstid ved MSLT er 8 minutter eller kortere, og REM- søvn ved innsovning (SOREM) sees ved minst to innsovningstester etter minst 6 timers søvn forutgående natt. Alternativt måles hypokretinnivået i spinalvæsken til 110 pg/ml eller mindre, eller under en tredel av gjennomsnittet i et kontrollmateriale.
- D. Søvnigheten på dagtid kan ikke forklares av annen søvnsykdom, medisinsk eller nevrologisk sykdom, mental sykdom, medisinbruk eller stoffmisbruk.

2. Narkolepsi uten katapleksi

Diagnostiske kriterier:

- A. Som for narkolepsi med katapleksi.
- B. Typisk katapleksi foreligger ikke, men usikker katapleksi eller katapleksilignende episoder kan være beskrevet.
- C. Diagnosen må bekreftes ved helnatts polysomnografi etterfulgt av MSLT. Gjennomsnittlig søvnlatenstid ved MSLT skal være 8 minutter eller kortere, og REM- søvn ved innsovning (SOREM) sees ved minst to innsovningstester etter minst 6 timers søvn forutgående natt. Alternativt måles hypokretinnivået i spinalvæsken til 110 pg/ml eller mindre, eller under en tredel av gjennomsnittet i et kontrollmateriale.
- D. Som for narkolepsi med katapleksi.

3. Narkolepsi på grunn av annen medisinsk tilstand (sekundær narkolepsi)

Diagnostiske kriterier:

- A. Som for narkolepsi med katapleksi.
- B. Ett av følgende forhold skal foreligge:
 - i. en sikker beskrivelse av katapleksi, som definert over.
 - ii. dersom katapleksi ikke foreligger, eller er atypisk, må MSLT etter polysomnografi (PSG) med minimum 6 timers søvn foregående natt, vise gjennomsnittlig søvnlatens 8 minutter eller kortere, og minst 2 SOREM.
 - iii. Hypokretinnivå i spinalvæsken er 110 pg/ml eller mindre, eller under en tredel av gjennomsnittet i et kontrollmateriale, under forutsetning av at pasienten ikke er komatøs.
- C. En betydelig medisinsk eller nevrologisk sykdom kan forklare søvnighet på dagtid.

Utredning

Etter den første kontakten med fastlege, skjer videre utredning, diagnostikk og behandling av barn og unge under 18 år hos spesialist i henholdsvis klinisk nevrofysiologi og pediatri. Siden udiagnostisert og ubehandlet narkolepsi har vist seg å ha negative virkninger på både sosial tilpasning, skolegang, utdanning og fremtidig yrkesliv,^{1,40} er det av stor betydning at diagnosen stilles så tidlig som mulig. Ved sykdomsdebut i småbarnsalderen bør diagnosen helst stilles før barnet begynner på skolen.

Ved utredning av mulig narkolepsi legger man vekt på å klarlegge om pasienten fyller de vedtatte kriteriene for diagnosen (se over).

Hos små barn er narkolepsi ofte forbundet med et mer uklart sykdomsbilde enn hos eldre barn. Diagnostiske kriterier spesielt tilpasset småbarn og barn i førskolealder eksisterer ikke, og det er heller ikke definert hva som er avvikende undersøkelsesresultater hos barn i tidlig skolealder.¹ I praksis benytter man derfor de samme kriteriene som gjelder for voksne, men med visse skjønsmessige justeringer i forhold til barnets alder. Man benytter derfor også i hovedsak de samme diagnostiske prosedyrene, selv om enkelte av disse ikke er tilpasset for barn.

Differensialdiagnoser. Narkolepsi er en sjelden sykdom, og andre vanligere tilstander må utelukkes før man kan stille diagnosen. Andre årsaker til økt søvnighet kan være f.eks. forsinket søvnfasesyndrom hos tenåringer, søvnmangel eller metabolske sykdommer som diabetes. Obstruktivt søvnapné syndrom forekommer hos ca 5 % av barn og bør også vurderes som årsak ved uttalt tretthet og søvnighet. Hyperaktivitet og andre adferdsproblemer sees ofte hos barn med narkolepsi, og enkelte har feilaktig fått diagnosen AD/HD før diagnosen narkolepsi ble stilt. Ved hyperaktivitet kombinert med økt søvnighet eller andre symptomer på narkolepsi bør barnet derfor utredes med tanke på narkolepsi. Ved hyperaktivitet uten andre symptomer på narkolepsi, bør andre årsaker vurderes. Det finnes også flere eksempler på at katapleksianfall er blitt feildiagnostisert som epilepsi, og ved tvil anbefales utredning med EEG. Husk at fordi symptomene kan ligne, kan en differensialdiagnose av og til representere en komorbid diagnose ved narkolepsi, for eksempel AD/HD.

Sykehistorien. Ved gjennomgang av sykehistorien er det oftest nødvendig at en voksen pårørende er med. Andre forhold som kan forklare symptomene må vurderes og utelukkes. Opplysninger om søvnighet og søvnanfall på dagtid, og beskrivelse av eventuelle katapleksianfall er av særlig diagnostisk betydning. For å få frem om barnet har katapleksi, må man stille detaljerte spørsmål, siden pasient og pårørende ofte er ukjent med dette fenomenet og kanskje har mistolket slike episoder som fall, besvimelser eller annet. I tillegg ønskes opplysninger om andre kliniske trekk, som beskrevet over. Tidspunkt for når de ulike symptomene først viste seg, er også viktige å få med. Ved tvilstilfeller om for eksempel kataplektiske anfall, kan hjemmevideo-opptak iblant være til stor diagnostisk hjelp.

Søvndagbok

Til dokumentasjon av søvnighet på dagtid anbefales det å benytte en søvndagbok.^{1,24} (Vedlegg: Søvndagbok) Søvndagboken viser hvor mye barnet sover både på dagtid og om natten. Den bør helst føres av en av de foresatte i samarbeid med barnet over en 2 ukers periode. Søvndagboken vil kunne vise når på dagen barnet har sine søvnperioder og varigheten av dem, varigheten av nattesøvnen og om

nattesøvnen er avbrutt eller urolig. Man vil også få et inntrykk av barnets døgnrytme og om det foreligger en uheldig søvnhygiene.

Skåringsskjema for søvnighet. Det finnes flere skåringssystemer hvor man besvarer spørsmål på et skjema. Antall poeng man skårer gir et mål på graden av søvnighet. Epworth søvnighetsskjema er mye brukt, og det finnes en lett modifisert utgave tilpasset barn.⁴¹ En «Epworth score» på mer enn 10 poeng tyder på økt søvnighet på dagtid. (Vedlegg: Epworth søvnighetsskjema modifisert for barn)

Polygrafiske søvnregistreringer (PSG, MSLT)

Resultatet av polysomnografi (PSG) med påfølgende multippel søvnlatenstest (MSLT) neste dag inngår i de diagnostiske kriteriene for narkolepsi. Undersøkelsene benyttes derfor også ved diagnostikk av barn. Begge undersøkelsene utføres ved et søvnlaboratorium tilknyttet et klinisk nevrofysiologisk laboratorium ved landets regionsykehus og enkelte andre større sykehus.

Polysomnografi (PSG) er en helnatts registrering av flere funksjoner knyttet til søvnen. Det registreres hjerneaktivitet (EEG) og øyebevegelser ved hjelp av elektroder som festes på hodet med en klebrig pasta. Bedømmelse av hjerneaktivitet og øyebevegelser bidrar til å bestemme søvnstadiene. Dessuten måles muskelspenningen, forhold knyttet til pusten, bevegelser med mer.

Registreringen utføres best med pasienten innlagt i sykehuset. Dette er særlig aktuelt hvis pasienten bor lang unna søvnlaboratoriet, og dersom det skal gjøres MSLT neste morgen. Registreringen kan også gjøres ambulant. Pasienten får da festet på seg utstyret i søvnlaboratoriet og reiser hjem, sover i sin egen seng og kommer tilbake til søvnlaboratoriet neste morgen for å få utstyret fjernet.

Nattlig PSG er nødvendig for å eliminere andre årsaker til søvnighet på dagtid som søvnapné, periodevise bevegelser av armer og ben (periodic limb movements), eller andre årsaker til urolig eller redusert søvn. Men tilstedeværelsen av slike tilstander utelukker ikke at det også foreligger narkolepsi. PSG er nødvendig før man gjør MSLT, siden det kreves dokumentert minst 6 timers søvn natten forut for MSLT-undersøkelsen (8 timer for barn).

Multippel søvnlatens-test (MSLT) er som oftest nødvendig for å avgjøre om pasienten fyller kriteriene for narkolepsidiagnosen. Registreringen gjøres ved et søvnlaboratorium dagen etter en helnatts PSG og består av fire eller fem innsovningstester på 20 minutter hver. Den første testen begynner to timer etter avsluttet nattesøvn. Barnet får legge seg i en seng i et stille rom med dempet belysning, med beskjed om å slappe av og vente på at søvnen kommer. Det registreres EEG, øyebevegelser og muskelspenning. Deretter gjentas innsovningstestene med to timers mellomrom. Barnet trenger hjelp til å passe tidene og skal ikke sove mellom testene.

Man måler tiden det tar før innsovning (søvnlatens), og om det er innslag av REM søvn («drømmesøvn») i innsovningsperioden (SOREM = sleep onset REM og defineres som innslag av REM søvn innen 15 min. etter innsovning). Man beregner gjennomsnittlig søvnlatens for alle fire (evt. fem) tester og angir antallet innsovninger hvor det har vært registrert REM søvn. Gjennomsnittlig søvnlatenstid på 8 minutter eller mindre tyder på hypersomni. For barn i førskolealder settes grensen for gjennomsnittlig søvnlatens til 10 minutter.⁴¹

Lik eller mindre enn 8 (10) minutter gjennomsnittlig søvnlatens sammen med to eller flere SOREMs er et av kriteriene for narkolepsi. Siden det mangler regler for normalverdier for barn i ulike aldersgrupper, benyttes de samme grenseverdiene som for voksne. Som regel vil resultatene hos barn med narkolepsi falle godt innenfor disse grenseverdiene. Hvis den kliniske mistanken om narkolepsi er sterk, kan man likevel i enkelte tilfeller utvise skjønn. I tidlig fase av sykdommen kan iblant

SOREM mangle, eller bare sees ved én innsovning. Det anbefales da å gjenta registreringen etter noen måneder.

Kliniske og polygrafiske funn tyder på at sykdomsdebut i tidlig barndom er assosiert med mer uttalt katapleksi, kortere søvnlatens og flere SOREMs enn hos eldre pasienter.^{24,43}

Hypokretin-1-måling i ryggmargsvæsken. Lav, eller ikke målbar konsentrasjon av hypokretin-1(hcrt-1) i spinalvæsken er et av de diagnostiske kriteriene for narkolepsi. Dersom MSLT ikke lar seg gjennomføre, eller er inkonklusiv, og dersom barnet nærmer seg skolealder og diagnosen fortsatt er usikker, kan hypokretin-måling bidra til en avklaring.

Hypokretinproduksjon i hypothalamus når tilnærmet samme nivå som hos voksne allerede i løpet av første leveår.⁴⁴ Lavt hcrt-1 nivå i ryggmargsvæsken er derfor et diagnostisk funn også hos barn. Siden det er en viss døgnvariasjon i hcrt-1 produksjonen, anbefales det å utføre spinalpunksjonen på fast tidspunkt, mellom kl. 08.00 og 12.00 på formiddagen.

Ifølge internasjonale diagnostiske kriterier bekreftes narkolepsidiagnosen ved Hcrt-1 konsentrasjon under 110 pg/ml eller under 1/3 av gjennomsnittsverdien i laboratoriets kontrollmateriale. Basert på det norske kontrollmaterialet betyr det en øvre grense på 135 pg/ml, men klinisk praksis tilsier at verdier under 150 pg/ml bekrefter diagnosen. Lave hypokretinverdier ses hovedsakelig hos pasienter som er HLA-DQB1*0602 positive, og som har narkolepsi med katapleksi.^{12,13} Et lavt eller ikke målbart hcrt-1-nivå hos barn med søvnighet og mistanke om narkolepsi i tidlig fase, bekrefter narkolepsidiagnosen og viser høy sannsynlighet for at barnet etter hvert vil utvikle katapleksi.

Ved narkolepsi uten katapleksi finner man som oftest normalt hcrt-1-nivå i ryggmargsvæsken.

Hypokretinmåling utføres ved Hormonlaboratoriet, Oslo universitetssykehus. Rekvisisjon og informasjon kan hentes på www.hormonlaboratoriet.no. Spinalvæsken fryses straks (-20°C) og sendes frosset. Laboratoriet kan kontaktes for ytterligere informasjon (tlf. 22 89 47 08).

Vevstypebestemmelse (HLA-typing) kan gi nyttige opplysninger for å støtte eller usannsynliggjøre diagnosen, men er ikke diagnostisk avgjørende og inngår ikke i de diagnostiske kriteriene. Undersøkelsen gjøres ved analyse av en blodprøve. Vevstypen HLA-DQB1*0602 finnes hos ca 30 % av Norges befolkning og hos ca 98% av pasienter med narkolepsi med katapleksi.^{15,16}

Påvisning av vevstype-antigenet DQB1*0602 øker derfor sannsynligheten for en narkolepsidiagnose. Ved negativt HLA-funn er diagnosen og hypokretinmangel lite sannsynlig, men ikke utelukket. Ved familiær narkolepsi, der det er flere slektninger med narkolepsi og lav debutalder, finner man ikke den samme assosiasjonen med HLA-DQB1*0602, og negativt HLA-funn har ingen avgjørende betydning. Sekundær narkolepsi er heller ikke forbundet med denne vevstypen. Klinisk sikker narkolepsi hos barn, uten andre kjente tilfeller i familien, og negativ test på HLA-DQB1*0602, kan derfor gi mistanke om en sekundær form for narkolepsi.²⁴

Bestemmelse av HLA-DQB1*0602 utføres ved Oslo universitetssykehus, Institutt for Medisinsk Immunologi (IMI).

Alternative undersøkelser som per i dag ikke er rutinetilbud i Norge:

Aktigrafi registrert over minst 24 timer er et alternativ til søvndagbok og kan dokumentere gjentatte søvnepisoder.⁴² Aktigrafi kan likevel ikke benyttes diagnostisk, siden den ikke skiller mellom narkolepsi og hypersomni av andre årsaker, for eksempel obstruktivt søvnapné syndrom, som er en langt vanligere årsak til hypersomni hos barn.

24-timers ambulant søvnregistrering. Hos småbarn og førskolebarn hvor MSLT kan være vanskelig å gjennomføre, kan en 24-timers ambulant søvnregistrering gi mye nyttig informasjon. Der epilepsi er en aktuell differensialdiagnose til katapleksi, kan epileptiforme utbrudd eventuelt utelukkes under katapleksianfall.²⁴ Registreringen kan dokumentere søvnanfall på dagtid hvor barnet går raskt inn i drømmesøvn (REM søvn). Grenseverdier for normale funn hos barn i ulike aldersgrupper er ikke definert. 24 timers ambulant søvnregistrering har også store muligheter for tekniske forstyrrelser og feiltolkning og utføres ikke rutinemessig i Norge.

Behandling av narkolepsi hos barn

Man har per i dag ingen helbredende behandling av narkolepsi. Behandlingen tar sikte på å dempe symptomene og gi best mulig livskvalitet og psykososial tilpasning. Det er viktig å sette i gang behandling så tidlig som mulig, slik at barnet ikke blir hengende etter i skolen. Foreldre og barn må informeres grundig om diagnosen med vektlegging av at det er en livslang sykdom som krever livslang behandling. Behandlingen består av en kombinasjon av medikamentelle og ikke-medikamentelle tiltak.

Medikamentell behandling

Ved farmakologisk behandling av barn med narkolepsi finnes flere alternativer både mot søvnighet på dagtid og katapleksi, og behandlingen må tilpasses barnets situasjon og alder. Medisinering benyttes for å dempe søvntrangen på dagtid og forebygge katapleksi-anfall hvis disse er hyppige og plagsomme. I likhet med annen medikamentell behandling, må mulige bivirkninger avveies mot effekten på livskvalitet og muligheten for å opprettholde en aktiv livsstil. Siden barnet må regne med å trenge medikamentell behandling i en årrekke, må man også være oppmerksom på risikoen for toleranseutvikling som kan føre til avhengighetsutvikling.

Generelt anbefales langsom opptrapping av sentralstimulerende medikamenter. Den fulle effekten av enkelte preparater (modafinil, natriumoksybat) bygger seg opp over tid, og varsom dosejustering reduserer forekomsten av bivirkninger. Samtidig vil barnet kunne læres opp i en god søvnhygiene.

Etter påbegynt behandling anbefales oppfølging og evt. dosejustering hos spesialist i pediatri etter 6 og 12 uker og deretter etter behov eller halvårlig. I voksen alder overføres pasienten til spesialist i nevrologi, eller, ved velfungerende behandling, til fastlegen med kontroller hos spesialist i nevrologi ved behov. Forskrivningsrett for sentralstimulerende legemidler ved narkolepsi må søkes individuelt hos fylkeslegen.

Behandling av søvnighet på dagtid:

Ifølge internasjonal litteratur er de mest benyttede medikamenter mot søvnighet på dagtid hos barn i dag modafinil (Modiodal®), metylfenidat (Ritalin®, Concerta®), Equasym Depot®, Medikinet®) og atomoksetin (Strattera®). Modafinil (Modiodal®) anbefales i dag som førstevalg, med den beste effekten mot søvnighet på dagtid og minst bivirkninger, mens metylfenidat er andrevalg.^{17,24,45} Natriumoksybat (Xyrem®) kan vurderes til barn i puberteten og eldre, og iblant også til yngre barn med svært alvorlig og behandlingsrefraktær narkolepsi med katapleksi. Preparatet er effektivt mot alle de viktigste symptomer ved narkolepsi, men har risikomomenter som krever god informasjon til pasient og pårørende.

Siden erfaringen med behandling av de aller yngste barna er svært liten, anbefales det å utsette behandling med sentralstimulerende medikamenter til førskolealder (barn over 5 år).

Behandling av katapleksi:

Venlafaksin (Efexor®) og natriumoksybat (Xyrem®) rapporteres av større sentre å ha den beste effekten mot katapleksi og anbefales ved uttalt og plagsom katapleksi.^{17,24,45} Xyrem bør imidlertid ikke gis til barn før puberteten uten i spesielle tilfeller med særlig uttalte symptomer, da det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon av eventuelle bivirkninger ved langvarig behandling.

Tradisjonelt benyttes preparater som øker frisettingen av katekolaminer. Det dreier seg om uspesifikke monoamino-opptakshemmere (trisykliske anti-depressiva), selektive serotonin reopptakshemmere (fluoksetin), selektive noradrenalin og serotonin reopptakshemmere (venlafaksin), og noradrenerge reopptakshemmere (atomoksetin).⁴⁶ Mange av disse preparatene har REM-dempende effekt i tillegg til å fremme adrenerg signaloverføring. I tillegg til å dempe katapleksi, er de også effektive mot hypnagoge hallusinasjoner og søvnparalyse. Alle har antikolinerge bivirkninger. Anbefalt dose bestemmes ut fra kroppsvekt, og startdosen bør være så lav som mulig, men høy nok til å oppnå effekt.

I en rapport fra 2010 om 51 barn med narkolepsi fant man at natriumoksybat (Xyrem®) og venlafaksin (Efexor®) hadde best effekt.¹⁷ Klomipramin (Anafranil®) er et godt og velprøvd alternativ, men har svakere effekt på katapleksi og kraftigere bivirkninger enn natriumoksybat og venlafaksin. Fluoksetin (Fontex®) kan også forsøkes, men har moderat effekt mot katapleksi og kan ha plagsomme bivirkninger, men noe mindre uttalte enn ved klomipramin.¹⁷

Modafinil (Modiodal®)

Indikasjon: Modafinil er godkjent for behandling av uttalt søvnighet ved narkolepsi både av EMEA og FDA og er i dag i de fleste internasjonale rapporter ansett som førstevalg ved hypersomni hos barn.^{24,47,48} Det har lavere misbrukspotensial, mindre risiko for kardiovaskulære komplikasjoner og mindre generell påvirkning av sentralnervesystemet enn metylfenidat og dexamfetamin og gir ikke «rebound hypersomnolens», slik man kan se ved seponering av metylfenidat og dexamfetamin.⁴⁹ En rapport fra 2012 har gjennomgått erfaringer fra behandling med modafinil hos i alt 205 barn ved 7 større europeiske søvnsentre.⁵⁰ De fant god effekt på hypersomni hos 85 % og bare moderate bivirkninger i form av hodepine hos 13,7 %, irritabilitet eller rastløshet hos 6,5 % og nedsatt appetitt hos 2,2 % og ingen alvorlige bivirkninger eller hudreaksjoner. I en studie av 51 barn med narkolepsi fra 2010 fikk 93 % av pasientene modafinil. 5 % fikk det som eneste medikament, men det var ofte nødvendig å kombinere det med et medikament mot katapleksi. 17 % fikk tillegg av natriumoksybat (Xyrem®), 22 % fikk tillegg av venlafaksin (Efexor®) og 20 % fikk tillegg av både natriumoksybat og venlafaksin.¹⁷

Virkningsmekanisme: Modafinil er et 2-[(difenylmetyl) sulfanyl] acetamid som kjemisk ikke er i slekt med sentralstimulerende midler som amfetamin og metylfenidat. Virkningsmekanismene er ikke avklart, men modafinil kan forsterke aktiviteten i våkenhetsfremmende nevroner ved å øke den ekstracellulære konsentrasjonen av dopamin, og reduserer antagelig nivået av de søvnighetsfremmende signalstoffene histamin og GABA.^{46-49, 51-53} Høyeste virkningsnivå nås etter omtrent to timer. Den viktigste nedbrytningen skjer i leveren, med omdannelse til inaktive nedbrytningsprodukter som skilles ut via nyrene. Halveringstiden er 9-14 timer og stabile nivåer oppnås etter 2-4 dager.

Klinisk utprøving: Det er utført to studier av modafinil i evidensklasse I og to i evidensklasse II, alle med voksne pasienter.⁵⁴⁻⁵⁷ Det var god effekt både ved dosering på 200 mg/dag og 400 mg/dag. Resultatene viste markert reduksjon av søvnighet og søvnanfall på dagtid og bedre evne til å holde seg våken.

Bivirkninger: De vanligst rapporterte bivirkningene er hodepine (13 %), nervøsitet (8 %) og kvalme.⁴⁷ De fleste bivirkningene beskrives som lette eller moderate. Det er ingen rapporter om toleranseutvikling overfor effekten på økt søvnighet. Det er også alminnelig enighet om at modafinil har et lavt misbrukspotensial.⁵⁸ Det er rapportert noen få tilfeller av forverring av katapleksi ved overgang fra dexamfetamin eller metylfenidat til modafinil.

Dersom modafinil gis samtidig med stoffer som diazepam, fenytoin, propranolol, warfarin eller enkelte trisykliske antidepressiva og selektive serotoninreopptakshemmere, kan blodkonsentrasjonen av disse stoffene øke på grunn av hemming av enkelte cytokrom P 450 (CYP) enzymer i leveren. På den annen side kan modafinil redusere plasmakonsentrasjonen av perorale prevensjonsmidler på grunn av aktivering av CYP enzymer.⁵⁹ Unge kvinner som bruker modafinil, bør derfor rådes til å benytte p-piller som inneholder minst 50µg etinylestradiol, eller benytte en annen prevensjonsmetode.

Dosering: Modiodal[®] finnes i tablettform på 100 mg. Preparatet gis som en enkelt dose om morgenen eller fordelt på to doser, en om morgenen og en midt på dagen. De fleste studier angir best effekt ved to doseringer. Startdose er 50 til 100 mg om morgenen, deretter gradvis opptrapping med en dose om morgenen og en midt på dagen, med en ukes intervall til laveste dose som gir ønsket effekt, vanligvis 100-300 mg daglig fordelt på 2 doser hos barn før puberteten, og maks 400 mg fordelt på 2 doser hos større barn og voksne. Den siste doseringen bør ikke gis etter kl. 13, for å unngå problemer ved leggetid.

Metylfenidat

(Ritalin[®], Equasym Depot[®], Medikinet[®], Concerta[®])

Indikasjon: Søvnighet på dagtid ved narkolepsi. Metylfenidat er et av de eldste sentralstimulerende legemidlene vi kjenner, og brukes til å dempe søvntrangen på dagtid og kan i beskjeden grad også redusere katapleksi. Metylfenidat har ingen FDA-klassifisering fordi det mangler relevante studier på dyr eller mennesker. Det er kontraindisert ved graviditet.

Virkningsmekanisme: I likhet med amfetamin induserer metylfenidat frigjøring av dopamin, og i noe mindre grad, noradrenalin via monoaminerge transportmolekyler. I motsetning til amfetaminene påvirker det ikke cellenes lagre av monoaminer. Den kliniske virkningen antas å være maken til virkningen av amfetamin, selv om kliniske erfaringer tyder på en antydning av sterkere effekt av amfetaminene. Metylfenidat har en kortere halveringstid (2-6 timer) sammenlignet med amfetamin, og dagsdosen kan deles i to eller tre doseringer. Formuleringer av metylfenidat med forlenget virketid (Ritalin kapsel[®], Concerta[®], Medikinet depotkapsler[®], Equasym Depot[®]) finnes også. Concerta og Equasym Depot avgir en relativt mindre andel metylfenidat rett etter inntak enn Ritalin kapsel og Medikinet depotkapsel. Det kan derfor være nødvendig å supplere med en dose metylfenidat tabl. om morgenen.

Kliniske studier: En studie av 51 barn med narkolepsi fra 2010 tydet på at det langtidsvirkende Concerta[®] hadde bedre søvnighetsreducerende effekt enn Ritalin[®] tabletter.¹⁷ Det finnes fem rapporter om metylfenidat ved behandling av voksne. En studie i evidensklasse II viste signifikant bedring i forhold til baseline ved alle doseringer (10, 30 og 60 mg/dag).⁶⁰ I følge en studie i evidensklasse IV ga metylfenidat god til utmerket respons i 68 % av tilfellene, og i en annen ga metylfenidat moderat til markert bedring i 90 % av tilfellene.^{61,62} Ved en MWT (maintenance of wakefulness test) ble søvnlatenstidene økt med opp til 80 % ved en dose på 60 mg daglig, sammenlignet med kontrollene.⁶³

Bivirkninger: I en sammenligning av ulike medikamenter ved narkolepsi hos barn hadde metylfenidat de fleste bivirkningene.¹⁷ Bivirkningene er de samme som ved amfetamin. De viktigste er lett irritabilitet, hyperaktivitet, humørforandringer, hodepine, hjertebank, svetting, skjelving, anoreksi og insomni.⁶⁴ Metylfenidat antas likevel å ha en bedre terapeutisk indeks enn dexamfetamin, med mindre appetittreduksjon og mindre blodtrykksøkning.⁶⁵ I en sammenligning mellom nevrotoksisiteten av metylfenidat og metamfetamin fant man ikke sensitisering med utvikling av motorisk hyperaktivitet ved metylfenidat, mens metamfetamin induserte dette. Toleranseutvikling kan oppstå på metylfenidat, men det er liten eller ingen evidens for misbruk eller avhengighet hos pasienter med narkolepsi.⁶⁶

Dosering Startdose for metylfenidat tabletter er 5 mg om morgenen. Dosen økes med 5-10 mg daglig fordelt på to-tre daglige doser med en ukes intervaller til ønsket effekt er oppnådd. På grunn av fare for vekstreduksjon, bør dosen ikke overstige 0,5-1 mg/kg/dag. Korte avbrekk i ferien eller enkelte helger kan benyttes for å unngå toleranseutvikling. I tillegg til tabletter med kort virketid som Ritalin, kan en og bruke medikamenter med forlenget virketid, f.eks Ritalin kapsel, Equasym Depot, Medikinet depotkapsel eller Concerta depottabletter.

Natriumoksybat (Xyrem®)

Indikasjon: Narkolepsi med søvnighet på dagtid og katapleksi, særlig hvis det også er urolig eller avbrutt søvn. Natriumoksybat (Xyrem®) er FDA-godkjent for behandling av narkolepsi med katapleksi og anbefales nå som førstevalg mot både søvnighet på dagtid og katapleksi hos voksne.³ Siden preparatet har et smalt terapeutisk vindu og kan gi alvorlige bivirkninger ved for høy dosering, er man foreløpig tilbakeholden med å behandle barn før puberteten med natriumoksybat.^{46,48} Ved enkelte søvnsentre har man likevel benyttet dette hos barn i mer utstrakt grad og rapporterer gode resultater.^{17,67,68,69}

Virkningsmekanisme: Natriumoksybat er natriumsaltet av gammahydroxybutyrat (GHB), et naturlig forekommende signalstoff/nevromodulator i sentralnervesystemet, med høyeste konsentrasjon i hypothalamus og basalgangliene. Stoffet kan virke via egne reseptorer og via stimulering av GABA-reseptorer. Natriumoksybat absorberes raskt etter peroral administrasjon og når maksimal plasmakonsentrasjon innen 25-75 minutter. Halveringstiden er 90-120 minutter, men den kliniske virkningen av natriumoksybat holder seg mye lenger enn halveringstiden. Virkningsmekanismene som gjør at GHB er nyttig i behandlingen av narkolepsi, har vi fortsatt ingen forklaring på. Det øker mengden av dyp søvn, gir mer sammenhengende og rolig søvn og er effektivt mot katapleksi. Bedring av søvnighet på dagtid og katapleksi kan ta opptil 6-8 uker.

Kliniske studier: Flere studier i evidensklasse I og II har bekreftet god effekt både på søvnighet på dagtid, katapleksi og avbrutt eller urolig nattesøvn.⁷⁰⁻⁷³ En nyere studie i evidensklasse I har vist at natriumoksybat og modafinil er like effektive i behandling av søvnighet på dagtid, og at de har en additiv effekt når de benyttes i kombinasjon.⁷²

Bivirkninger: Bivirkningene er doseavhengige og sees oftest ved oppstart av behandlingen og for rask opptrapping av dosen. De kan reduseres ved dose-reduksjon og langsommere opptrapping. De vanligste bivirkningene er svimmelhet, kvalme og hodepine. Hos barn er enuresis en vanlig bivirkning, men gir seg ved reduksjon av dosen. Det er rapportert om forverring av søvnrelaterte pusteforstyrrelser ved bruk av natriumoksybat.⁷⁴ Preparatet bør derfor brukes med forsiktighet ved obstruktivt søvnapné syndrom. Dersom pasienten vanligvis benytter CPAP, må pasienten ikke innta natriumoksybat de nettene CPAP ikke benyttes. Dersom

narkolepsidiagnosen er stilt på rent klinisk grunnlag uten forutgående søvnregistrering, bør det utføres PSG for å utelukke søvnapné før man starter behandling med Xyrem.

Det er ikke beskrevet signifikante farmakologiske interaksjoner, og heller ikke aktivering eller hemming av leverenzymmer.

Forsiktighetsregler:

- Medikamentet må ikke brukes sammen med annen sedativ medikasjon, respirasjonsdempende eller muskelavslappende midler.
- Medikamentet må ikke brukes sammen med alkohol. Ved inntak av alkohol om kvelden må pasienten avstå fra første eller begge doser natriumoksybat samme kveld/natt.
- Pasienten må kontrolleres med tanke på utvikling av søvnrelatert pusteforstyrrelse.
- Pasienter med depresjon bør ikke behandles med natriumoksybat.

Misbruksfaren ved GHB er bekymringsfull. GHB er blitt benyttet av idrettsmenn på grunn av preparatets frigjøring av veksthormon og er også blitt brukt ved voldtekter på grunn av den raskt innsettende virkningen. En etterundersøkelse av solgt natriumoksybat som omfattet 26 000 pasienter fra 16 land, avslørte bare 10 tilfeller (0,039 %) som tilfredsstilte DSM-IV's misbrukskriterier, 4 tilfeller (0,016 %) som tilfredsstilte DSM-IV's avhengighetskriterier, og 2 tilfeller (0,008 %) hvor natriumoksybat var blitt brukt ved seksuelt overgrep. Dette tyder på at misbruksrisikoen hos narkolepsipasienter som benytter natriumoksybat er svært lav.⁷⁵

Dosering: Xyrem® gis fordelt på to nattlige doser, den første ved leggetid, den andre etter ca 2-3 timers søvn. (Det kan være behov for vekkeklokke dersom barnet ikke våkner av seg selv omtrent på denne tiden.) På grunn av den raskt innsettende virkningen bør barnet helst allerede være i seng når preparatet tas. Neste dose klargjøres om kvelden. For barn fra puberteten og eldre er anbefalt en totaldose på 6-9g, mens yngre barn kan klare seg med lavere dose. Det anbefales en startdose på 4,5g fordelt på 2,25g i to doseringer til barn i puberteten og eldre. Deretter kan både kvelds- og nattdosen trappes gradvis opp med 0,25g hver, med 2-3 ukers intervaller opp til en totaldose på 6 g fordelt på 3g kveld og 3g natt. Bare hvis det fortsatt er behov for doseøkning, kan man trappe opp dosen forsiktig, og langsomt, videre oppover mot en maksimal totaldose på 9g.^{17,45}

Til barn før puberteten anbefales en startdose på 60-90 mg/kg kroppsvekt, eller i praksis oftest en startdose på 3 g fordelt på 1,5g ved leggetid og 1,5 g 2-3 timer senere. Deretter opptrappes både kvelds- og nattdosen gradvis, med 0,25 g hver, med 4 ukers intervaller inntil god effekt eller maksimalt 6 gram totalt.

Venlafaksin (Efexor®)

Indikasjon: Katapleksi.

Virkningsmekanisme: Venlafaksin er en noradrenalin og serotonin reopptakshemmer og finnes også som depotpreparat. Maksimal plasmakonsentrasjon av venlafaksin oppnås etter ca 2,4 timer og etter ca 6 timer ved Efexor depot. Det metaboliseres i leveren og utskilles i nyrene.

Kliniske studier: Venlafaksin i dosering 150-375 mg daglig ble gitt til fire voksne pasienter i 2-7 måneder.⁷⁶ Man fikk en initial bedring både av søvnighet på dagtid og katapleksi hos alle pasientene, Det ble ikke observert bivirkninger bortsett fra lett insomni hos to. En nyere studie av barn viste at venlafaksin og natriumoksybat hadde tilnærmet like god virkning mot katapleksi og var de to medikamentene med best effekt.¹⁷

Bivirkninger: De viktigste bivirkningene til venlafaksin er gastrointestinale. Det kan også være økt hjertefrekvens og blodtrykk ved doser på 300mg/dag eller mer. Det er rapportert toleranseutvikling hos én pasient. Det kan oppstå «rebound effekt» av katapleksi (økning av katapleksi) ved seponering. Det anbefales derfor en gradvis nedtrapping. Venlafaksin anbefales ikke til gravide.

Dosering: Startdose 37,5 mg, trappes langsomt opp til laveste effektive dose eller bivirkninger. Maksimumsdosering i en nyere studie av barn var 80 mg/dag.¹⁷ Andre angir maksimumsdosen for barn til 150mg/dag.⁴⁵

Klomipramin (Anafranil®)

Indikasjon: Katapleksi.

Klomipramin er et trisyklisk antidepressivum. Det har vært benyttet ved narkolepsi i mange år og er det medikamentet som er blitt mest studert ved behandling av katapleksi. Det er også det preparatet hvor det er angitt mest uttalte bivirkninger.

Virkningsmekanisme: Klomipramin er en uspesifikk monoamino-opptakshemmer. I prinsippet er den en serotonerg reopptakshemmer, men metaboliseres raskt til desmetylklomipramin, en aktiv metabolitt som hovedsakelig er en adrenerg reopptakshemmer med halveringstid på ca 36 timer, og den utskilles i urinen.

Kliniske studier: Det er gjort en studie i evidensklasse II og fire klasse IV studier.⁷⁷⁻⁷⁹ Alle var med voksne pasienter og viste enten et fullstendig opphør eller redusert grad og hyppighet av kataplektiske anfall ved doser på 25-75 mg daglig.

Bivirkningene er antikolinerge og omfatter munntørrehet, svetting, forstoppelse, tachycardi, vektøkning, hypotensjon, vannlatningsproblemer og impotens. Pasienter som får trisykliske antidepressiva kan få en forverrelse av, eller «de novo» utvikling av REM-søvn-relatert adferdsforstyrrelse (RBD). I tillegg er det en risiko for sterk forverring og økning av katapleksianfallene, kalt «rebound katapleksi», eller til og med «status kataplekticus» ved brå seponering. Det er også observert toleranseutvikling ved trisykliske antidepressiva.⁸⁰

Dosering: Startdosen bør være lav, for eksempel 10mg daglig. Om nødvendig økes dosen gradvis.^{81,82} Dosen bør ikke overstige 75 mg hos barn på grunn av risiko for kardiotoxisitet.

Andre preparater

Det er ulik praksis ved ulike sentre i verden. De preparater som er nevnt over, er de som anbefales oftest, men det foreligger rapporter om bruk av en rekke andre medikamenter ved narkolepsi hos barn. De viktigste er nevnt nedenfor.

Atomoksetin (Strattera®) er ifølge en europeisk studie fra 2009 mye brukt som et våkenhetsfremmende preparat i behandling av narkolepsi hos barn.²⁴ I Norge brukes dette ved behandling av AD/HD. Atomoksetin i større materialer er vist å gi en lett, men signifikant økning i hjertefrekvens og blodtrykk, og det anbefales derfor varsomhet ved bruk.

Dosering: 0,5 mg/kg/dag, gitt om morgenen, eventuelt øke etter (1)-2 uker til ca 1,2 mg/kg/dag.

Fluoksetin (Fontex®) er en selektiv serotonin reopptakshemmer (SSRI) som ved enkelte søvnsentre benyttes i behandling av katapleksi hos barn.²⁴

Fluoksetin er mye mer selektivt rettet mot serotonintransport enn de trisykliske antidepressiva. Det er likevel vist at virkningen på katapleksi er korrelert til nivået av preparatens aktive noradrenerge metabolitter.⁸² Man må benytte høyere doser enn ved trisykliske antidepressiva, og virkningen er svakere.⁸³

Kliniske studier: To studier i klasse III av fluoksetin 20-60 mg/dag har vist moderat effekt mot katapleksi.^{83,84}

Bivirkninger: Bivirkningene er som for trisykliske antidepressiva, men litt mindre uttalte, og omfatter sentralnervøs eksitasjon, fordøyelsesbesvær, bevegelsesforstyrrelser og seksuelle problemer. Det er påvist risiko for kraftigere og hyppigere katapleksianfall ved seponering.⁸⁵ Det er ikke funnet toleranseutvikling.

Dosering: Avpasset etter kroppsvekt og lavest mulig.²⁴

Epworth sleepiness scale

(lett modifisert til bruk for barn)

Navn:

Fødselsdato:

Utfyllingsdato:

Utfylt av

Hvor sannsynlig er det at du vil sovne eller «duppe av» i situasjonene som er angitt nedenfor? Spørsmålene dreier seg om situasjoner i dagliglivet slik du opplever det nå for tiden. Hvis du ikke har opplevet akkurat disse situasjonene i det siste, prøv å forestille deg hvordan de ville ha virket på deg. Å kjenne seg trett eller sliten regnes her ikke som å «duppe av» og skal ikke tas med i skjemaet. Velg tallene nedenfor som best beskriver hver situasjon.

0 = jeg ville aldri sovne eller duppe av

1 = lite sannsynlig at jeg vil duppe av eller sovne

2 = middels sannsynlig at jeg vil duppe av eller sovne

3 = svært sannsynlig at jeg vil duppe av eller sovne

Situasjon:	Sannsynlighet for å duppe av/sovne
Mens jeg sitter og leser	_____
Mens jeg ser på TV	_____
Mens jeg sitter som passiv deltager/publikum på teater, skole eller lignende	_____
Når jeg er passasjer i bil ved en times kjøring uten pauser	_____
Hvis jeg legger meg for å hvile om ettermiddagen i fredelige omgivelser	_____
Mens jeg sitter og snakker med noen	_____
Mens jeg sitter i ro etter lunsj	_____
Under noen minutters pause i lek	_____

Takk for at du ville fylle ut skjemaet.

Ikke-medikamentelle tiltak

Ikke-medikamentelle tiltak er viktige for barnets livskvalitet og trivsel. Noen tiltak kan også understøtte effekten av den medikamentelle behandlingen og eventuelt bidra til å holde doseringen av medikamenter lavere. God informasjonsflyt og veiledning av pårørende, pedagogisk personell og skolelærere er av stor betydning.

Tilpasning av livsstil og døgnrytme: Det vanligste tiltaket for å motvirke økt søvntrang om dagen er å ha regelmessige tider for å legge seg om kvelden og stå opp om morgenen, og å legge inn korte sovepauser i løpet av dagen. Tilstrekkelig nattesøvn gir økt våkenhet om dagen, også for pasienter med narkolepsi. Minst to korte sovepauser på 10-20 minutter, en ved lunsjtider og en mellom kl. 16 og 17, anbefales til barn før og under puberteten slik at de kan være opplagte og lykkes med forventede oppgaver.^{1,24,46,86} For de yngste barna kan en lengre søvnperiode på dagen være nødvendig.

Barn bør oppfordres til å delta i planlagte aktiviteter etter skoletid og drive med idrett, da treningsprogrammer med fysisk aktivitet har vist seg å ha våkenhetsfremmende virkning. Utendørs aktivitet i godt dagslys bidrar også til økt våkenhet. Barn med narkolepsi må ha ekstra oppmerksomhet ved for eksempel bading, klatring o.a.

Siden barn med narkolepsi og katapleksi har økt tendens til overvekt knyttet til sykdommen, kan barnet trenge både forståelse for problemet og forsiktig kostholdsveiledning.

Barnehagen: Et godt samarbeid mellom barnets familie, helsetjenesten og personalet er ofte nødvendig. Barnet bør få mulighet til en sovepause midt på dagen på et skjermet sted, også når jevnaldrende barn ikke lenger sover middagslur. Siden personlighetsforandring og depresjon er vanlig, og hyperaktivitet, irritabilitet og aggresjon forekommer hyppig hos de yngste barna, er det viktig at både familie og personale som har med barnet å gjøre, er klar over at dette kan være forårsaket av sykdommen. Barn med adferdsvansker kan trenge ekstra oppfølging. Ved depresjon eller store adferdsproblemer kan både barnet og barnets familie ha behov for støttebehandling.

Barneskolen: Et barn med narkolepsi har ikke spesielle lærevansker når det ikke er søvnig. Derfor er en optimal medisineringsvurdering svært viktig også for skoleutbyttet. Likevel kan det tross medikamentell behandling være kortere eller lengre perioder av søvnighet, søvnanfall eller anfall med mikrosøvn hvor barnet ikke klarer å ha full oppmerksomhet på undervisningen. Det er nødvendig med ekstra påpasselighet fra de voksne for å påse at beskjeder og annen informasjon blir oppfattet. Derfor bør beskjeder mellom skolen og pårørende formidles skriftlig, i tillegg til at barnet får beskjed. Særlig hos de yngste barna kan det også være adferdsvansker som krever ekstra oppfølging.

Et nært samarbeid mellom skole, helsevesen og foreldre er ønskelig både for å tilrettelegge for sovepauser og for å unngå at søvnighet, søvnanfall eller katapleksi-anfall på skolen blir misforstått. Ved eksamener og andre større prøver kan det være nødvendig at barnet får ekstra tid, slik at det kan legges inn en nødvendig sovepause og barnet får anledning til å gå ut og bevege seg.

Siden fysisk aktivitet, frisk luft og godt dagslys virker våkenhetsfremmende, bør barnet oppmuntres til å være ute og røre på seg i friminuttene og ikke bli sittende inne ved pulten. Det kan også være behov for å informere klassekamerater slik at barnet ikke utsettes for mobbing eller blir til latter p.g.a. kataplektiske anfall. Skolens personale må påse at ikke medelever eller andre fremprovoserer katapleksi.

Observasjon av barnet med tanke på svingninger i stemningsleie og depresjon er også viktig, slik at det kan få tidlig hjelp.

Ungdomsskolen/videregående skole: I ungdomsskolen og videregående skole stilles økende krav til selvstendighet og evne til selvstendig planlegging. Samtidig må ungdommen forholde seg til flere faglærere. Søvnighet og redusert konsentrasjonsspenn kan lettere bli mistolket som manglende interesse eller kunnskap. For å fremme bedre forståelse for ungdommens behov, anbefales det å etablere kontakt med lærerne fra barneskolen før overgang til neste skoletrinn. Over tid kan ungdommens skolekamerater bli viktige støttespillere.

Nødvendige hensyn ved undervisning og eksamener, samt informasjon om sykdommen til skolens personell, er som i barneskolen. Tekniske hjelpemidler, for eksempel lydopptak i skoletimen og bruk av digital penn (Livescribe) bør vurderes via PPT eller Statped.

Seksualveiledning: Enkelte pasienter med narkolepsi kan få katapleksi under samleie, noe som vil oppleves som problematisk. Det kan være vanskelig å snakke med foreldre eller andre av de nærmeste om dette. Derfor kan det være en hjelp om lege eller annet helsepersonell tar opp spørsmålet.

Førerkort: Ungdom som ønsker å ta førerkort, må sette seg inn i førerkortforskriftens spesielle restriksjoner når det gjelder narkolepsi, slik at de kan forholde seg til disse. (Se vedlegg om bilkjøring og søvnsykdom)

Yrkesveiledning: Det er viktig med god yrkesveiledning.^{24,25} For enkelte vil yrker som medfører svært stillesittende arbeid eller risikofylte situasjoner være uheldig, mens variert arbeid med en del fysisk aktivitet vil fungere bedre. De må lære at de ikke kan delta i risikofylte aktiviteter når de er søvnige eller hvis det er risiko for søvnanfall/katapleksi.

NAV Arbeidsrådgivning bistår personer som har behov for veiledningsbistand som går utover den bistand de lokale NAV-kontorene kan gi. Det vil også være mulig å konsultere NAV Kompetansesenter for tilrettelegging og deltakelse. Dette senteret gir råd og veiledning om tilrettelegging i arbeidslivet for personer med kognitive vansker grunnet ulike former for hjerneorganiske funksjonsvansker.



Referanser

1. Heier, MS. Narkolepsi hos barn – en diagnostisk og terapeutisk utfordring. *Tidskr Nor Lægeforen* 1998; 118:2691-3.
2. "Draft guidelines for the management of childhood narcolepsy" publisert som nettverson av NEUROPED (2010).
3. Billiard M, Billiard M, Dauvilliers Y, Dolenc-groselj L, Lammers GJ, Mayer G og Sonka K. Management of narcolepsy in adults, i Gilhus NE, Barnes M, og Brainin M (red.) EFNS (European Federation of Neurological Societies) European Handbook of Neurological management vol.1. s.513-528, Wiley Blackwell 2010.
4. American Academy of Sleep Medicine: The international classification of sleep disorders, 2nd. ed: diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep medicine; 2005.
5. Heier MS, Evsiukova T, Wilson J, Abdelnoor M, Hublin C, Ervik S. Prevalence of narcolepsy with cataplexy in Norway. *Acta neurol Scand* 2009;120:276-280.
6. Hublin C, Partinen M, Kaprio J, Koskenvuo M, Guilleminault C. Epidemiology of Narcolepsy. *Sleep* 1994; 17(8): S7-S12.
7. Ohayon MM, Pries Rg, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002; 58: 1826-33.
8. Silber M, Krahn L, Olson E, Pancratz S. The epidemiology of narcolepsy in Olmstedt county, Minnesota: a population-based study. *Sleep* 2002; 25(2): 197-202.
9. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M og medarb. AS03 Adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *Plos ONE* 2012;7:e33536.
10. Heier MS, Gautvik KM, Wannag E, Bronder KH, Midtlyng E, Kamaleri Y, Storsæter J. Narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. *Sleep Med* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.sle-ep.2013.03.020>.
11. Gautvik KM, De Lecea L, Gautvik VT et al. Overview of the most prevalent hypothalamus-specific mRNAs as identified by directional PCR subtraction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:8733-8.
12. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurements in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch neurol* 2002;59:1553-62.
13. Heier MS, Evsiukova T, Vilming S, Gjerstad MD, Schrader H, Gautvik K. CSF hypocretin-1 levels and clinical profiles in narcolepsy and idiopathic CNS hypersomnia in Norway. *Sleep* 2007;30 (8):969-973.
14. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27:467-74.
15. Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet FC, Guilleminault C. HLA-DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep* 1997;20:2012-2020.
16. Spurkland A, Saarinen A, Boberg KM et al. HLA class II haplotypes in primary sclerosing cholangitis patients from five European populations. *Tissue Antigens* 1999;63:459-69.
17. 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;33:1457-1464.
18. Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX, An P, et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann neurol* 2011;70:410-417.

19. Irish National Narcolepsy Study Steering Committee. Investigation of an increase in the incidence of narcolepsy in children and adolescents in 2009 and 2010. Final Report. www.dohc.ie/publications/pdf/Final_Report_of_National_Study_Steering_Committee.pdf?direct=1.
20. McKenna C, McNicholas F. Childhood onset narcolepsy. A case report. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2003;12:43-7.
21. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, og medarb. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001;57:2029-33.
22. Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in prepubertal children. *Ann Neurol* 1998; 43:135-92.
23. Challamel MJ, Mazzola ME, Nedvsimalova S, Cannard C, Louis J, Revold M. Narcolepsy in children. *Sleep* 1994; 17:17-20.
24. Nevsimalova S. Narcolepsy in childhood. *Sleep Medicine Reviews* 2009;13:169-180.
25. Wise MS. Childhood narcolepsy. *Neurology* 1998;50 (suppl 1):S37-42.
26. Billiard M. REM sleep disorder and narcolepsy. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009;8:264-70.
27. Wierzbicka A, Wichniak A, Walinowska E. et al. REM sleep behaviour disorder in narcolepsy. *Neurol Neurochir Pol* 2009;43:421-7.
28. Mayer G, Meier-Ewert K. Motor dyscontrol in sleep of narcoleptic patients (a lifelong development?) *J Sleep Res* 1993;2:143-148.
29. Nevsimalova S, Prihodova I, Kemlink D, Ling L, Mignot E. REM behaviour disorder (RBD) can be one of the first symptoms of childhood narcolepsy. *Sleep med* 2007;8:784-6.
30. Broughton R, Dunham W, Newman J, Lutley K, Duchesne P, Rivers M. Ambulatory 24 hour sleep-wake monitoring in narcolepsy-cataplexy compared to matched controls. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;70:473-81.
31. Kotagal, S, Krahn LE, Slocumb N. A putative link between childhood narcolepsy and obesity. *Sleep Med* 2004;5: 147-50.
32. Nishino S, Ripley B, Overeem S, og medarb. Low cerebrospinal fluid hypocretin (orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol* 2001;50: 381-8.
33. Arnulf I, Lin L, Zhang J. og medarb. CSF versus serum leptin in narcolepsy: is there an effect of hypocretin deficiency? *Sleep* 2006; 29:1017-24.
34. Heier MS, Jansson TS, Gautvik KM. Cerebrospinal fluid hypocretin deficiency, overweight and metabolic dysregulation in patients with narcolepsy. *Journ Clin Sleep Res.* 2011;7: 653-8.
35. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004;(3):e62. Published online 2004 december 7.
36. Bjorvatn B, Sagen I, Øyane N et al. The association between sleep duration, body mass index and metabolic measures in the Hordaland Health Study. *J. Sleep Res* 2007;16: 66-76.
37. Plazzi G, Parmeggiani A, Mignot E, et al. Narcolepsy-cataplexy associated with precocious puberty. *Neurology* 2006;66:1577-9.
38. Ferguson AV, Samson WK. The orexin/hypocretin system: a critical regulator of neuroendocrine and autonomic functions. *Front Neuroendocrinol* 2003;24:141-50.
39. Khatami R, Birkman S, Bassetti C. Amygdala dysfunction in narcolepsy-cataplexy. *J Sleep Res* 2007;16: 226-9.
40. Ervik S, Abdelnoor M, Heier MS, Ramberg M, Strand G. Health-related quality of life in narcolepsy. *Acta Neurol Scand* 2006;114: 198-204.
41. Johns MW. A new method of measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14: 540-45.

42. Challamel MJ, Hypersomnia in children. In Billiard M, editor. Sleep - physiology, investigation and medicine. New York:Kluwer Academic/plenum Publishers;2003. p.457-68.
43. Dauvilliers Y, Gosselin A, Paquet J, Touchon J, Billiard M, Montplaisir J. Effect of age on MSLT results in patients with narcolepsy-cataplexy. *Neurology* 2004;62:46-50.
44. Kanbayashi T, Yano T, Ishiguro H. et al. Hypocretin-1 (orexin-A) levels in human lumbar CSF in different age groups: Infants to elderly persons. *Sleep* 2002;25:337-9.
45. Sullivan SS. Narcolepsy in adolescents. *Adolesc med* 2010;21:542-55.
46. Pelayo R, Dubik M. Pediatric sleep pharmacology. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15:79-90.
47. Littner M, Johnson SF, McCall W et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy:An update for 2000. *Sleep* 2001;24: 451-66.
48. Viorritto EN, Kureshi SA, Owens J. Narcolepsy in the pediatric population. *Curr Neurol Neurosci Rep*. Published online 04 January 2012.
49. Ahmed I, Thorpy M. Clinical features, diagnosis and treatment of narcolepsy. *Clin Chest Med* 2010, 31: 371-381.
50. Lecendreux m, Bruni O, Franco P et al. Clinical experience suggests that modafinil is an effective and safe treatment for paediatric narcolepsy. *J Sleep Res* 2012;21:481-483.
51. Ferraro L, Tanganelli S, O'Connor WT, Antonelli T, Rambert A, Fuxe K. The vigilance promoting drug modafinil increases dopamine release in the rat nucleus accumbens via the involvement of a local GABAergic mechanism. *Eur J Pharmacol* 1996;306:33-9.
52. De Saint-Hilaire Z, Orosco M, Rouch C, Blanc G, Nicolaidis S. variations in extracellular monoamines in the prefrontal cortex and medial hypothalamus after modafinil administration: a microdialysis study in rats. *Neuroreport* 2001;12:3533-7.
53. Tafti M, Dauvilliers Y. Pharmacogenomics in the treatment of narcolepsy. *Pharmacogenomics* 2003;4:23-33.
54. Billiard M, Besset A, Montplaisir J et al. Modafinil: a double blind multicenter study. *Sleep* 1994;17: 197-12.
55. Broughton RJ, Fleming JAE, George CFP et al. Randomized double blind placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology* 1997;49:444-51.
56. U.S.Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. *Ann Neurol* 1998;43:88-97.
57. U.S.Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence in narcolepsy. *Neurology* 2000;54:1166-75.
58. Jasinski DR, Kovacevi-Ristanovi R. Evaluation of the abuse liability of modafinil and other drugs for excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:149-56.
59. Palovaara S, Kivisto KT, Tapanainen P, Manninen P, Neuvonen PJ, Laine K. Effect of an oral contraceptive preparation containing ethinylestradiol and gestodene on CYP3A4 activity as measured in midazolam 1-hydroxylation. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:333-7.
60. Mitler MM, Shafor R, Hajdukovic R, Timms RM, Browman CP. Treatment of narcolepsy: objective studies of methylphenidate, pemoline and protryptiline. *Sleep* 1986;9:260-4.
61. Yoss RE, Daly D. Treatment of narcolepsy with Ritalin. *Neurology* 1959;9 171-3.
62. Honda Y, Hishikawa Y, Takahashi Y. Long- term treatment of narcolepsy with methylphenidate (Ritalin®). *Curr Ther Res* 1979;25:288-98.

63. Peraita-Adrados R, Garcia-Peñas JJ, Ruiz-Falcó L et al. Clinical, polysomnographic and laboratory characteristics of narcolepsy-cataplexy in a sample of children and adolescents. *Sleep Medicine* 2011;12:24-27.
64. Mitler MM, Aldrich MS, Koob GF, Zarkone V. Narcolepsy and its treatment with stimulants (ASDA standards of practice). *Sleep* 1994;17:352-71.
65. Guilleminault C, Carscadon MA, Dement WC. On the treatment of rapid eye movement narcolepsy. *Arch Neurol* 1974;30:90-3.
66. Parkes JD, Dahlitz M. Amphetamine prescription. *Sleep* 1993;16: 201-3.
67. Alshaikh M, Sharif M. Long-term follow up of patients with narcolepsy-cataplexy treated with sodium oxybate (Xyrem). *Clin Neuropharm* 2011;34:1-4.
68. U.S. Xyrem Multicenter Study Group. 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;25:42-9.
69. Lecendreux M, Poli F, Oudette D, et al. Tolerance and efficacy of sodiumoxybate in childhood narcolepsy with cataplexy: a retrospective study. *Sleep* 2012;35:709-711.
70. Xyrem International Study Group. 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;6:415-21.
71. Mamelak M, Black J, Montplaisir J. A pilot study on the effects of sodium oxibate on sleep architecture and daytime alertness in narcolepsy. *Sleep* 2004;27:1327-34.
72. U.S. Xyrem® Multicenter Study Group. A 12-month open-label multi-center extension trial of orally administered sodium oxybate for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2003; 26: 31-5.
73. Black J, Houghton WC. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2006;29:939-46.
74. Seeck-Hirschner M, baier PC, Von Freier A, Aldenhoff I, Göder R. Increase in sleep related breathing disturbances after treatment with sodium oxybate in patients with narcolepsy and mild obstructive sleep apnea syndrome: two case reports. *Sleep med* 2009;10:154-5.
75. Wang YG, Swick TJ, Carter LP, Thorpy MS, Benowitz NL. Safety overview of postmarketing and clinical experience of sodium oxybate (Xyreem): abuse, misuse, dependence and diversion. *J Clin Sleep Med* 2009;5:365-71.
76. Smith M, Parkes JD, Dahlitz M. Venlafaxine in the treatment of the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res* 1996; 5:27.
77. Chen SY, Cloift SJ, Dahlitz MJ, Dunn G, Parkes JD. Treatment in the narcoleptic syndrome: self assessment of the action of dexamphetamine and clomipramine. *J Sleep res* 1995;4:113-18.
78. Shapiro CM. treatment of cataplexy with clomipramine. *Arch Neurol* 1975;32:653-6.
79. Guilleminault C, Raynal D, Takahashi S, Carskadon M, Dement W. Evaluation of short-term and long-term treatment of the narcolepsy syndrome with clomipramine hydrochloride. *Acta neurol Scand* 1976;54:71-87.
80. Mitler MM, Aldrich MS, koob GF, Zarcone VP. ASDA standards of practice. Narcolepsy and its treatment with stimulants. *Sleep* 1994;17:352-71.
81. Nishino S, Arrigoni J, Shelton J, Dement WC, Mignot E. Desmethyl metabolites of serotonergic uptake inhibitors are more potent for suppressing canine cataplexy than their parent compounds. *Sleep* 1993;16:706-12.
82. Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy (prog *Neurobiol* 1997;52:27-78.
83. Langdon N, Bandak S, Shindler J, parkes JD. Fluoxetine in the treatment of cataplexy. *Sleep* 1986;9:371-2.
84. Frey J, Darbonne C. Fluoxetine suppresses human cataplexy: a pilot study. *Neurology*1994;44:707-9.

85. Poryazova R, Siccoli M, Wertrh E, Bassetti C. Unusually prolonged rebound cataplexy after withdrawal of fluoxetine. *Neurology* 2005;65:967-8.
86. Guilleminault C, Fromhertz S. Narcolepsy: diagnosis and management. In Kryger MH, Roth T and Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p780-90.

Vedlegg

Søvndagbok

Navn:.....Fødselsdato.....

Utfylt av.....

Dato	kl:	18	19	20	21	22	23	24	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Dato	
Mandag																											Tirsdag	
Tirsdag																											Onsdag	
Onsdag																											Torsdag	
Torsdag																											Fredag	
Fredag																											Lørdag	
Lørdag																											Søndag	
Søndag																											Mandag	

	Tirsd.	Onsd.	Torsd.	Fred.	Lørd.	Sønd.	Mand.
Søvnkvalitet siste natt: 4: meget god, 3: middels, 2: dårlig, 1: elendig							
Tilstand ved oppvåkning: 4: uthvilt og opplagt, 3: ganske bra, 2: trett, 1: svært trett							
Tilstand i løpet av dagen: 4: uthvilt og opplagt, 3: ganske bra, 2: trett, 1: svært trett							
Dato:							

Kommentarer ved slutten av uken:

Var søvnen denne uken forskjellig fra det vanlige? Ja Nei

Hvis ja, gi en kort beskrivelse av forskjellen

Veiledning for utfylling av søvndagboken

Det er viktig at søvndagboken blir fylt ut hver dag i perioden. La den gjerne ligge på nattbordet og gjør det til en vane å fylle ut dagboken hver morgen og kveld.

Om morgenen markerer du med en tykk vannrett strek den perioden du har sovnet siste natt.

Angi tidspunktet da du la deg med en pil nedover (↓), og tidspunktet da du sto opp med en pil oppover (↑). Hvis du har vært våken i løpet av natten, angir du våkenperioden(e) med brudd i den vannrette strekmarkeringen. La lengden av bruddet svare til tidsrommet du mener du var våken.

Hver vertikal strek i søvndagboken representerer 1 time. Dersom du for eksempel sovnet kl. 23.30, starter du den vannrette strekmarkeringen midt mellom den vertikale streken for kl 22 og den vertikale streken for kl 23.

Om morgenen skal du også besvare spørsmålene om **søvnkvalitet** og **tilstand ved oppvåkning**. Dette gjøres ved at du skriver nummeret på det svaralternativet du synes passer best i svar-rubrikken for spørsmålet over aktuell dato.

Om kvelden strekmarkerer du eventuelle perioder i løpet av dagen da du har sovnet. Om kvelden besvarer du også spørsmålet om **tilstand i løpet av dagen** ved å sette inn tallet for det svaralternativet som passer best i rubrikken over den aktuelle dato.

Kommentarer ved slutten av uken:

Etter endt registreringsperiode skal du gjøre en totalvurdering av hvordan søvnen har vært i uken som har gått, i forhold til tidligere.

Dersom det enkelte dager/netter er hendelser som du mener kan ha virket inn på søvnen (f.eks. at du har sovnet borte), angir du dette. Husk å angi dato for eventuelle hendelser.

↓ Tidspunkt man legger seg	----	Urolig søvn
↑ Tidspunkt man står opp	K	Kaffe
— Faller i søvn	T	Te
— Våkner/vekket	A	Akohol
	R	Røyk

Refusjonsregler for medikamenter mot narkolepsi

De norske refusjonsreglene er i dag ikke i overensstemmelse med anbefalinger og praksis ved søvnsentre i Europa og USA, men er pr mai 2013 som angitt under. For preparater uten forhåndsgodkjent refusjon etter §2 må det søkes om individuell refusjon.

Amfetamin

Refusjon uten spesifiserte vilkår.

(Kan bare forskrives av nevrolog eller barnelege med særskilt tillatelse)

Metylfenidat

Bare forhåndsgodkjent refusjon for korttidsvirkende tablettform.

Klomipramin

Refusjonsvilkår: Bør være instituert i nevrologisk eller nevrokirurgisk avdeling eller poliklinikk, av spesialist i nevrologi eller nevrokirurgi, og for den videre forskrivning bør det foreligge erklæring fra slik instans om at det er indisert å fortsette ambulant. For fortsatt forskrivning ut over 1 år bør det foreligge årlig fornying fra instans som nevnt.

Modafinil (Modiodal®)

Ingen forhåndsgodkjent refusjon.

Venlafaksin (Efexor®)

Ingen forhåndsgodkjent refusjon.

Natriumoksybat (Xyrem®)

Ingen forhåndsgodkjent refusjon.

Atomoksetin (Strattera®)

Ingen forhåndsgodkjent refusjon.

Fluoksetin (Fontex®)

Ingen forhåndsgodkjent refusjon.

Bilkjøring og søvnsykdom

Utdrag fra førerkortforskriften:

§ 8

- Ingen må ha førerkort når vedkommende pga sykdom, annen påvist eller sannsynlig helsesvekkelse eller bruk av medikamenter ikke er i stand til å kjøre på trygg måte.
- Når innehaver av førerkort eller kjøreseddel som følge av langvarig svekkelse av helse eller førerlyst er i tvil om fortsatt kjøring kan skje på trygg måte, plikter vedkommende å søke lege for undersøkelse.
- Hvis legen finner at helsekravene ikke fylles og tilstanden kan vare i 6 måneder eller mer, plikter legen å gi melding til fylkeslegen. Førerkortinnehaveren skal innlevere førerkort til politiet. Dersom tilstanden antas å ha kortere varighet enn 6 måneder, kreves ikke melding til fylkeslegen. Kjøring er likevel ikke tillatt så lenge tilstanden varer.

§ 9

- Anfallsvis opptredende hjernefunksjonsforstyrrelser (herunder epilepsi og bevissthetsforstyrrelser av annen eller usikker årsak) må ikke ha forekommet i løpet av de siste 12 måneder. (Gjelder klasser A, B, S og T, for øvrige klasser er kravet strengere.)
- Det må ikke være misbruk av alkohol eller andre rusmidler, og ikke bruk av beroligende eller bedøvende midler i doser som reduserer årvåkenhet eller kjøreevne.

Tillegg til førerkortforskriften:

Nytt pkt. 12.8 Narkolepsi og katapleksi, gjeldende fra 24.07.04.

12.8.1 Forholdet til forskriftens helsekrav

Narkolepsi og/eller katapleksi er en «anfallsvis opptredende hjernefunksjonsforstyrrelse» og omfattes derfor av forskriftens helsekrav/karenstider angående dette. Sykdommen kan gi unormalt sterk søvntrang om dagen, og/eller ukontrollerte innsovninger/plutselig bortfall av muskeltonus. Den kan derfor være farlig i trafikken. Forskriftens krav anses derfor ikke oppfylt når diagnosen narkolepsi eller katapleksi er stillet eller behandling igangsatt. Forskriftens karenstid løper fra siste sykdomsmanifestasjon.

12.8.2 Dispensasjonspraksis

Det kan gis dispensasjon for kl. ABMST når behandlende nevrolog attesterer at sykdommen er under god kontroll, slik at den ikke gir sikkerhetsrisiko under kjøring. For kl. CE kreves særlig gode holdepunkter for at det ikke vil inntreffe nedsatt bevissthet eller muskeltonus under kjøring, oftest demonstrert ved minst ett års fullstendig frihet fra brått innsettende hjernefunksjonsforstyrrelser, med eller uten behandling. Lengre karenstid bør kreves hvis symptomene har vært særlig alvorlige, og/eller ført til kjørehell. For kl. DE og kjøreseddel/kompetansebevis for utrykningskjøretøy skal det vises særlig tilbakeholdenhet når narkolepsi er påvist, og som regel skal det ikke gis dispensasjon for disse klasser.

Klinisk skjønn

Etter fylkeslegenes retningslinjer skal det anvendes klinisk skjønn, i første omgang av behandlende spesialist, i neste omgang av fylkeslegen. **Det er trafikksikkerhetsrisikoen som er avgjørende ved vurderingen**, og ikke den enkeltes behov for å kunne kjøre bil. Det må være gjort rede for adekvat utredning i attest fra relevant spesialist. Utredningen bør omfatte vurdering av dagtrettthet og innsovningensrisiko, eventuelt dokumentert med MSLT (multippel søvnlatenstest) eller søvnskårings skjema (for eksempel Epworth sleepiness score). Vurderes risikoen som høy, vil førerkortet bli inndratt. I motsatt fall kan det gis dispensasjon. Dersom tilstanden bedrer seg, kan det også søkes om dispensasjon etter et år.

Narkolepsi

Mange pasienter med narkolepsi lar være å kjøre bil eller har ikke førerkort fordi de selv føler at det er utrygt. Har man ubehandlet narkolepsi med søvnanfall og katapleksi, kan man ikke kjøre bil. Utfra bestemmelsene over gjelder dette også for de tilfellene hvor behandlingen ikke fjerner symptomene fullstendig. Dersom behandlingen er vellykket, og pasienten er blitt symptomfri uten katapleksi eller søvnanfall i ett år (karenstid), er førerkort en mulighet. Siden det benyttes sentralstimulerende midler, er det nødvendig med dispensasjon fra fylkeslegen og erklæring fra behandlende lege i tillegg til vanlig legeerklæring for førerkort. Spørsmålet bør avgjøres i samråd med legen i hvert enkelt tilfelle, og legen kan eventuelt gi råd om særlig tilrettelagt medisinbruk i tilslutning til bilkjøring.

Sentralstimulerende midler i medisinsk bruk

Narkolepsi: For pasienter med narkolepsi er bruk av sentralstimulerende midler ofte en nødvendig forutsetning for å kunne kjøre bil. Pasientene bruker ikke dette som rusmiddel, men for å oppnå en normal, våken tilstand. I tillegg kan de bruke antidepressiv medikasjon for å unngå katapleksi. Det foreligger ikke detaljerte anvisninger fra fylkeslegen om dette, men følgende retningslinjer er gitt for bruk av sentralstimulerende midler ved ADHD, som også kan være relevante for narkolepsi: *«Dersom behandlende lege mener at sentralstimulerende midler er indisert, skal det kreves at disse inntas som avtalt med legen, og at nødvendig behandlingsopplegg følges. Sentralstimulerende midler tatt i denne sammenheng, under faglig betryggende kontroll, er altså en forutsetning for og ikke en kontraindikasjon mot bilkjøring.»*



Nasjonalt Kompetansesenter
for AD/HD, Tourettes Syndrom
og Narkolepsi
Bygg 31 A, 4. etg.
Postboks 4956, Nydalen
0424 OSLO
Telefon: (230) 16030
Fax: (230) 16031



Oslo universitetssykehus HF, Ullevål

ISBN: 978-82-93264-98-9