



Retningslinjer for utredning og behandling av voksne med narkolepsi

Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi

Retningslinjer for utredning og behandling av voksne med narkolepsi

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

ISBN: 978-82-8081-302-2

Dokumentet kan lastes ned fra www.nasjkomp.no og www.helsedirektoratet.no

Forsideillustrasjon: Mona Skard Heier

Layout: Andvord Grafisk AS

Innhold

Forord	4
Innledning	5
Fremgangsmåte og litteratursøk	7
Metode for å oppnå konsensus	7
Resultater	8
Uttalt søvnighet og uimotståelige søvnanfall på dagtid	8
Katapleksi	15
Hypnagoge og hypnapompe hallusinasjoner og søvnparalyse	19
Dårlig søvn	19
Parasomnier	20
Assosierte tilstander	20
Viktige hensyn ved behandlingen	21
Fremtidige behandlingsmuligheter	22
Konklusjon	22
Interessekonflikter	22
Referanser	23
Supplement tilpasset norske forhold	27
Utredning og diagnostikk av narkolepsi	27
Livsstiltilpasninger og veiledning	30
Svangerskap og amming	32
Refusjonsregler for medikamenter mot narkolepsi	35
Bilkjøring og søvnsykdom	36
Søvn dagbok	38
Veiledning for utfylling av søvn dagboken	39
Epworth sleepiness scale	40

Forord

Ca. 2000 voksne nordmenn har søvnsykdommen narkolepsi. Internasjonale studier viser at det ofte tar flere år fra sykdommen starter til diagnosen blir stilt, og det er grunn til å tro at vi også i Norge har pasienter med narkolepsi som foreløpig er udiagnostiserte og uten relevant behandling. Disse retningslinjene er utarbeidet av Nasjonalt kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi, på oppdrag fra og finansiert av Helsedirektoratet, for å sikre tidlig og korrekt diagnostikk og optimal behandling av pasienter med narkolepsi i Norge.

Til beskrivelse av sykdommen og detaljert gjennomgang av de ulike medikamentelle behandlingsalternativene er benyttet retningslinjer utarbeidet av EFNSs arbeidsutvalg i 2010, i form av en godkjent oversettelse fra Billiard M, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G og Sonka K.: *Management of narcolepsy in adults*, publisert i Gilhus NE, Barnes M, og Brainin M (red.) *European Handbook of Neurological Management* vol. 1. s.513-528, Wiley Blackwell 2010. Supplerende tekst, med omtale av utredning og diagnostikk, ikke-medikamentell behandling og annen veiledning tilpasset norske forhold, er utarbeidet av Nasjonalt kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi v/Mona Skard Heier, dr. med., spesialist i nevrologi og klinisk nevrofysiologi.

Vi håper retningslinjene kan bidra til en bedre livssituasjon for denne pasientgruppen.



Gerd Strand
seksjonsleder
Nasjonalt Kompetansesenter for ADHD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi

Innledning

Ved narkolepsi blir det benyttet mange behandlingsformer, både medikamentelle og livsstilsmodifiserende. Publiserte studier av de ulike behandlingsregimene og sammenligninger av virkningen av de forskjellige medikamentene er derimot få og av varierende kvalitet. En del medikamenter blir benyttet på empirisk grunnlag, særlig antidepressive midler mot katapleksi. Siden disse medikamentene allerede er i utstrakt bruk mot depresjon, mangler de farmasøytiske firmaene motivasjon til å gjøre studier av virkningen ved relativt sjeldne tilstander. På den annen side har nye medikamenter, som modafinil (Modiodal) og natrium oksybat (Xyrem) blitt evaluert i store randomiserte og placebokontrollerte studier. Hensikten med denne artikkelen er å komme frem til en konsensus om bruken av disse to nye og andre tilgjengelige medikamenter.

Narkolepsi er en invalidiserende sykdom som først ble beskrevet av Westphal (1) og Gelineau.^{1,2} Hovedsymptomet er uttalt søvnighet om dagen, som både omfatter søvnighet som varierer i styrke i løpet av dagen, og uimotståelige søvnanfall daglig eller nesten daglig. Katapleksi er det nest vanligste symptomet, og det som er mest spesifikt for narkolepsi. Det er karakterisert ved plutselig tap av muskelkraft i viljestyrt muskulatur, med bevart bevissthet, og utløses av emosjonelle stimuli. Hyppigheten er sterkt varierende, fra en eller noen få episoder i året, til mange om dagen. Andre symptomer, kalt «tilleggssymptomer», er mindre spesifikke og er ikke nødvendige for diagnosen. De viktigste er hypnagoge eller hypnapompe hallusinasjoner, som er livaktige synsopplevelser ved innsovning eller oppvåkning, søvnparalyse – en kortvarig manglende evne til å bevege seg eller snakke ved overgangen fra søvn til våken tilstand eller omvendt – og urolig nattesøvn. Overvekt, hodepine, hukommelses- og konsentrasjonsvansker og depresjon forekommer også ofte ved narkolepsi.

Forekomsten av narkolepsi er beregnet til omtrent 25-40 per 100 000. Tilstanden er ofte sterkt invalidiserende og påvirker alle sider av livet, både i arbeidslivet og i sosiale sammenhenger. Den uttalte søvnigheten på dagtid varer livet ut, men MSLT (Multiple Sleep Latency Test) tyder på at den avtar noe med årene. Katapleksi-anfallene kan opphøre etter noen år, enten av seg selv eller ved behandling. Hypnagoge hallusinasjoner og søvnparalyse er ofte forbigående. Urolig og forstyrret nattesøvn har derimot ingen tendens til å bedre seg med årene. Tre former for narkolepsi er definert med diagnostiske kriterier i International Classification of Sleep Disorders fra 2005;³

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 etterfulgt av 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 søvn sykdom, medisinsk eller nevrologisk sykdom, mental sykdom, medisinerbruk eller stoffmisbruk.

2. Narkolepsi uten katapleksi

Diagnostiske kriterier:

- A. Som for narkolepsi med katapleksi.
- A. Typisk katapleksi foreligger ikke, men usikker katapleksi eller katapleksilignende episoder kan være beskrevet.
- B. 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.
- C. Som for narkolepsi med katapleksi.

3. Narkolepsi på grunn av annen medisinsk tilstand

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 søvnlatenstid 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.

Det har vært flere gjennombrudd i forståelsen av mekanismene bak sykdommen narkolepsi de senere årene. Først oppdaget man en mutasjon i hypokretin type 2 reseptoren hos hunder med autosomal recessiv narkolepsi, og symptomer tilsvarende narkolepsi hos mus der hypokretingenet var fjernet.^{4,5} Deretter fant man at de fleste mennesker med narkolepsi hadde redusert eller upåviselig hypokretininnhold i spinalvæsken, og at sporadisk narkolepsi hos mennesker og hunder kunne knyttes til en defekt i produksjonen av hypokretin-bindende ligander.⁶⁻⁸ Mangelen på hypokretin-1 i spinalvæsken ser ut til å skyldes selektivt tap av hypokretin-produserende celler i laterale del av hypothalamus. Man antar at autoimmune mekanismer ligger til grunn, men har foreløpig ikke funnet klare bevis for dette.

I motsetning til disse forskningsmessige fremskrittene, har man i de senere år ikke utviklet noen nye epokegjørende behandlingsformer ved uttalt søvnighet på dagtid eller katapleksi, bortsett fra de siste forsøkene med å gi immunoglobulin (IVIg) intravenøst. Det er likevel mange grunner til å oppdatere retningslinjene til European Federation of Neurological Societies (EFNS) for behandling av narkolepsi fra 2006.⁹ For det første er modafinil blitt benyttet i Europa med gode resultater de siste 10-15 årene, og det har redusert behovet for amfetamin og amfetamin-lignende sentralstimulerende midler. For det andre er natriumoksybat blitt godkjent av European Medicines Agency (EMA) for behandling av narkolepsi med katapleksi, og av Food and Drug Administration (FDA) for behandling av katapleksi og uttalt søvnighet på dagtid ved narkolepsi. For det tredje er den nye generasjonen av antidepressiva nå i utstrakt bruk ved behandling av katapleksi.

Det første tiltaket for å standardisere behandlingen av narkolepsi var utarbeidelsen av praktiske retningslinjer for bruk av sentralstimulerende midler i behandlingen av narkolepsi i 1994.¹⁰ I 2000 kom det en oppdatering av retningslinjene som vurderte det evidensmaterialet som forelå, og som modifiserte retningslinjene fra 1994.¹¹

Deretter kom retningslinjer for diagnostikk og behandling av narkolepsi hos voksne og barn utarbeidet for Storbritannia (UK) og retningslinjene til EFNS fra 2006.^{12,9} I 2007 kom «Retningslinjer for behandling av narkolepsi og andre hypersomnier med sentralnervøs årsak»,¹³ «Behandling av narkolepsi og andre hypersomnier med sentralnervøs årsak»,¹⁴ og «Behandling av narkolepsi med og uten katapleksi, en evidensbasert gjennomgang».¹⁵

Fremgangsmåte og litteratursøk

Man benyttet den beste tilgjengelige evidens for de aktuelle problemstillingene ved å benytte en klassifisering av de enkelte studienes design i henhold til retningslinjene til EFNS.¹⁶ Dersom høyeste evidensnivå ikke var tilstrekkelig eller behøvde å oppdateres, ble litteratursøket utvidet til nærmeste lavere evidensnivå. Det ble benyttet flere databaser inkludert Cochrane biblioteket, MEDLINE, EMBASE og Clinical Trials frem til september 2005. Tidligere retningslinjer ble også tatt med. Medlemmene av arbeidsgruppen fikk hver sine oppgaver, hovedsakelig knyttet til de forskjellige symptomene ved narkolepsi (uttalt søvnighet og uimotståelige søvnanfall på dagtid, katapleksi, hallusinasjoner og søvnparalyse, urolig søvn, parasomnier), og til assosierte symptomer (obstruktivt søvnapné hypopné syndrom, periodiske benbevegelser, nevropsykiatriske symptomer) og spesielle behandlingsformer (adferdsterapi, eksperimentell behandling).

Metode for å oppnå konsensus

Hvert medlem av arbeidsgruppen sendte sitt bidrag til gruppelederen. Deretter møttes syv av de ni medlemmene under det 5. internasjonale symposiet om narkolepsi i Ascona i Sveits i oktober 2004, hvor gruppelederen laget et utkast til retningslinjer som ble sendt til alle gruppemedlemmene for kommentarer. Etter å ha mottatt kommentarene, laget gruppelederen en endelig versjon som igjen ble sendt til medlemmene for godkjenning. Den siste versjonen av EFNS-retningslinjene, som presenteres her, ble skrevet av gruppelederen basert på de samme databasene frem til 2009 og sendt til gruppemedlemmene for godkjenning.

Resultater

Uttalt søvnighet og uimotståelige søvnanfall på dagtid

Modafinil er godkjent for behandling av uttalt søvnighet ved narkolepsi både av EMA og FDA. Natriumoksybat er godkjent for behandling av narkolepsi med katapleksi hos voksne av EMA og for behandling av uttalt søvnighet og katapleksi hos pasienter med narkolepsi av FDA. Metylfenidat er godkjent for behandling av uttalt søvnighet på dagtid av nasjonale legemiddelmyndigheter i Belgia, Danmark, Tyskland, Frankrike og Sveits, og av FDA. Ingen andre medikamenter har formell godkjennelse.

Modafinil (N06BA07) og armodafinil (godkjent av FDA, ikke forelagt EMA)

Modafinil er et 2-[(difenylmetyl) sulfinyl] acetamid som kjemisk ikke er i slekt med sentralstimulerende midler som amfetamin og metylfenidat.

Modafinil kan forsterke aktiviteten i våkenhetsfremmende nevroner ved å øke den ekstracellulære konsentrasjonen av dopamin.^{17,18} Økningen i ekstracellulært dopamin kan skyldes blokkering av stoffer som er nødvendige for dopamin-transport.¹⁹ Modafinil kan også redusere aktiviteten i søvnfremmende nevroner ved å hemme noradrenalintransporten presynaptisk.²⁰ I tillegg øker muligens modafinil den ekstracellulære konsentrasjonen av 5-hydroksitryptamin i enkelte områder av hjernen og den ekstracellulære konsentrasjonen av histamin.^{18, 21-23} På den annen side ser det ikke ut til at modafinil virker som alfa-agonist eller har en direkte effekt på gjenopptak av glutamat, syntesen av gamma-aminosmørsyre (GABA) eller glutamat eller er avhengig av oreksin/hypokretin for å bidra til våkenhet (26).²⁴⁻²⁶

Modafinil når høyeste virkningsnivå 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.

Dersom modafinil gis samtidig med stoffer som diazepam, fenytyon, 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 visse CYP-enzymene i leveren.²⁷ Kvinner bør derfor rådes til å benytte p-piller som inneholder minst 50µg etinylestradiol eller benytte en annen prevensjonsmetode dersom de bruker modafinil.

Armodafinil er den høyredreie varianten av modafinil. Stoffet påvirker hovedsakelig områder i hjernen som styrer våkenhet. Selv om halveringstiden er den samme, er plasmakonsentrasjonen av armodafinil høyere på slutten av dagen enn ved bruk av modafinil, slik at man får en mer langvarig effekt og mulighet for mindre søvnighet om ettermiddagen.²⁸

To studier i evidensklasse II av 50 pasienter og 70 pasienter og to klasse-I-studier av henholdsvis 285 og 273 pasienter har vist effekten av modafinil på uttalt søvnighet på dagtid ved doser på 300, 200 og 400 mg/dag.²⁹⁻³² Hovedkonklusjonen i disse studiene var:

- Reduksjon av søvnighet på dagtid, konstatert både av pasient og lege, og signifikant bedring i å holde seg våken bekreftet ved Maintenance of Wakefulness Test (MWT) ved dosering 300 mg/dag.²⁹
- Signifikant reduksjon av risikoen for søvnanfall målt med Epworth Sleepiness Scale (ESS), reduksjon av uttalt søvnighet og uimotståelige søvnanfall på dagtid dokumentert ved søvndagbok og signifikant bedring i å holde seg våken målt med MWT både ved dosering på 200 og 400 mg/dag.³⁰
- Bedring ved subjektive målinger av søvnighet (med ESS) og klinisk bedømmelse av pasientens tilstand (Clinical Global Impression). Signifikant bedring i å holde seg våken dokumentert ved MWT og redusert søvnighet bedømt ved MSLT både ved 200 og 400 mg/dag.^{31,32}

I tillegg finnes tre åpne behandlingsstudier:

Beusterien og medarbeidere rapporterte signifikant høyere skår ved 10 av 17 livskvalitetsskalaer hos 558 narkolepsipasienter som fikk modafinil 400 mg/dag, hvor den positive effekten vedvarte i en 40 ukers oppfølgingsperiode.³³ Moldofsky og medarbeidere gjorde en åpen 16 ukers behandlingsstudie av 69 pasienter etterfulgt av en to ukers randomisert placebokontrollert periode.³⁴ Gjennomsnittlig søvnlatens ved MWT var 70% lengre hos modafinilgruppen enn hos placebo-gruppen. Hos gruppen som skiftet over fra modafinil til placebo, falt søvnlatensen fra 15,3 til 9,7 minutter, og ESS-skåren økte fra 12,9 til 14,4. Mitler og medarbeidere beskriver 478 pasienter i to åpne 40 ukers behandlingsstudier.³⁵ 75% av pasientene fikk modafinil 400 mg/dag. 80% av pasientene fikk en bedring av symptomene i løpet av behandlingsperioden.

Ifølge en studie i evidensklasse I, hvor man sammenlignet virkningen av 400 mg modafinil daglig gitt som en enkelt dose, eller oppdelt i to daglige doser på 200 mg eller en enkelt daglig dose på 200 mg, ga 400 mg/dag oppdelt i to doser på 200 mg signifikant økt våkenhet om kvelden sammenlignet med både 400 mg og 200 mg gitt som en daglig enkeltdose ($p < 0.05$ for begge).³⁶ I tillegg viser en studie i klasse IV at katapleksien kan øke noe ved overgang fra amfetamin eller metylfenidat til modafinil, på grunn av den lette antikatapleksivirkningen av de to første medikamentene.³⁷

De vanligst rapporterte bivirkningen er hodepine (13%), nervøsitet (8%) og kvalme (5%). De fleste bivirkningene beskrives som lette eller moderate. Det er ingen rapporter om toleranseutvikling overfor effekten på økt søvnighet selv om enkelte behandlere mener å ha observert det. Det er også alminnelig enighet om at modafinil har et lavt misbrukspotensial.³⁸ Det er rapportert noen få tilfeller av forverring av katapleksi under behandling med modafinil.

FDA klassifiserer medikamenter etter faren for fosterskade i:

Klasse A: kontrollerte studier på mennesker har ikke avslørt noen risiko.

Klasse B: kontrollerte dyrestudier har ikke vist noen risiko.

Klasse C: kontrollerte dyrestudier har vist risiko.

Klasse D: kontrollerte studier på mennesker har vist risiko.

Dyrestudier med modafinil har ikke vist fosterskader (FDA-klasse B). Modafinil er likevel ikke anbefalt til gravide kvinner siden man fortsatt har utilstrekkelig klinisk dokumentasjon.

Bare én studie i evidensklasse I er utført med armodafinil. 196 randomiserte pasienter fikk 150 mg armodafinil, 250 mg armodafinil eller placebo en gang om dagen i 12 uker.³⁹ Virkningen ble vurdert med MWT og subjektive tester. Gjennomsnittlig søvnlatenstid ved MWT ved slutten av behandlingsperioden var økt med 1.3, 2.6 og 1.9 minutter sammenlignet med starten av behandlingen ved henholdsvis 150 mg, 250 mg og blandet dosering, mens det var en tilsvarende gjennomsnittlig

reduksjon av latenstiden hos placebogruppen på 1.9 minutter ($p < 0,01$ i alle 3 grupper). Denne studien omfattet imidlertid ikke noen sammenligning mellom armodafinil og modafinil.

Natriumoksybat (N07XX04)

Natriumoksybat er natriumsaltet av gammahydroksybutyrat (GHB), et naturlig forekommende signalstoff/nevromodulator i sentralnervesystemet. Stoffet kan virke via egne reseptorer og via stimulering av GABA-reseptorer. Virkningsmekanismene for GHB som gjør at stoffet er nyttig i behandlingen av narkolepsi, har vi likevel fortsatt ingen forklaring på. For eksempel er det underlig at selv om mye av virkningen av GHB ser ut til å skje via GABA-B-reseptorer, virker ikke den typiske GABA-B-agonisten baklofen mot søvnighet på dagtid eller katapleksi, noe som kan tyde på at GHB og baklofen virker på to forskjellige undergrupper av GABA-B-reseptorer.^{40,41}

Natriumoksybat absorberes raskt etter peroral administrasjon og når maksimal plasmakonsentrasjon innen 25-75 minutter. Halveringstiden er 90-120 minutter, men virkningen av natriumoksybat holder seg mye lenger enn halveringstiden. Det er ikke beskrevet signifikante farmakologiske interaksjoner og heller ikke aktivering eller hemming av leverenzymene.

To studier i evidensklasse I og to klasse-IV-studier har vist reduksjon av uttalt søvnighet på dagtid og økt våkenhetsnivå.⁴²⁻⁴⁵ 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.⁴⁶

Bivirkningene var doseavhengige ved dosering fra 3 til 9 g/natt og besto av svimmelhet hos 23,5-34,3%, kvalme hos 5,9-34,3%, hodepine hos 8,8-31,4%, forvirring hos 3,0-14,3%, enurese hos 0-14,3% og brekninger hos 0-11% av pasientene.⁴²

Misbruksfaren ved GHB er bekymringsfull. GHB benyttes av idrettsutøvere på grunn av preparatets frigjøring av veksthormon, og det har blitt brukt som et «date rape» middel på grunn av virkningen med raskt innsettende innsovning. I USA har man et risikoforebyggende program som gjør det mulig å håndtere medikamentet på en trygg måte og hindre at det kommer på avveie.⁴⁷ 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 (Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders), 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 meget lav.⁴⁸

Flere rapporter om forverring av søvnrelaterte pusteforstyrrelser ved bruk av natriumoksybat, og til og med dødsfall, er en annen bekymring selv om dødsfallet til pasient nr. 2 skjedde da pasienten unnlot å benytte sitt CPAP-apparat (Continuous Positive Airway Pressure device).⁴⁹⁻⁵¹ Ifølge en fersk studie har 9g natriumoksybat per natt ikke negativ effekt på søvnrelatert pusteforstyrrelse hos pasienter med lett til moderat obstruktivt søvnapné syndrom, men det kan øke forekomsten av sentrale apnéer hos enkelte pasienter og bør derfor brukes med forsiktighet.⁵²

Dyrestudier har ikke vist tegn på teratogen effekt (fosterskade) (FDA-kategori B). Det er likevel uvisst om det foreligger risiko for fosterskade hos mennesker, og natriumoksybat anbefales derfor ikke til gravide.

Amfetamin og amfetaminlignende sentralstimulerende midler

Amfetamin (N06BA01)

Amfetamin, inkludert d/1-amfetamin, d-amfetamin (sulfat), og metamfetamin (klorhydrat) er blitt brukt i behandling av narkolepsi siden 1930-årene.⁵³ Ved lave doser er hovedvirkningen av amfetamin å frigi dopamin og, i noe mindre grad, noradrenalin via monoaminerne transportmolekyler. Ved høyere doser vil nevronene tømmes for monoaminer, og man får en hemming av reopptaket. d-isomeren (den høredreieende isomeren) av amfetamin er mest spesifikk for dopamintransmisjon og har en sterkere stimulerende virkning. Metamfetamin er mer fettløselig enn d-amfetamin og har derfor en sterkere påvirkning av sentralnervesystemet og mindre virkninger utenom sentralnervesystemet enn d-amfetamin. Halveringstiden for utskillelse av disse stoffene er mellom 10 og 30 timer.

Fem rapporter behandler bruken av amfetamin. Tre studier i evidensklasse II viste at d-amfetamin og metamfetamin er effektive mot uttalt søvnighet på dagtid ved korttidsbruk (opp til 4 uker) ved en startdose på 15-20 mg økende til 60 mg/dag.^{54,55} En studie i evidensklasse IV viste at langtidsbehandling bare ga beskjeden reduksjon i tendensen til søvnanfall.⁵⁶

De viktigste bivirkningene er lett irritabilitet, hyperaktivitet, humørforandringer, hodepine, hjertebank, svetting, skjelving, anoreksi og insomni.⁵⁷ Dosering over 120% av maksimumsdosen anbefalt av AASM (American Academy of Sleep Medicine) har forårsaket et høyt antall tilfeller av psykose, stoffmisbruk og innleggelser i psykiatriske avdelinger.⁵⁸ (*anbefalt maksimumsdose er 60 mg/dag, oversettters anm.*)

Toleranseutvikling kan oppstå hos opptil en tredel av pasientene som bruker amfetamin.⁵⁹ Det er imidlertid liten eller ingen evidens for misbruk eller avhengighet hos pasienter med narkolepsi.⁶⁰

Dekstroamfetamin (d-amfetamin), med FDA-kategori D-klassifisering, og metamfetamin, med FDA-kategori C-klassifisering, er kontraindisert før planlagt svangerskap og under graviditet.

Metylfenidat (N06BA05)

I likhet med amfetamin induserer metylfenidat frigjøring av dopamin, men i motsetning til amfetaminene påvirker det ikke cellenes lagre av monoaminer. Den kliniske virkningen antas å være lik virkningen av amfetamin selv om kliniske erfaringer tyder på en antydning av sterkere effekt av amfetaminene. Metylfenidat har en mye kortere halveringstid (2-7 timer) sammenlignet med amfetamin, og dagsdosen kan deles i to eller tre doseringer. En formulering av metylfenidat med gradvis frigjøring finnes også og kan være nyttig for enkelte pasienter.

Man fant fem rapporter om metylfenidat. En studie i evidensklasse II viste signifikant bedring sammenlignet med baseline ved alle doseringer (10, 30 og 60 mg/dag).⁶¹ 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.^{62,63} Ved en MWT ble søvnlatenstidene økt med opp til 80% sammenlignet med kontrollene ved en dose på 60 mg daglig.⁶⁴

Bivirkningene er de samme som ved amfetamin. Metylfenidat antas likevel å ha en bedre terapeutisk indeks enn d-amfetamin med mindre appetittreduksjon og mindre blodtrykksøkning.⁶⁵ I en sammenligning av nevrotoksisiteten av metylfenidat og metamfetamin fant man ikke sensitisering med utvikling av motorisk hyperaktivitet ved metylfenidat, mens metamfetamin induserte dette.⁶⁶

Metylfenidat har ingen FDA-klassifisering fordi det mangler relevante studier på dyr eller mennesker. Det er kontraindisert ved graviditet.

Andre preparater

Mazindol (A08AA06)

Mazindol er et imidazolin-derivat med samme farmakologiske virkning som amfetamin. Det er et svakt dopaminfrigjørende middel, men er en sterk dopamin- og adrenalinreopptakshemmer. Halveringstiden for utskillelse er omtrent 10 timer.

Det finnes fem rapporter om mazindolbehandling mot søvnighet på dagtid ved narkolepsi. I følge en studie i evidensklasse II reduserte mazindol søvnigheten effektivt ved en dose på 2 + 2 mg/dag (i løpet av 4 uker) hos 53-60% av pasientene.⁵⁴ I tillegg viser flere studier i evidensklasse IV signifikant bedring av søvnigheten hos 50-75% av pasientene.⁶⁷⁻⁷⁰ Klinisk erfaring tyder på at man bør starte behandlingen med en lav dose på 1 mg/dag, som kan være tilstrekkelig hos enkelte pasienter.

Bivirkningene omfatter munntørhet, nervøsitet, forstoppelse, og sjeldnere, kvalme, brekninger, hodepine, svimmelhet, hjertebank og uttalt svetting. Sjeldne tilfeller med pulmonal hypertensjon og hjerteklaff-refluks har vært rapportert. Derfor har preparatet vært trukket tilbake fra markedet i flere land. Mange eksperter mener likevel at det kan benyttes ved narkolepsi, men da som et tredjelinjevalg, og med tett oppfølging.

Toleranseutvikling er sjelden, og misbrukspotensialet antas å være lavt.⁶⁷ Mazindol er klassifisert som FDA-kategori B og mangler relevante kontrollerte studier på mennesker. Det er kontraindisert ved graviditet.

Selegilin (N04B0D1)

Selegilin er en potent, irreversibel selektiv monoamino-oksidasase B-hemmer. Det omdannes til desmetyl selegilin, amfetamin og metamfetamin. Halveringstiden for utskillelse av de viktigste metabolittene er varierende: 2,5 timer for desmetyl selegilin, 18 timer for amfetamin og 21 timer for metamfetamin. I følge en studie i evidensklasse II ble søvnighet og søvnanfall på dagtid redusert med opp til 45% ved 10-40 mg selegilin daglig.⁷¹ En annen studie viste signifikant bedring av søvnighet på dagtid og reduksjon av søvnanfall i tillegg til doserelatert reduksjon av REM-søvn om natten og under søvnepisoder på dagtid ved en dose på minst 20 mg/dag.⁷² En studie i evidensklasse IV viste lignende resultater, med bedring hos 73% av pasientene.⁷³ Bruken av selegilin begrenses av faren for sympatikomimetiske bivirkninger og interaksjon med andre medikamenter. Bruk av medikamentet sammen med triptaner og spesifikke serotoninreopptakshemmere er kontraindisert.

Misbrukspotensialet er lavt.

Selegilin er også et FDA-kategori B-preparat uten kontrollerte studier på mennesker og er kontraindisert ved graviditet.

Pemolin (ikke markedsført i Norge)

Pemolin er et oksazolidinderivat med lang halveringstid (12 timer) og mild virkning. Det blokkerer selektivt dopaminreopptaket og har en svak dopaminfrigjørende effekt. Det finnes to rapporter om pemolinbehandling av narkolepsipasienter. En studie i evidensklasse II med doseringene 18,75, 56,25 og 112,50 mg/dag viste ingen bedring av våkenheten.⁶⁰ En studie i evidensklasse IV viste moderat til markert reduksjon av søvnighet hos 65% av pasienter med narkolepsi.⁷⁴ På grunn av potensielt livsfarlig levertoksisitet, er medikamentet trukket tilbake fra markedet i de fleste land.

Tilpasning av livsstil

Selv om ikke-farmakologiske behandlingsformer alltid har vært mer eller mindre integrert i en helhetlig behandling ved narkolepsi, finnes det bare noen få systematiske studier som tar for seg slike tilnærmingers virkning på symptomene ved narkolepsi.

Studier med evidensklasse II og III av pasienter med narkolepsi undersøkte virkningen på søvnanfall og uttalt søvnighet om dagen ved forskjellige timeplaner for søvn og våkenhet. De fleste av disse studiene var imidlertid svært heterogene i pasientgrunnlag og behandlingsregime. Bare to studier undersøkte effekten av et livsstilsmodifiserende regime over en klinisk meningsfull tidsperiode (2-4 uker).⁷⁵⁻⁷⁶ I den sistnevnte av disse studiene ble 29 narkolepsipasienter randomisert til tre grupper som fikk

- 1) to 15-minutters hvileperioder per dag.
- 2) fast leggetid om kvelden, og
- 3) en kombinasjon av regelmessig leggetid og to 15-minutters hvileperioder.

Den beste responsen ble funnet i gruppe 3. Alle de andre studiene omfattet bare manipulering av søvn og hviletider i løpet av 1-2 dager. En av disse sammenlignet to forskjellige hvileskjemaer: enten en enkelt lang hvileperiode plassert 12 timer etter midten av nattens søvnperiode eller 5 korte hvileperioder jevnt fordelt utover dagen, med den midterste plassert 12 timer etter midten av nattens søvnperiode.⁷⁷ Begge regimene ga bedring av reaksjonstiden, men man fant ingen forskjell mellom dem. De fleste eksperter er enige om at pasienten bør ha et regelmessig liv med samme leggetid hver kveld og stå opp på samme tid hver morgen og ha en eller flere hvilepauser i løpet av dagen.

Behandlingsanbefaling ved uttalt søvnighet og søvnanfall på dagtid

Den farmakologiske førstelinjebehandlingen av uttalt søvnighet og søvnanfall på dagtid er ikke entydig.

Modafinil bør forskrives der uttalt søvnighet er det mest plagsomme symptomet. Dette er begrunnet i medikamentets effektivitet, begrensede bivirkninger og fordi det er enkelt å håndtere i praksis.

Modafinil kan benyttes i doser fra 100 til 400 mg/dag og gis som en enkelt dose om morgenen eller delt i to doser, en om morgenen og en tidlig på ettermiddagen. Det er imidlertid mulig å skreddersy doseringen for den enkelte pasient.

Natriumoksybat bør forskrives dersom uttalt søvnighet på dagtid er kombinert med katapleksi og dårlig nattesøvn, basert på medikamentets veldokumenterte effekt på disse tre symptomene. Dette bør imidlertid veies opp mot at medikamentet er mer krevende å håndtere:

- Dosen bør titreres langsomt opp til tilstrekkelig nivå i løpet av flere uker.
- 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.

Natriumoksybat gis som en startdose på 4,5 g/natt fordelt på to doser på 2,25 g, den ene før innsovning, den andre senere på natten med trinnvis økning på 1,5 g hver annen uke, med maksimumsdose 9 mg/natt delt på 2 like doser på 4,5 g. For å få fullstendig absorpsjon av medikamentet, må pasienten ikke spise de siste to timene før den første dosen tas. Uønskede bivirkninger kan gjøre det nødvendig å redusere dosen og gjøre opptrappingen langsommere. Optimal respons på uttalt søvnighet på dagtid kan ta opp til 8-12 uker.

Tilleggsbehandling med modafinil er som regel mer effektivt enn behandling med natriumoksybat alene.

Metylfenidat er et alternativ dersom virkningen av modafinil ikke er tilstrekkelig, og natriumoksybat ikke er anbefalt. Den korte virkningstiden til metylfenidat kan gjøre medikamentet interessant som tillegg til modafinil dersom effekten av modafinil trenger å forsterkes en periode av dagen eller i situasjoner hvor det er nødvendig med maksimal våkenhet og oppmerksomhet. Metylfenidat LP og mazindol kan være aktuelt hos noen få pasienter.

Livsstiltilpasning er alltid gunstig. Tilgjengelige studier (nivå B) understøtter verdien av regelmessig nattesøvn. Planlagte sovepauser om dagen anbefales også siden man får en forbigående reduksjon av søvnigheten og kortere reaksjonstid i tiden like etter en sovepause. Individuell tilpasning er best siden det kan være ulike begrensninger knyttet til arbeidssituasjon eller forhold i hjemmet, og kravene til ytelse er forskjellige.

Katapleksi

Natriumoksybat er det eneste medikamentet til behandling av katapleksi som er anbefalt av EMA og FDA. I tillegg er trisykliske antidepressiva oppført med indikasjonen katapleksi av nasjonale helsemyndigheter i Italia, Spania, Sverige, Norge, Sveits og Storbritannia. Ingen andre medikamenter er godkjent for behandling av katapleksi.

Natriumoksybat (N07XX04)

En studie i evidensklasse I og en i klasse IV har vist signifikant, doserelatert reduksjon i antall kataplektiske anfall i store pasientmaterialer (henholdsvis 136 og 118 pasienter i de to studiene) ved behandling med natriumoksybat doser på 3-9 g/natt fordelt på 2 doser, med signifikant bedring etter 4 uker og maksimal effekt etter 8 uker.^{42,45} I tillegg viser en studie i evidensklasse I med 55 pasienter langtidseffekten av natriumoksybat.⁷⁸ Pasientene var behandlet med natriumoksybat i 7-44 måneder (gjennomsnitt 21 måneder) i en dobbelblind seponeringsstudie. I den 2 uker lange dobbelblind-perioden fikk placebogruppen en signifikant økning av antall kataplektiske anfall sammenlignet med gruppen som fortsatt fikk natriumoksybat. Dessuten har «The Xyrem International Study Group» gjennomført en studie i evidensklasse I med 228 pasienter med narkolepsi og katapleksi randomisert til behandling med 4,5, 6 og 9 g natriumoksybat per natt eller placebo i 8 uker.⁷⁹ Sammenlignet med placebo ga doser på 4,5, 6 og 9 g i 8 uker en statistisk signifikant median reduksjon av ukentlig antall katapleksianfall på henholdssvis 57,0, 65,0 og 84,7%. Bivirkninger og misbrukspotensial er omtalt tidligere (side 10).

Uspesifikke monoamino-opptakshemmere (N06AA)

Trisykliske antidepressiva ble første gang benyttet ved behandling av katapleksi med imipramin i 1960.⁸⁰ Senere ble også desmetylimipramin, klomipramin og protriptylin benyttet.⁸¹⁻⁸³

Klomipramin er blitt mest studert ved behandling av katapleksi. Det er i prinsippet en serotinerig reopptakshemmer, men metaboliseres raskt til desmetylklomipramin, en aktiv metabolitt som hovedsakelig er en adrenerg reopptakshemmer. Det er gjort studie i evidensklasse II (84) og fire klasse-IV- studier.^{56,82,84-86} Alle har vist enten et fullstendig opphør eller redusert grad og hyppighet av kataplektiske anfall ved doser på 25-75 mg daglig. Imidlertid er doser på 10-20 mg også svært effektive, og det anbefales å starte med en slik dosering.

Bivirkningene er antikolinerge og omfatter munntørrehet, svetting, forstoppelse, takycardi, vektøkning, hypotensjon, vannlatingsproblemer og impotens. Pasienter som får trisykliske antidepressiva, kan få en forverring 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. En undersøkelse beskrev toleranseutvikling etter 4,5 måneder.⁸⁶

Dyrestudier har ikke vist teratogene (fosterskadelige) egenskaper, og epidemiologiske studier av et begrenset antall kvinner har ikke vist noen risiko for misdannelser på fosteret (FDA-kategori B). Imidlertid kan nyfødte barn av mødre som har stått på langvarig behandling med høye doser antidepressiva, vise tegn på atropinforgiftning. Dersom katapleksien er lett, er det derfor tilrådelig å seponere antikataplektisk behandling ved planlagt graviditet. Ved uttalt katapleksi kan risikoen for katapleksibetinget skade under graviditeten være større enn risikoen for barnet ved fortsatt medikamentbehandling.

Nyere antidepressiva

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) (N06AB)

Disse preparatene er mye mer selektivt rettet mot serotonintransport enn de trisykliske antidepressiva. Det er likevel vist at virkningen på katapleksi er korrelert til nivået av preparatenes aktive noradrenalerge metabolitter.⁸⁷ Man må benytte høyere doser enn ved trisykliske antidepressiva, og virkningen er svakere.⁸⁸ En studie i evidensklasse II har vist at femoksetin 600 mg/dag reduserte katapleksi.⁸⁹ Dessuten har to studier i klasse III av fluoksetin 20-60 mg/dag og en klasse III studie av fluvoksamin 25-200 mg/dag vist mild effekt mot katapleksi.^{90,91} I en studie i evidensklasse IV av citalopram, en svært selektiv serotoninreopptakshemmer, fant man effekt ved tre tilfeller av intraktabel katapleksi.⁹² Dessuten førte escitalopram, den mest effektive serotoninreopptakshemmeren, til signifikant reduksjon av ukentlig antall katapleksianfall, mens uttalt søvnighet på dagtid forble uendret.⁹³

Bivirkningene er mindre uttalte enn ved trisykliske antidepressiva og omfatter sentralnervøs eksitasjon, fordøyelsesbesvær, bevegelsesforstyrrelser og seksuelle problemer. Det er påvist risiko for kraftigere og hyppigere katapleksianfall ved seponering.⁹⁴ Det er ikke funnet toleranseutvikling.

Dyrestudier har ikke vist tegn på fosterskader (FDA-kategori B), men studiene er likevel ikke tilstrekkelige til å vurdere eventuell risiko for fosterskade hos mennesker. SSRI er derfor ikke anbefalt til gravide.

Noradrenalinreopptakshemmere

Viloksazine (N06AX09) i doser på 100 mg daglig har vist seg i studie i evidensklasse III å gi signifikant reduksjon av katapleksi. Fordelen med dette preparatet er at bivirkningene er få.⁹⁵ Det ble bare påvist kvalme og hodepine hos én av 22 pasienter.

Reboksetin (N06AX18) i dosering 2-10 mg daglig har også vist seg å gi signifikant reduksjon av katapleksi i en studie i evidensklasse IV.⁹⁶ Det ble bare rapportert mindre bivirkninger som munntørrehet, svette, forstoppelse og rastløshet.

Atomoksetin (N06BA09) i doser på 36-100 mg/dag er benyttet til enkelt-pasienter med katapleksi med godt resultat.⁹⁷ Det må likevel bemerkes at atomoksetin i større materialer er vist å gi en lett, men signifikant økning i hjertefrekvens og blodtrykk, og det anbefales derfor varsomhet ved bruk.

Noradrenalin/serotoninreopptakshemmere

Venlafaksin (N06AX16) i dosering 150-375 mg daglig ble gitt til fire pasienter i 2-7 måneder.⁹⁸ 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. De viktigste bivirkningene til venlafaksin er gastrointestinale. Det kan også være økt hjertefrekvens og blodtrykk ved doser på 300 mg/dag eller mer. Det er rapportert toleranseutvikling hos én pasient. Venlafaksin anbefales ikke til gravide.

Duloksetin er en ny noradrenalin og serotoninreopptakshemmer. En fersk rapport om tre pasienter med narkolepsi med katapleksi beskriver rask antikataplektisk effekt og bedring av søvnighet på dagtid.⁹⁹

Andre preparater

Mazindol (A08AA06) har antikataplektiske egenskaper i tillegg til våkenhetsfremmende virkning. I en studie i evidensklasse II av mazindol i dosering 2 mg x 2 daglig i 4 uker fant man ingen effekt på forekomsten av katapleksi.⁵⁴ På den annen side viste en studie i klasse IV 50% reduksjon, og i en annen klasse IV-studie oppga 85% av pasientene signifikant bedring av katapleksi.^{68,70}

Selegilin (N04B0D1) Selegilin har markert antikataplektisk virkning i tillegg til en god våkenhetsfremmende effekt. En studie i evidensklasse I viste 89% reduksjon av katapleksi ved dosering 10-40 mg.⁷¹ En annen viste signifikant reduksjon ved dosering 10 mg x 2.⁷² Bivirkninger og interaksjon med andre medikamenter er beskrevet tidligere (side 12).

Amfetamin (N06BA01) Som beskrevet tidligere i teksten, er hovedvirkningen av amfetamin å frigi dopamin og i mindre grad noradrenalin og serotonin. Særlig kan virkningen på noradrenalin-nevronene bidra til å kontrollere katapleksi. Dette kan være en viktig forklaring på at pasienter med mild katapleksi som skifter fra amfetamin til modafinil, kan finne at katapleksien ikke lenger er under kontroll.

Tilpasning av livsstil

Det eneste ikke-farmakologiske tiltak man kjenner til for å redusere hyppigheten og graden av katapleksianfall, er å unngå utløsende faktorer. Dette har imidlertid ikke vært gjenstand for systematiske studier. Siden katapleksi er tett knyttet til sterke, oftest positive, emosjonelle situasjoner, er sosial kontakt den viktigste utløsende faktor. Man ser ofte sosial tilbaketrekning hos pasienter med katapleksi fordi dette reduserer forekomsten av katapleksi. Det kan likevel ikke anbefales eller ses på som en behandlingsform.

Behandlingsanbefaling ved katapleksi

Natriumoksybat anbefales som førstevalg ved behandling av katapleksi basert på flere studier av evidensklasse I (nivå A).

Det anbefales en begynderdose på 4,5 g/natt delt i to like doser på 2,25g. Dosen økes med gradvis opptrapping på 1,5 g med 2 ukers intervall opp til maksimalt 9 g/natt delt på to like doser på 4,5 g. For å få fullstendig absorpsjon av medikamentet, må pasienten ikke spise de siste to timene før den første dosen tas. Uønskede bivirkninger kan gjøre det nødvendig å redusere dosen og gjøre opptrappingen langsommere. De fleste pasientene vil merke bedring etter noen få dager, men optimal respons kan ta opptil 8-12 uker uansett dosering. Som anført for behandling av søvnighet, gjelder følgende 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.

Antidepressive midler er neste alternativ.

Trisykliske antidepressiva, særlig klomipramin (10-75 mg), er potente antikataplektiske midler. Ulempen er at de har antikolinerge bivirkninger. Begynderdosen bør alltid være lavest mulig.

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) er antydningssvis noe mindre effektive, men har også færre bivirkninger.

Noradrenalin-/serotoninreopptakshemmeren venlafaxin er mye brukt i dag, men det foreligger ikke publisert klinisk evidens for effekten.

Noradrenalinreopptakshemmere, som reboksitin og atomeksitin mangler også publisert klinisk evidens.

Tatt i betraktning den gode evidens for virkningen av natriumoksybat og antidepressive medikamenter, er det lite aktuelt å benytte andre medikamenter.

Livsstiltilpasning: Det er ingen godkjente anbefalinger om livsstilstiltak som reduserer katapleksi.

Hypnagoge og hypnapompe hallusinasjoner og søvnparalyse

Behandlingen av hallusinasjoner og søvnparalyse er å betrakte som en behandling av REM-assosierte fenomener. De fleste studier har fokusert på behandlingen av katapleksi. Bedring av katapleksien ledsages oftest av en reduksjon av hallusinasjoner og søvnparalyse. En studie i evidensklasse I viste imidlertid ingen signifikant reduksjon av hallusinasjoner og søvnparalyse ved behandling med natriumoksybat sammenlignet med placebo, men studien var ikke innrettet på å måle forekomsten av disse variablene.⁴² På den annen side viste en studie i evidensklasse IV med 21 narkolepsipasienter som fikk gradvis opptrappede doser natriumoksybat opp til 9 g/natt, at et økende antall pasienter oppga å ha færre hypnagoge hallusinasjoner og søvnparalyser.⁴⁴ Det finnes ingen rapporterte studier av forsøk på å redusere forekomsten av hypnagoge hallusinasjoner eller søvnparalyse med livsstilsmodifiserende tiltak.

Behandlingsanbefaling ved hypnagoge og hypnapompe hallusinasjoner og søvnparalyse

Anbefalingene er de samme som for katapleksi

Dårlig søvn

Benzodiazepiner (N05CD) og non-benzodiazepiner (N05CF)

En enkelt studie i evidensklasse III har vist bedring av søvneffektivitet og søvnkvalitet ved behandling med triazolam 0,25 mg i bare to netter.¹⁰⁰ Det ble ikke notert noen bivirkninger og heller ingen virkning på søvnighet på dagtid. Det er ikke gjort undersøkelser av zopiklon, zolpidem eller zaleplon ved narkolepsi.

Natriumoksybat (N07XX04)

Studiene av Xyrem i USA har vist signifikant reduksjon i antall nattlige oppvåkninger og signifikant bedring av nattlig søvnkvalitet med 9 g natriumoksybat ($p = 0,001$), med økning av dyp non-REM søvn.^{42,45} I tillegg viste en fersk klasse-I -evidensstudie med pasienter som fikk natriumoksybat eller natriumoksybat/modafinil en median økning i søvnstadium 3 og 4 og deltaaktivitet og en median reduksjon i nattlige oppvåkninger.¹⁰¹ Klinisk erfaring kan tyde på at den positive virkningen på søvnen er det første tegnet på bedring ved behandling med natriumoksybat, og den er et forvarsel om bedring av de andre symptomene.

Bivirkninger og forsiktighetsregler er som beskrevet tidligere (side 10.)

Modafinil (N06BA07)

I en multisenterstudie fra USA fant man en viss økning i søvneffektiviteten, ved modafinilbehandling, og det anbefales derfor å avvente eventuell virkning av modafinil før man ser etter spesielle midler mot forstyrret nattesøvn hos narkolepsipasienter.³²

Livsstiltilpasninger

Det er ikke gjort noen klinisk relevante studier av livsstilstiltak for å bedre nattesøvnen hos narkolepsipasienter.

Behandlingsanbefaling ved dårlig søvn

Natriumoksybat ser i følge de siste studiene ut til å være det riktige medikamentet for å behandle dårlig søvn (nivå A).

Benzodiazepin eller non-benzodiazepin-hypnotika kan være effektive for å konsolidere søvnen (nivå C). Dessverre mangler evidens fra middels lange og langtids oppfølgingsundersøkelser.

Modafinil: Enkelte pasienter med etablert modafinilbehandling har rapportert en bemerkelsesverdig bedring av søvnproblemer.

Parasomnier

Narkolepsipasienter har ofte svært livaktige og skremmende drømmer og REM-søvnrelatert motorisk aktivitet under søvn (REM-sleep behavior disorder, RBD). Siden natriumoksybat har gunstig effekt på nattesøvnen, kan det tenkes at dette medikamentet også kan være aktuelt ved forstyrrende drømmer. Det er imidlertid ikke gjort noen studier av dette.

Forekomsten av RBD hos narkolepsipasienter er påfallende av tre grunner. For det første debuterer RBD ved narkolepsi i mye yngre alder enn hos andre pasienter med kronisk RBD. For det andre forekommer episodene sjeldnere og er mindre voldsomme enn hos andre pasienter med RBD. For det tredje kan RBD opptre flere år før andre tegn på narkolepsi viser seg.

Det er ingen rapporterte prospektive dobbelblind-undersøkelser av noe medikament med henblikk på virkningen ved RBD ved narkolepsi og bare noen få rapporter om enkeltpasienter. Det er rapportert to pasienter med gunstig effekt av klonazepam.^{102,103} Hos en annen pasient førte klonazepambehandling til utvikling av obstruktivt søvnapné-syndrom.¹⁰⁰ Dersom pasienten ikke responderer på, eller ikke tåler klonazepam, er det behov for et alternativt medikament. I en fersk studie av 14 pasienter, hvorav to hadde narkolepsi, hadde melatonin i dosering 3-12 mg/natt gunstig effekt hos 57% av pasientene. En tredel av pasientene rapporterte bivirkninger i form av søvnighet, hallusinasjoner eller hodepine.

Behandlingsanbefaling ved parasomnier

På bakgrunn av tilgjengelig informasjon kan man ikke gi andre forskrivningsråd ved parasomni ved narkolepsi enn å anbefale den medikasjon som vanligvis benyttes ved parasomnier.

Assosierte tilstander

Obstruktivt søvnapné-/hypopné-syndrom

Flere studier viser en høyere forekomst av obstruktivt søvnapné-/hypopné-syndrom (OSAHS) hos pasienter med narkolepsi enn i befolkningen for øvrig. En mulig forklaring kan være økt forekomst av overvekt ved narkolepsi som kan predisponere for OSAHS. Det finnes bare én studie i evidensklasse IV som beskriver virkningen av CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) hos 14 narkolepsipasienter med OSAHS. Pasientene fikk ingen bedring av søvnigheten på dagtid ved CPAP-behandling.¹⁰⁷

Periodiske benbevegelser under søvn

Periodiske benbevegelser under søvn (Periodic Limb Movements, PLM) forekommer hyppigere hos narkolepsipasienter enn hos den øvrige befolkningen.^{106,108} Særlig gjelder dette yngre pasienter. L-Dopa, GHB og bromocriptin er effektivt mot PLM hos narkolepsipasienter, men det er ingen dokumentert virkning på søvnigheten på dagtid.¹⁰⁹⁻¹¹¹

Nevropsykiatriske symptomer

Det er ikke holdepunkt for høyere forekomst av psykotiske trekk hos narkolepsipasienter enn hos andre. Derimot forekommer depresjon hyppigere.¹¹²⁻¹¹⁵ Antidepressive medikamenter og psykoterapi er indisert, men det finnes ingen systematiske studier av hvordan slike behandlinger virker hos narkolepsipasienter med depresjon.

Behandlingsanbefaling ved assosierte tilstander

Obstruktivt søvnapné-hypopnésyndrom (OSAHS) skal ikke behandles annerledes hos narkolepsipasienter enn hos andre, selv om det er vist at de fleste narkolepsipasienter ikke oppnår bedring av søvnighet på dagtid ved å benytte CPAP.

Periodiske benbevegelser (PLM) hos pasienter med narkolepsi trenger vanligvis ikke å behandles.

Depresjon: Pasienter med narkolepsi og depresjon bør få antidepressive midler og psykoterapi på samme måte som pasienter uten narkolepsi (nivå C). Det foreligger imidlertid ingen systematiske studier av behandling av depresjon hos narkolepsipasienter.

Psykososial støtte og rådgivning

Interaksjon mellom pasienter med narkolepsi i pasientgrupper eller -foreninger og rådgivning fra trenede sosialarbeidere eller sosionomer er anbefalt (nivå C).

Viktige hensyn ved behandlingen

En nøyaktig og sikker diagnose av narkolepsi med eller uten katapleksi er en forutsetning før man begynner en potensielt livslang behandling. Man må også sjekke om det foreligger komorbide tilstander. Etter et grundig intervju bør det gjøres en helnatts polysomnografi etterfulgt av MSLT neste dag. HLA-typing er sjelden nyttig. Måling av hypokretin i spinalvæsken er føyd til som en diagnostisk test i den reviderte internasjonale klassifiseringen av søvnsykdommer (International Classification of Sleep Disorders) og er særlig nyttig dersom MSLT ikke kan gjøres eller er vanskelig å tolke.³ Hypokretininholdet er sterkt redusert eller ikke målbart ved narkolepsi med katapleksi. Dersom det ikke foreligger katapleksi, er verdien av hypokretinmåling usikker.

Når diagnosen er stilt, må pasientene få mest mulig informasjon om sykdommen (symptomene, genetiske konsekvenser, tilgjengelige medikamenter, mulige bivirkninger) slik at de kan håndtere en potensielt invalidiserende sykdom best mulig.

Regelmessig oppfølging er viktig for å følge behandlingseffekten, tilpasse behandlingen ved dårlig respons eller bivirkninger og fremfor alt oppmuntre pasienten til å opprettholde behandlingen slik den er planlagt. Ny polysomnografi kan vurderes dersom pasienten bli verre eller utvikler nye symptomer, men anbefales ellers vanligvis ikke for å vurdere behandlingseffekten.

Fremtidige behandlingsmuligheter

Dagens behandlingstilbud ved narkolepsi er rettet mot de enkelte symptomene. Siden man stadig får bedre forståelse av det nevrobiologiske grunnlaget for sykdommen, er det sannsynlig at man vil finne nye behandlingsformer. Det er nødvendig at nevrologene holder seg oppdatert på fremtidig utvikling på grunn av konsekvensene det kan ha for behandling av en relativt vanlig og invalidiserende sykdom.

Man fokuserer i dag på tre mulige fremtidige behandlingsprinsipper:

- Symptomatisk endokrin- eller transmittermodulerende behandling som omfatter tyreotropin frigjørende hormon (TRH) og TRH-agonister, preparater som øker deltasøvn (selektive GABA-B-agonister) og histaminerge H₃-reseptorantagonister/inverse agonister. For tiden foregår det studier med flere histaminerge forbindelser til behandling av søvnighet på dagtid. En publisert pilotstudie har vist lovende resultater.¹¹⁶
- Hypokretinbasert behandling, enten som hypokretinagonister, transplantasjon av hypokretinproduserende celler eller genterapi.
- Immunologisk behandling, særlig IVIg (intravenøst immunglobulin). Dette bør gis tidligst mulig ved starten av sykdommen og antas å kunne modulere den antatte, men ikke beviste, immunologiske prosessen som man tror forårsaker hypokretinmangelen. Gunstig virkning, spesielt på katapleksi, er blitt rapportert.¹¹⁷ Det skal likevel bemerkes at alle undersøkelsene var små og ikke utført blindt, at naturlige svingninger i sykdomsforløpet kan ha påvirket evalueringen av resultatet og at placeboeffekten kan ha vært betydelig.¹¹⁸

Konklusjon

Behandlingsanbefalingene som er presentert her, er basert på dagens beste tilgjengelige kunnskap. Kunnskapen om narkolepsi øker imidlertid raskt, og nye behandlingsformer, enten symptomatiske eller behandlinger som tar sikte på å erstatte manglende hypokretin eller forhindre tapet av hypokretinproduserende celler, kan bli aktuelle i nær fremtid.

Interessekonflikter

Dr. Billiard har vært medlem av rådgivergruppen for Xyrem (UCB Pharma) og holdt forelesninger betalt av UCB Pharma.

Dr. Dauvilliers er medlem av rådgivergruppen for Xyrem (UCB Pharma). Han har deltatt i en klinisk medikamentstudie i regi av Cephalon og en i regi av Orphan og har nylig mottatt honorar fra Cephalon.

Dr. Dolenc-Groselj har mottatt honorar for forelesninger fra Medis (Slovenias representant for Xyrem).

Dr. Lammers er medlem av rådgivergruppen for Xyrem (UCB Pharma) og har mottatt forelesningshonorar fra UCB Pharma.

Dr. Maier er medlem av rådgivergruppen for Xyrem (UCB Pharma) og har mottatt forelesningshonorar fra Cephalon og UCB Pharma. Han har deltatt i en klinisk medikamentstudie i regi av Cephalon og to studier av medikamenter fra Orphan.

Dr. Sonka er også medlem av rådgivergruppen for Xyrem (UCB Pharma). Han har deltatt i to kliniske medikamentstudier med Orphan og deltar nå i en studie med Cephalon.

Referanser

- Westphal C. Eigentümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1877;7:631–5.
- Gelineau J. De la narcolepsie. *Gaz des Hôp (Paris)* 1880;55:626–8, 635–7.
- American Academy of Sleep Medicine. *ICSD-2 – International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*, 2nd edn. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Lin L, Faraco J, Li R, *et al*. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98:365–76.
- Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, *et al*. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999;98:437–51.
- Nishino S, Ripley B, Overeem S, *et al*. Low CSF hypocretin (orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol* 2001;50:380–8.
- Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GL, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355(9197):39–40.
- Ripley B, Fujiki N, Okura M, Mignot E, Nishino S. Hypocretin levels in sporadic and familial cases of canine narcolepsy. *Neurobiol Dis* 2001;8:525–34.
- Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, *et al*. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006;13: 1035–48.
- Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use of stimulants in the treatment of narcolepsy. *Sleep* 1994;17:348–51.
- Littner M, Johnson SE, McCall WV, *et al*. Practice parameters for the treatment of narcolepsy: an update for 2000. *Sleep* 2001;24:451–66.
- Britton T, Hansen A, Hicks J, *et al*. *Guidelines on the diagnosis and management of narcolepsy in adults and children. Evidence-based guidelines for the UK with graded recommendations*. Ashted: Taylor Patten Communications, 2002.
- Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, *et al*. Standards of Practice Committee of the AASM. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007;30:1705–11.
- Wise MS, Arand DL, Auger RR, Brooks SN, Watson NF. Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007;30:1712–27.
- Keam S, Walker MC. Therapies for narcolepsy with or without cataplexy: evidence based review. *Curr Opin Neurol* 2007;20:699–703.
- Brainin M, Barnes M, Baron JC, *et al*. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces—revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577–81.
- Ferraro L, Tanganelli S, O'Connor WT, Antonelli T, Rambert FA, 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.
- 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.
- Wisor JP, Nishino S, Sora I, Uhl GH, Mignot E, Edgar DM. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J Neurosci* 2001;21:1787–94.
- Gallopin T, Luppi PH, Rambert FA, Frydman A, Fort P. Effect of the wake-promoting agent modafinil on sleep-promoting neurons from the ventrolateral preoptic nucleus: an in vitro pharmacologic study. *Sleep* 2004;27:19–25.
- Tanganelli S, Fuxe K, Ferraro L, Janson AM, Bianchi C. Inhibitory effects of the psychoactive drug modafinil on gamma-aminobutyric acid outflow from the cerebral cortex of the awake freely moving guinea-pig. Possible involvement of 5-Hydroxytryptamine mechanisms. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1992;345:461–5.
- Ferraro L, Fuxe K, Tanganelli S, Tomasini MC, Rambert FA, Antonelli T. Differential enhancement of dialysate serotonin levels in distinct brain regions of the awake rat by modafinil: possible relevance for wakefulness and depression. *J Neurosci Res* 2002;68:107–12.
- Ishizuka T, Sakamoto Y, Sakurai T, Yamatodani A. Modafinil increases histamine release in the anterior hypothalamus of rats. *Neurosci Lett* 2003;339:143–6.

24. Mignot E, Nishino S, Guilleminault C, Dement WC. Modafinil binds to the dopamine uptake carrier site with low affinity. *Sleep* 1994;17:436-7.
25. Ferraro L, Antonelli T, Tanganelli S, et al. The vigilance promoting drug modafinil increases extracellular glutamate levels in the medial preoptic area and the posterior hypothalamus of the conscious rat: prevention by local GABAA receptor blockade. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:346-56.
26. Willie J, Renthal W, Chemelli RM, et al. Modafinil more effectively induces wakefulness in orexin-null mice than in wild-type littermates. *Neuroscience* 2005;130:983-95.
27. 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 by midazolam 1-hydroxylation. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:333-7.
28. Darwish M, Kirby M, Hellriegel ET, Robertson P Jr. Armodafinil and modafinil have substantially different pharmacokinetic profiles despite having the same terminal half-lives: analyses from three randomized, single dose, pharmacokinetic studies. *Clin Drug Investig* 2009;29:613-23.
29. Billiard M, Besset A, Montplaisir J, et al. Modafinil: a double-blind multicenter study. *Sleep* 1994;17:(Suppl.):107-12.
30. 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.
31. 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.
32. U.S. Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy. *Neurology* 2000;54:1166-75.
33. Beusterien KM, Rogers AE, Walsleben JA, et al. Health-related quality of life effects of modafinil for treatment of narcolepsy. *Sleep* 1999;22:757-65.
34. Moldofsky H, Broughton RJ, Hill JD. A randomized trial of the long-term, continued efficacy and safety of modafinil in narcolepsy. *Sleep Med* 2000;1:109-16.
35. Mitler MM, Hirsh J, Hirshkowitz M, Guilleminault C. Long-term efficacy and safety of modafinil (PROVIGIL®) for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. *Sleep Med* 2000;1:231-43.
36. Schwartz JR, Feldman NT, Bogan RK, Nelson MT, Hughes RJ. Dosing regimen of modafinil for improving daytime wakefulness in patients with narcolepsy. *Clin Neuropharmacol* 2003;26:252-7.
37. Guilleminault C, Aftab FA, Karadeniz D, Philip P, Leger D. Problems associated with switch to modafinil—a novel alerting agent in narcolepsy. *Eur J Neurol* 2000;7:381-4.
38. 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.
39. Harsh JR, Hayduk R, Rosenberg R, et al. The efficacy and safety of armodafinil as treatment for adults with excessive sleepiness associated with narcolepsy. *Curr Med Res Opin* 2006;22:761-74.
40. Carter LP, Koek W, France CP. Behavioral analyses of GHB: receptor mechanisms. *Pharmacol Ther* 2009;121:100-14.
41. Koek W, Carter LP, Lamb RJ, et al. Discriminative stimulus effects of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in rats discriminating GHB from baclofen and diazepam. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314:170-9.
42. 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.
43. 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.
44. Mamelak M, Black J, Montplaisir J. A pilot study on the effects of sodium oxybate on sleep architecture and daytime alertness in narcolepsy. *Sleep* 2004;27:1327-34.
45. 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.
46. Black J, Houghton WC. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2006;29:939-46.
47. Fuller DE, Hornfeldt CS, Kelloway JS, Stahl PJ, Anderson TF. The Xyrem risk-management program. *Drug Saf* 2004;27:293-306.
48. Wang YG, Swick TJ, Carter LP, Thorpy MS, Benowitz NL. Safety overview of postmarketing and clinical experience of sodium oxybate (Xyrem): abuse, misuse, dependence and diversion. *J Clin Sleep Med* 2009;5:365-71.
49. Seeck-Hirschner M, Baier PC, Von Freier A, Aldenhoff J, 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.
50. Zvosec DL, Smith SW, Hall BJ. Three deaths associated with use of Xyrem. *Sleep Med* 2009;10:490-3.

51. Lammers GJ, Bassetti C, Billiard M, , *et al.* Sodium oxybate is an effective and safe treatment for narcolepsy. *Sleep Med* 2010;11:105–6.
52. George CFP, Feldman N, Inhaber N, *et al.* A safety trial of sodium oxybate in patients with obstructive sleep apnea: acute effects on sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2009;11:38–42.
53. Prinzmetal M, Bloomberg W. The use of benzedrine for the treatment of narcolepsy. *JAMA* 1935;105:2051–4.
54. Shindler J, Schachter M, Brincat S, Parkes JD. Amphetamine, mazindol, and fencamfamin in narcolepsy. *BMJ* 1985;290:1167–70.
55. Mitler MM, Hajdukovic R, Erman M. Treatment of narcolepsy with methamphetamine. *Sleep* 1993;16:306–17.
56. 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.
57. Mitler MM, Aldrich MS, Koob GF, Zarcone V. Narcolepsy and its treatment with stimulants (ASDA standards of practice). *Sleep* 1994;17:352–71.
58. Auger RR, Goodman SH, Silber MH, Krahn LE, Pankratz VS, Slocumb NL. Risks of high-dose stimulants in the treatment of disorders of excessive somnolence: a case-control study. *Sleep* 2005;28:667–72.
59. Guilleminault C. Amphetamines and narcolepsy: use of the Stanford database. *Sleep* 1993;16:199–201.
60. Parkes JD, Dahlitz M. Amphetamine prescription. *Sleep* 1993;16:201–3.
61. Mitler MM, Shafor R, Hajdukovic R, Timms RM, Browman CP. Treatment of narcolepsy: objective studies on methylphenidate, pemoline, and protriptyline. *Sleep* 1986;9:260–4.
62. Yoss RE, Daly D. Treatment of narcolepsy with Ritalin. *Neurology* 1959;9:171–3.
63. Honda Y, Hishikawa Y, Takahashi Y. Long-term treatment of narcolepsy with methylphenidate (Ritalin®). *Curr Ther Res* 1979;25:288–98.
64. Mitler MM, Hajdukovic R, Erman M, Koziol JA. Narcolepsy. *J Clin Neurophysiol* 1990;7:93–118.
65. Guilleminault C, Carskadon MA, Dement WC. On the treatment of rapid eye movement narcolepsy. *Arch Neurol* 1974;30:90–3.
66. Narita M, Asato M, Shindo K, Kuzumaki N, Suzuki T. Differences in neuronal toxicity and molecular mechanisms in methamphetamine and methylphenidate. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2009;29:115–20.
67. Parkes JD, Schachter M. Mazindol in the treatment of narcolepsy. *Acta Neurol Scand* 1979;60:250–4.
68. Vespignani H, Barroche G, Escaillas JP, Weber M. Importance of mazindol in the treatment of narcolepsy. *Sleep* 1984;7:274–5.
69. Alvarez B, Dahlitz M, Grimshaw J, Parkes JD. Mazindol in long-term treatment of narcolepsy. *Lancet* 1991;337:1293–4.
70. Iijima S, Sugita Y, Teshima Y, Hishikawa Y. Therapeutic effects of mazindol on narcolepsy. *Sleep* 1986;9:265–8.
71. Hublin C, Partinen M, Heinonen E, Puuka P, Salmi T. Selegiline in the treatment of narcolepsy. *Neurology* 1994;44:2095–101.
72. Mayer G, Meier-Ewert K. Selegiline hydrochloride treatment in narcolepsy. A double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 1995;18:306–19.
73. Reinish LW, MacFarlane JG, Sandor P, Shapiro CM. REM changes in narcolepsy with selegiline. *Sleep* 1995;18:362–7.
74. Honda Y, Hishikawa Y. A long-term treatment of narcolepsy and excessive daytime sleepiness with pemoline (Bentanamin®). *Curr Ther Res* 1980;27:429–41.
75. Rogers AE, Aldrich MS. The effect of regularly scheduled naps on sleep attacks and excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. *Nurs Res* 1993;42:111–7.
76. Rogers AE, Aldrich MS, Lin X. Comparison of three different sleep schedules for reducing daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2001;24:385–91.
77. Mullington J, Broughton R. Scheduled naps in the management of daytime sleepiness in narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 1993;16:444–56.
78. U.S. Xyrem® Multicenter Study Group. Sodium oxybate demonstrates long-term efficacy for the treatment of cataplexy in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2004;5:119–23.
79. The Xyrem International Study Group. A double-blind, placebo-controlled study demonstrates sodium oxybate is effective for the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2005;1:391–7.
80. Akimoto H, Honda Y, Takahashi Y. Pharmacotherapy in narcolepsy. *Dis Nerv Syst* 1960;21:1–3.
81. Hishikawa Y, Ida H, Nakai K, Kaneko Z. Treatment of narcolepsy with imipramine (tofranil) and desmethylinipramine (pertofran). *J Neurol Sci* 1965;3:453–61.
82. Passouant P, Baldy-Moulinier M. Données actuelles sur le traitement de la narcolepsie. Action des imipraminiques. *Concours Med* 1970;92:1967–70.
83. Schmidt HS, Clark RW, Hyman PR. Protriptyline: an effective agent in the treatment of the narcolepsy-cataplexy syndrome and hypersomnia. *Am J Psychiatry* 1977;134:183–5.
84. Schachter M, Parkes JD. Fluvoxamine and clomipramine in the treatment of cataplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:171–4.
85. Shapiro CM. Treatment of cataplexy with clomipramine. *Arch Neurol* 1975;32:653–6.
86. 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.
87. 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.
 88. Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol* 1997;52:27–78.
 89. Schrader H, Kaye K, Bendixen Markset AC, Treidene HE. The treatment of accessory symptoms in narcolepsy: a double-blind cross-over study of a selective serotonin reuptake inhibitor (femoxetine) versus placebo. *Acta Neurol Scand* 1986;74:297–303.
 90. Langdon N, Bandak S, Shindler J, Parkes JD. Fluoxetine in the treatment of cataplexy. *Sleep* 1986;9:371–2.
 91. Frey J, Darbonne C. Fluoxetine suppresses human cataplexy: a pilot study. *Neurology* 1994;44:707–9.
 92. Thirumalai SS, Shubin RA. The use of citalopram in resistant cataplexy. *Sleep Med* 2000;1:313–16.
 93. Sonka K, Kemlink D, Pretl M. Cataplexy treated with escitalopram – clinical experience. *Neuroendocrinol Lett* 2006;27:174–6.
 94. Poryazova R, Siccoli M, Werth E, Bassetti C. Unusually prolonged rebound cataplexy after withdrawal of fluoxetine. *Neurology* 2005;65:967–8.
 95. Guilleminault C, Mancuso J, Salva MA, et al. Viloxazine hydrochloride in narcolepsy: a preliminary report. *Sleep* 1986;9: 275–9.
 96. Larrosa O, de la Liave Y, Barrio S, Granizo JJ, Garcia-Borreguero D. Stimulant and anticataplectic effects of reboxetine in patients with narcolepsy. *Sleep* 2001;24:282–5.
 97. Niederhofer H. Atomoxetine also effective in patients suffering from narcolepsy. *Sleep* 2005;28:1189.
 98. Smith M, Parkes JD, Dahlitz M. Venlafaxine in the treatment of the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res* 1996;5(Suppl. 1):217.
 99. Izzi F, Placidi F, Marciani MG. Effective treatment of narcolepsy-cataplexy with duloxetine. A report of 3 cases. *Sleep Med* 2009;10:153–4.
 100. Thorpy MJ, Snyder M, Aloe FS, Ledereich PS, Starz KE. Short-term triazolam use improves nocturnal sleep of narcoleptics. *Sleep* 1992;15:212–16.
 101. Black J, Pardi D, Hornfeldt CS, Inhaber N. The nightly administration of sodium oxybate results in significant reduction in the nocturnal sleep disruption of patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2009;10:829–35.
 102. Schuld A, Kraus T, Haack M, Hinze-Selch D, Pollmächer T. Obstructive sleep apnea syndrome induced by clonazepam in a narcoleptic patient with REM-sleep-behavior disorder. *J Sleep Res* 1999;8:321–2.
 103. Yeh SB, Schenck CH. A case of marital discord and secondary depression with attempted suicide resulting from REM sleep behavior disorder in a 35-year-old woman. *Sleep Med* 2004;5:151–4.
 104. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. Melatonin for treatment of REM sleep behaviour disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med* 2003;4:281–4.
 105. Baker TL, Guilleminault C, Nino-Murcia G, Dement WC. Comparative polysomnographic study of narcolepsy and idiopathic central nervous system hypersomnia. *Sleep* 1986;9:232–42.
 106. Mayer G, Kesper K, Peter H, Ploch T, Leinweber T, Peter JH. Comorbidity in narcoleptic patients. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:1942–6.
 107. Sansa G, Iranzo A, Santamaria J. Obstructive sleep apnea in narcolepsy. *Sleep Med* 2010;11:93–5.
 108. Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, Gosselin A. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. *Sleep Med* 2000;1:163–7.
 109. Boivin DB, Montplaisir J, Poirier G. The effects of L-dopa on periodic leg movements and sleep organization in narcolepsy. *Clin Neuropharmacol* 1989;16:339–45.
 110. Bedard MA, Montplaisir J, Godbout R, Lapierre O. Nocturnal gamma-hydroxybutyrate. Effect on periodic leg movements and sleep organization of narcoleptic patients. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:29–36.
 111. Boivin DB, Lorrain D, Montplaisir J. Effects of bromocriptine on periodic limb movements in human narcolepsy. *Neurology* 1993;43:2134–6.
 112. Roth B, Nevssimalova S. Depression in narcolepsy and hypersomnia. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1975;116:291–300.
 113. Broughton RJ, Ghanem Q, Hishikawa Y, Sugita Y, Nevssimalova S, Roth B. Life effects of narcolepsy in 180 patients from North America, Asia and Europe compared to matched controls. *Can J Neurol Sci* 1981;8:299–304.
 114. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, et al. Narcolepsy-cataplexy. II. Psychosocial consequences and associated psychopathology. *Arch Neurol* 1982;39:169–71.
 115. Vourdas A, Shneerson JM, Gregory CA, et al. Narcolepsy and psychopathology; is there an association? *Sleep Med* 2002;3:353–60.
 116. Lin JS, Dauvilliers Y, Arnulf I, et al. An inverse agonist of the histamine H(3) receptor improves wakefulness in narcolepsy. Studies in orexin $-/-$ mice and patients. *Neurobiol Dis* 2008;30:74–83.
 117. Dauvilliers Y. Follow-up of four narcolepsy patients treated with intravenous immunoglobulins. *Ann Neurol* 2006;60:153.
 118. Fronczek R, Verschuuren J, Lammers GJ. Response to intravenous immunoglobulins and placebo in a patient with narcolepsy with cataplexy. *J Neurol* 2007;254: 1607–8.

Supplement tilpasset norske forhold

Utredning og diagnostikk av narkolepsi

Etter den første kontakten med fastlege, skjer videre utredning, diagnostikk og behandling hos spesialist i henholdsvis klinisk nevrofysiologi og nevrologi. Siden udiagnostisert og ubehandlet narkolepsi har vist seg å ha negative virkninger på både sosial tilpasning, utdanning og yrkesliv,¹ er det av stor betydning at diagnosen stilles så tidlig som mulig. Ved utredning av mulig narkolepsi legger man vekt på å klarlegge om pasienten fyller de vedtatte kriteriene for diagnosen (se side 5-6).

Differensialdiagnoser

Narkolepsi er en relativt sjelden sykdom, og andre vanligere tilstander må utelukkes før man kan stille diagnosen. Obstruktivt søvnapné syndrom er en vanlig årsak til søvnighet på dagtid og bør vurderes som årsak ved uttalt tretthet og søvnighet. Andre årsaker til økt søvnighet kan være f.eks. forsinket søvnfasesyndrom, søvnmangel, metabolske sykdommer, psykiatriske tilstander, medikamentbruk o.a. Katapleksianfall kan misoppfattes 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.

Sykehistorien

Man legger vekt på å belyse forhold som er av diagnostisk betydning. Det gjelder særlig opplysninger om søvnighet og søvnanfall på dagtid, og beskrivelse av eventuelle katapleksianfall. Andre forhold som kan forklare symptomene må vurderes og utelukkes. I tillegg ønskes opplysninger om andre kliniske trekk, som beskrevet. 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.

Søvn dagbok

Til dokumentasjon av søvnighet på dagtid anbefales det å benytte en søvn dagbok.^{1,2} Den bør helst føres over en 2 ukers periode. Søvn dagboken vil kunne vise når på dagen pasienten har sine søvnperioder og varigheten av dem, varigheten av nattesøvn og om nattesøvn er avbrutt eller urolig. Man vil også få et inntrykk av døgnrytmen og om det foreligger en uheldig søvnhygiene. (Vedlegg: eksempel på søvn dagboksskjema)

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.³ En Epworth-skåre på mer enn 10 poeng tyder på økt søvnighet på dagtid. (Vedlegg: Epworth søvnighetsskjema)

Aktigrafi registrert over minst 24 timer er et alternativ til søvndagbok og kan dokumentere gjentatte søvnepisoder. Aktigrafi kan likevel ikke benyttes diagnostisk, men må følges opp med polygrafiske søvnregistreringer siden metoden ikke skiller mellom narkolepsi og hypersomni av andre årsaker, for eksempel obstruktivt søvnapné syndrom. Undersøkelsen utføres ikke rutinemessig ved søvnlaboratorier i Norge.

Polygrafiske søvnregistreringer (PSG, MSLT)

Resultatet av polysomnografi (PSG) med påfølgende multipl søvnlatenstest (MSLT) neste dag inngår i de diagnostiske kriteriene for narkolepsi. Begge undersøkelsene utføres ved et søvnlaboratorium tilknyttet et klinisk nevrofysiologisk laboratorium ved landets universitetssykehus 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 kan 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. Ved narkolepsiutredning, hvor undersøkelsen skal følges opp med MSLT neste morgen, eller hvis pasienten bor langt unna, bør undersøkelsen gjøres på sykehuset.

Nattlig PSG er nødvendig for å eliminere andre årsaker til søvnighet på dagtid som søvnapné, periodevis 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.⁴

Multipl søvnlatens-test (MSLT) er som oftest nødvendig for å avgjøre om pasienten fyller kriteriene for narkolepsidiagnosen. Registreringen må gjøres i søvnlaboratoriet dagen etter en helnatts PSG. Undersøkelsen består av fire eller fem innsovningstester på 20 minutter hver med to timers mellomrom. Den første testen begynner to timer etter avsluttet nattesøvn. Pasienten 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. Pasienten trenger hjelp til å passe tidene og skal ikke sove eller drikke kaffe eller te 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 minutter 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 under 8 minutter tyder på hypersomni.

Mindre enn 8 minutter gjennomsnittlig søvnlatens sammen med to eller flere SOREMs er et av kriteriene for narkolepsi. 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.^{5,6}

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, kan hypokretinmåling bidra til en avklaring.

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 hos ca. 90% av pasienter som er HLA-DQB1*0602-positive og som har narkolepsi med katapleksi.^{7,8} Et lavt eller ikke målbart hcrt-1-nivå hos en person med søvnighet og mistanke om narkolepsi i tidlig fase bekrefter narkolepsidiagnosen og viser høy sannsynlighet for at vedkommende 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 HF. 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.^{9,10}

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, uten andre kjente tilfeller i familien og negativ test på HLA-DQB1*0602, kan derfor gi mistanke om en sekundær form for narkolepsi.

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

Referanser:

1. Ervik S, Abdelnoor M, Heier MS, Ramberg M, Strand G. Health-related quality of life in narcolepsy. *Acta Neurol Scand* 2006;114: 198-204.
2. Nevsimalova S. Narcolepsy in childhood. *Sleep Medicine Reviews* 2009;13: 169-180.
3. Johns MW. A new method of measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14: 540-45.
4. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. An update for 2005. *Sleep* 2005; 28:499-521.
5. Littner MR, Kushida C, Wise M et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep* 2005;28:113-21
6. Aldrich MS, Chervin D, Malow BA. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1997;20:620-9.
7. 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.
8. 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.

9. 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.
10. 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.

Livsstiltilpasninger og veiledning

Ikke-medikamentelle tiltak er viktige for 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 ektefelle eller andre pårørende, studieveiledere og arbeidsgivere kan være av stor betydning.

Søvn og døgnrytme

De fleste eksperter er enige om at det er gunstig at personer med narkolepsi har et regelmessig liv med samme leggetid hver kveld og stå opp på samme tid hver morgen. Tilstrekkelig nattesøvn gir økt våkenhet om dagen, også for pasienter med narkolepsi. Ofte vil også en eller flere sovepauser i løpet av dagen gi bedre våkenhet og prestasjonsevne. Sovepausene bør ikke vare lenger enn 15-20 minutter.

Det finnes bare noen få systematiske studier som tar for seg virkningen av slike tiltak på symptomene ved narkolepsi. Studier med evidensklasse II og III av pasienter med narkolepsi undersøkte virkningen på søvnanfall og uttalt søvnighet om dagen ved forskjellige timeplaner for søvn og våkenhet. Bare to studier undersøkte effekten av et livsstilsmodifiserende regime over en klinisk meningsfull tidsperiode (2-4 uker).^{1,2} I den sistnevnte av disse studiene ble 29 narkolepsipasienter randomisert til tre grupper som fikk

- 1) to 15-minutters hvileperioder per dag,
- 2) fast leggetid om kvelden, og
- 3) en kombinasjon av regelmessig leggetid og to 15-minutters hvileperioder.

Den beste responsen ble funnet i gruppe 3. Alle de andre studiene omfattet bare manipulering av søvn og hviletider i løpet av 1-2 dager. En av disse sammenlignet to forskjellige hvileskjemaer: enten en enkelt lang hvileperiode plassert 12 timer etter midten av nattens søvnperiode eller 5 korte hvileperioder jevnt fordelt utover dagen, med den midterste plassert 12 timer etter midten av nattens søvnperiode.³ Begge regimene ga bedring av reaksjonstiden, men man fant ingen forskjell mellom dem.

Kosthold

Enkelte personer med narkolepsi har en økt tendens til overvekt. Undersøkelser tyder på at overvekten ikke skyldes økt matinntak, men kan være knyttet til selve sykdommen. Kostholdsveiledning som hjelp til å holde vekten nede og likevel få i seg sunn sammensatt kost kan derfor være nyttig for noen.⁴⁻⁶

Fritidsaktiviteter

Pasienter med narkolepsi bør oppfordres til å delta i planlagte aktiviteter etter arbeidstid og drive med idrett, både for å unngå sosial isolasjon og fordi treningsprogrammer med fysisk aktivitet har vist seg å ha våkenhetsfremmende virkning. Utendørs aktivitet i godt dagslys bidrar også til økt våkenhet. Pasienter med dårlig regulert narkolepsi bør likevel være tilbakeholdne når det gjelder risikable idretter som for eksempel klatring og svømming.

Yrkesveiledning

Det er viktig med god yrkesveiledning. 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. Yrker som medfører risiko ved søvn-anfall eller katapleksi, bør unngås.

NAV Arbeidsrådgivning bistår personer som har behov for veiledning 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.

Studier og utdanning

En person med narkolepsi har ikke spesielle lærevansker når vedkommende ikke er søvnig. Derfor er en optimal medisinerings svært viktig også for utbyttet av undervisningen. Likevel kan det tross medikamentell behandling være kortere eller lengre perioder av søvnighet, søvnanfall eller anfall med mikrosøvn hvor han eller hun ikke klarer å ha full oppmerksomhet på undervisningen. Lange dager sittende på lesesal eller som tilhører på forelesninger vil ofte føre til store våkenhets- og konsentrasjonsproblemer. Søvnighet og redusert konsentrasjonsspenn kan lett bli mistolket som manglende interesse eller kunnskap. For å fremme bedre forståelse og tilrettelegging etter studentens behov, anbefales det å etablere kontakt med lærerne.

Om mulig bør det legges til rette for å legge inn en eller flere korte sovepauser. Det anbefales også å legge inn opphold i lesingen i form av utendørs fysisk aktivitet, for eksempel å løpe en runde rundt kvartalet.

Tekniske hjelpemidler, for eksempel lydopptak av undervisningen og bruk av digital penn (Livescribe) bør vurderes. Ved eksamener og andre større prøver kan det være nødvendig med ekstra tid slik at det kan legges inn en nødvendig sovepause og anledning til å gå ut og bevege seg.

Sosial trivsel

Depresjon er ikke uvanlig hos personer med narkolepsi. Årsakene kan være sammensatte, dels knyttet til selve sykdommen, dels kombinert med nederlagsfølelse og liten selvtillit. I perioder kan det derfor være behov for støttebehandling hos psykiater eller psykolog.

I tillegg til dette kan plagene med søvnanfall og katapleksi føre til sosial tilbaketrekning og isolasjon. Det bør oppmuntres til å opprettholde kontakt med venner, delta i foreninger og dyrke hobbyer og interesser. Det kan ha betydning at venner er godt orientert om sykdommen slik at de kan være gode støttespillere. Lege eller annet helsepersonell med kunnskap om narkolepsi bør kunne bidra med slik orientering ved behov.

Seksual- og familieveiledning

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

Førerkort

Personer med narkolepsi må sette seg inn i førerkortforskriftens spesielle restriksjoner når det gjelder narkolepsi slik at de kan forholde seg til disse (se kapittel om bilkjøring og søvn sykdom).

Pasientgrupper

Kontakt og samtaler mellom pasienter med narkolepsi er ofte svært nyttig både for pasienter og ektefeller/partnere for å kjenne igjen og forstå symptomene og finne måter å håndtere dem på.

Pasientforening i Norge: Foreningen for søvn sykdommer (Ffs)

Nettadresse <http://www.soevnforeningen.no>, e-post: post@soevnforeningen.no

Litteratur

1. Rogers AE, Aldrich MS. The effect of regularly scheduled naps on sleep attacks and excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. *Nurs Res* 1993;42:111-17.
2. Rogers AE, Aldrich MS, Lin X, Comparison of three different sleep schedules for reducing daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2001;24:385-91.
3. Mullington J, Broughton R. Scheduled naps in the management of daytime sleepiness in narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 1993;16:444-56.
4. 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.
5. 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.
6. 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. Publisert online 7. desember 2004.

Svangerskap og amming

Det finnes ingen vedtatte retningslinjer for behandling av narkolepsi under graviditet og ammeperioder. Undersøkelser tyder på varierende praksis.

De fleste anbefaler at man som generell regel bør seponere medikasjonen, men at man ved særlig invalidiserende narkolepsi med uttalt katapleksi kan vurdere å opprettholde medikasjonen, helst med redusert dosering, avhengig av typen medikament, stadium i svangerskapet og pasientens livssituasjon. Det er sprikende oppfatninger av behandling i ammeperioden. Selv om verdien av amming kan være større enn mulig risiko ved medikamentell behandling, er vanlig praksis i dag å fraråde amming dersom pasienten ønsker å gjenoppta sin vanlige medikasjon siden dokumentasjonen om mulig risiko er utilstrekkelig.^{1,2} Flere studier konkluderer med at det vanligvis ikke er grunn til å fraråde kvinner med narkolepsi å få barn.^{1,2}

En spørreundersøkelse ved 35 søvn sentre som til sammen hadde behandlet 175 gravide pasienter med narkolepsi, viste at det overveiende flertall av behandlere seponerte all medikasjon under hele eller deler av svangerskapet, mens noen reduserte dosen. Bare 12% beholdt medikasjonen uendret.¹

En retrospektiv studie av 249 graviditeter hos kvinner med narkolepsi viste at pasienter med narkolepsi med katapleksi har lett økt tendens til svangerskapsdiabetes og mer vektøkning under svangerskapet.² Keisersnitt foretas hyppigere, men det var ikke økt forekomst av alvorlige komplikasjoner. Katapleksi i forbindelse med fødselen er sjelden, men kan nødvendiggjøre keisersnitt. I den aktuelle studien

ble katapleksi rapportert i 3 av 249 fødsler. Det er ikke beskrevet spesielle problemer verken med epiduralanestesi eller narkose.

Overgang gjennom placenta/overgang til brystmelk

Nedbrytningen av legemidler er nedsatt hos fosteret og den nyfødte, særlig hos premature. Lever- og nyrefunksjonen bedres i løpet av de første månedene etter fødselen, og ved 6 måneders alder er evnen til å omsette legemidler omtrent som hos voksne. Risikoen for negative virkninger hos barnet er derfor større jo yngre barnet er.

Både natriumkysbat, metylfenidat, modafinil, venlafaksin og klomipramin har molekylvekt under 1000 mg/ml og går derfor over placenta til fosterets sirkulasjon. Mengden legemiddel barnet får i seg ved amming, er vanligvis minimal, men FDA fraråder amming siden dokumentasjonen om mulig risiko er utilstrekkelig.¹

Medikamenter

FDA har plassert alle medikamenter som er vanlige i behandling av narkolepsi i **risikogruppe C**, det vil si at tilstrekkelige velkontrollerte studier på mennesker mangler, og dyrestudier viser enten risiko for fosteret eller er mangelfulle.

Amfetaminpreparater

Svangerskap: En rekke studier på dyr og mennesker påviser ingen økt risiko for misdannelser ved doser som benyttes i vanlig behandling.³ Enkelte rapporter antyder risiko for lav fødselsvekt og tidlig fødsel, men dette er usikkert siden flere av tilfellene var knyttet til blandingsmisbruk.⁴

Fødsel: Milde abstinenssymptomer i form av irritabilitet og økt gråt kan forekomme hos nyfødte, men oppfølgingsstudier har ikke vist skade av barna på sikt.

Amming: Det er vist overgang til morsmelken i varierende grad, og bruk av amfetaminpreparater er kontraindisert ved amming.⁵⁻⁷

Metylfenidat

Svangerskap: Nyere studier tyder på at risikoen ved behandling med metylfenidat under graviditet er liten, men en minimal risiko for lav fødselsvekt er antydnet.⁵⁻⁸

Fødsel: Milde abstinenssymptomer i form av irritabilitet og økt gråt kan forekomme hos nyfødte.

Amming: Metylfenidat går over i morsmelken i lav konsentrasjon, men det er ikke rapportert problemer.⁷

Modafinil

Dyreforsøk har ikke gitt sikre holdepunkter for fosterskade, men undersøkelser om bruk under graviditet og amming mangler. På grunn av utilstrekkelige data, anbefales ikke modafinil ved svangerskap eller amming.⁹

Natriumkysbat

Utilstrekkelige data om bruk under graviditet og amming. Frarådes.

Trisykliske antidepressiva

Svangerskap: Det finnes flere systematiske studier av over tusen kvinner som har benyttet disse midlene mot depresjon i de første tre svangerskapsmånedene, uten at man har kunnet påvise overhyppighet av misdannelser. Trisykliske antidepressiva anses derfor som sikre å bruke de første tre måneder av svangerskapet. Undersøkelsene har vist normal fødselsvekt hos barna.

Fødsel: Lette abstinensfenomener som irritabilitet, økt gråt og eventuelle søvnproblemer kan forekomme. Disse går som regel over etter 1-2 uker.¹⁰⁻¹⁴

Amming: Går over i morsmelken. Sikre problemer hos barnet er ikke rapportert.

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI)

Svangerskap: Det er mest dokumentasjon for fluoksetin, med systematiske undersøkelser av langt mer enn tusen gravide, uten at man har sett overhyppighet av alvorlige misdannelser. For paroksetin og de andre SSRI-preparatene er antallet undersøkte kvinner mindre, men heller ikke her har man kunnet påvise overhyppighet av misdannelser. Fødselsvekten er normal.

Fødsel: Abstinenssymptomer hos barnet kan forekomme. De sees noe hyppigere og kan være mer uttalt enn ved trisykliske antidepressiva. En undersøkelse viste sitringer/skvettenhet hos 4-5% av de nyfødte når mødrene hadde brukt paroksetin de siste tre månedene av svangerskapet. I uttalt, men sjeldne tilfeller kan det være slapp muskulatur, dårlig sugerevne, pusteproblemer og kramper. Hvis denne typen medikamenter har vært brukt i tiden rett før fødselen, bør sykehuspersonalet være oppmerksomme på mulige abstinenssymptomer hos barnet.

Amming: De høyeste konsentrasjonene i morsmelken er målt for fluoksetin og citalopram, og det er rapportert en litt dårligere vektutvikling hos barna når mødrene bruker fluoksetin og ammer.¹⁰⁻¹⁴

1. Thorpy M, Zhao CG, Dauvilliers Y. Management of narcolepsy during pregnancy. *Sleep Med.* 2013; 14:367-76.
2. Maurovich-Horvath E, Kemlink D, Högl B, et al. Narcolepsy and pregnancy: a retrospective European evaluation of 249 pregnancies. *J.Sleep Res.* 2013; doi: 10.1111/jsr.12047. (Epub ahead of print)
3. Plessinger MA. Prenatal exposure to amphetamines. Risks and adverse outcomes in pregnancy. *Obstetr Gynecol Clin North Am* 1998;25:119-38.
4. NTP_CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of amphetamines. NTP CERHR MON, 2005;16:vii-III1
5. Hackett LP, Ilett KF, Kristensen JH, et al. Infant dose and safety of breastfeeding for dexamphetamine and methylphenidate in mothers with attention deficit hyperactivity disorder. *Ther Drug Monit* 2005;27:220-1 (abstract 40).
6. Golub M, Costa I, Crofton K et al. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of methylphenidate. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2005; 74:300-81.
7. Dideriksen D, Pottegård A, Hallas J, et al. First trimester *in utero* exposure to methylphenidate. *Basic and Clinical Pharmacology & Toxicology* 2013;112:73-76.
8. Bolea-Amanac BM, Green A, Verma G, et al. methylphenidate use in pregnancy and lactation, a systematic review of evidence. *Br J Clin Pharmacol* 2013; doi: 10.1111/bcp.12138 (Epub ahead of print)
9. Cephalon Prescribing Information. <http://www.nuvigil.com/media/Full-prescribing-Information.pdf>.
10. Berle JØ, Spigset O. Bruk av antidepressiva ved graviditet og amming. Hefte, utgave III aug. 2002, i serien «Depresjonshåndboken», Lundbeck AS.
11. Ericson A, Källen B, Wiholm B-E. Delivery outcome after use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:103-8.
12. Dodd S, Buist A, Norman TR. Antidepressants and breast-feeding. *Paediatr Drugs* 2000; 2:183-92.
13. Hoover-Stevens S, Kovacevic-Ristanovic R. Management of Narcolepsy in Pregnancy. *Clinical neuropharmacology*, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, vol.23, no 4: 175-81.
14. Heier MS og Wolland AM: Narkolepsi, Graviditet og Amming. Foreningen for Søvn sykdommer, 2004 (hefte)

Refusjonsregler for medikamenter mot narkolepsi

De norske refusjonsreglene er i dag ikke i overensstemmelse med anbefalinger og praksis ved søvnssentre i Europa og USA, men er som angitt under:

Amfetamin

Forhåndsgodkjent refusjon uten spesifiserte vilkår (§2) for racemisk amfetamin (NAF). (Kan bare forskrives av nevrolog eller barnelege med særskilt tillatelse) For deksamfetaminpreparater må det søkes om individuell refusjon (§3a).

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. (Kan gis individuell refusjon etter særskilt søknad dersom amfetamin ikke tåles)

Venlafaksin (Efexor®)

Ingen forhåndsgodkjent refusjon

Natriumoksybat (Xyrem®)

Ingen forhåndsgodkjent refusjon

Atomoksetin (Strattera®)

Ingen forhåndsgodkjent refusjon

Fluoksetin (Fontex®)

Ingen forhåndsgodkjent refusjon

Bilkjøring og søvn sykdom

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 førlighet 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. Førerkort-innehaveren 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 dagtrettet og innsovningsrisiko, eventuelt dokumentert med MSLT (multippel søvnlatenstest) eller søvnskårings-skjema (for eksempel Epworth Sleepiness Scale). 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 og 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 medisinerbruk i tilslutning til bilkjøring.

Sentralstimulerende midler i medisinsk bruk

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.»

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 sovet 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 sovet. 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 sovet 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	Alkohol
	R	Røyk

Epworth sleepiness scale

Navn:

Fødselsdato:

Utfyllingsdato:

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, foredrag 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 trafikken	_____

Takk for at du ville fylle ut skjemaet.



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: 978-82-8081-302-2