

ÅRSRAPPORT 2021
for
Norsk medisinsk kvalitetsregister for narkolepsi
og beslektede søvnsykdommer
(Norsk narkolepsiregister (NNR))



Maleri: Mona Morgenstjerne Heier

Ragnhild Berling Grande, Rannveig Viste, Martin Aker, Stine Knudsen Heier

Innhold

Liste over tabeller og figurer	2
Forord	3
Fagråd for Norsk narkolepsiregister	5
Forkortelser	6
Metode for fangst av data	7
Diagnosevalidering i henhold til internasjonale kriterier	8
Resultater	10
Demografi	10
Oppsummert statistikk per august 2021	10
Alder ved sykdomsdebut, ved diagnose og ved inklusjon i oppfølgingsprosjektet	11
Tidsperiode fra H1N1-vaksinasjon med Pandemrix™ til sykdomsdebut	13
Fordeling på regionalt helseforetak (RHF)	14
Forekomst av kliniske narkolepsisymptomer	15
Ekstrem søvnighet på dagtid	15
Katapleksi, søvnrelaterte hallusinasjoner og søvnparalyse	16
Resultat fra polysomnografi (PSG) og multipel søvnlatenstest (MSLT)	16
Hypokretin i spinalvæsken	18
Diagnostisk forsinkelse	18
Medisinsk oppfølging	19
Medikamentell behandling	20
Arbeidsstatus, sysselsetting og mottak av økonomiske ytelser	21
Oppsummering	21
Videreutvikling av registeret	22
Forskningsprosjekter tilknyttet registeret	22
Formidling av resultater	23
Referanser	24

Liste over tabeller og figurer

Tabell 1: Diagnostiske kriterier for NT1 i henhold til ICSD-3

Tabell 2: Alle pasientene innfrir de internasjonale ICSD-3 kriteriene for narkolepsi type 1, det vil si kriterium A og enten B1 eller B2

Tabell 3: Oppsummert statistikk per august 2021

Tabell 4: Tid fra H1N1-vaksinasjon med Pandemrix™ til sykdomsdebut

Tabell 5: Skår på Epworth søvnighetsskala i umedisinert tilstand

Tabell 6: Gjennomsnittlig innsovningstid på MSLT og antall SOREM perioder for umedisinerte pasienter

Tabell 7: Diagnostisk forsinkelse, det vil si antall år fra symptomdebut til diagnosen NT1 ble gitt

Figur 1: Innsamlingsår for de 80 personene som er inkludert i denne rapporten.

Figur 2: Fordeling av årstall for sykdomsdebut i kohorten

Figur 3: Aldersfordeling ved sykdomsdebut vist i 10-års intervall

Figur 4: Aldersfordeling ved sykdomsdebut gruppert etter barn, ungdom og voksne

Figur 5: Aldersfordeling ved diagnose vist i 10-års intervall

Figur 6: Alder ved datainnsamling til register, vist i 10-års intervall

Figur 7: Tid fra H1N1-vaksinasjon med Pandemrix™ til sykdomsdebut for 62* pasienter

Figur 8: Antall pasienter per 100.000 innbygger, fordelt på helseregion.

Figur 9: Fordeling av skår fra Epworth søvnighetsskala for 79* pasienter

Figur 10: Forekomst av katapleksi, søvnrelaterte hypnagoge hallusinasjoner og søvnrelatert søvnparalyse minst én gang i livet

Figur 11: Antall SOREM-perioder fra MSLT og PSG sammenlagt for 79* umedisinerte pasienter

Figur 12: Hypokretin-1 i spinalvæsken for 76* pasienter

Figur 13: Diagnostisk forsinkelse vist i antall år for 72* pasienter

Figur 14: Oppfølgende faggruppe og instans

Figur 15: Medikamentell behandling ved tidspunkt for datainnsamling.

Figur 16: Arbeidsstatus, sysselsetting og mottak av økonomiske ytelser ved dato for inklusjon

Forord

Norsk narkolepsiregister er opprettet på oppfordring fra Helse- og omsorgsdepartementet som en del av satsingen på fagområdet etter svineinfluensa (H1N1)-pandemien og Pandemrix-vaksinasjonen i Norge. Registerets formål er å overvåke forekomsten av og beskrive utviklingsforløp og kvaliteten av diagnostisering, behandling og psykososiale hjelpetilbud for narkolepsi og relaterte CNS-hypersomnier i Norge.

Det er en stor glede for oss å nå kunne presentere denne første årsrapporten fra Norsk narkolepsiregister (NNR).

H1N1-pandemien og Pandemrix-vaksinasjonene i 2009/10 ble etterfulgt av en kraftig økning av antall narkolepsitilfeller i Norge og andre land. Parallelt med at registeret ble etablert ble det opprettet et nasjonalt oppfølgings- og forskningsprosjekt kalt «Fenotype og patogenese ved narkolepsi etter H1N1-vaksinasjon i Norge» ved Nasjonalt kompetansesenter for nevroutviklingsforstyrrelser og hypersomnier (NevSom). Dette prosjektet ble også opprettet på oppfordring av departementet med det formål å individuelt følge opp og hjelpe disse mange nye «post-H1N1»-narkolepsipasientene og deres familier, samt prospektivt kartlegge sykdomskarakteristika, sykdomsårsaker og annet knyttet til disse sykdomstilfellene av narkolepsi som startet etter svineinfluensapandemien/vaksinasjonene. På grunn av denne situasjonen med flere store arbeidsoppgaver besluttet vi å prioritere datainnsamling til registeret fra de pasienter som har deltatt i oppfølgings- og forskningsprosjektet, det vil si post-H1N1 narkolepsipasienter. Vi har derfor samlet inn samtykker til registeret parallelt med at pasientene blitt fulgt opp i prosjektet, og pasientdata har blitt samlet inn og validert av prosjektets ansatte og deretter overført til registret. Denne fremgangsmåten for datainnsamling til registeret medfører at nesten alle pasienter som er inkludert i registeret per nå, har sykdomsdebut i 2009 eller senere.

Registerets database har siden den ble opprettet vært gjennomarbeidet og oppgradert til den nåværende registerdatabasen som vi tok i bruk i 2020. Denne første årsrapporten er derfor en oppsummering av flere års informasjon og data fra de norske post-H1N1 narkolepsipasientene som har samtykket til å delta i registeret i årene 2015 til 2020.

Registerets fagråd ble etablert for noen år siden, og man kan lese om medlemmene på neste side. Det er en stor styrke for videre drift å ha så dyktige medlemmer i fagrådet, fordi registeret i årene som kommer skal videreutvikles i samråd med fagrådet.

Vi vil takke alle narkolepsipasienter som har samtykket til å delta i registeret. Pasientenes deltagelse er helt avgjørende for å utvikle et godt og nyttig register. Vi vil også takke alle fagpersoner som hittil har bidratt til å opprette registret, blant dem Knut H. Bronder, Egil Midtlyng, Kaare M. Gautvik og Yusman Kamaleri. En særlig takk rettes til Mona Morgenstjerne Heier for hennes store arbeid med utvikling av de første settene med registervariabler og spørreskjemaer. Takk også til landets barneavdelinger og nevrologiske avdelinger samt fastleger for assistanse med å skaffe journaldata, og takk til Søvnnforeningen for støtte og for innspill til registeret.

Registret er i sin startfase og det er mye som skal læres og videreutvikles. Fordi registret i høy grad har synergier med, og bygger videre på erfaringene fra NevSoms pågående opplærings- og oppfølgingsprosjekt, ser vi positivt på å få et godt register opp å stå innenfor en overskuelig fremtid. Det er vårt håp at registret skal gi ny lærdom om hjernesykdommen narkolepsi og være et viktig verktøy for å kunne tilby gode helsetjenester til narkolepsipasientene i Norge nå og i fremtiden.

Vi håper at denne første årsrapporten blir nyttig å lese for både pasienter, pårørende, fagfolk og beslutningstakere i helse-Norge.

Oslo, 13. desember 2021

Stine Knudsen Heier
Leder for Norsk narkolepsiregister

Martin Aker
Seksjonsleder, NevSom

Fagråd for Norsk narkolepsiregister

Norsk narkolepsiregisters fagråd består av fagpersoner fra alle landets helseregioner, fra Nasjonalt kompetansesenter for nevroutviklingsforstyrrelser og hypersomnier (NevSom), fra Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno), og en brukerrepresentant fra Søvnsforeningen.

Det første fagrådsmøtet ble avholdt 17. januar 2017. Deretter gikk det noen år uten fagrådsmøter. I den perioden har NevSom innhentet registersamtykker, samlet inn og kvalitetssikret data, videreutviklet registerdatabasen, og ført inn dataene som presenteres i denne rapporten. Et nytt fagrådsmøte ble avholdt 22. oktober 2021.

De viktigste sakene på møtet høsten 2021 var å gjennomgå utkastet til årsrapporten, diskutere videreutvikling av registrets variabler for førstegangsregistrering og videre oppfølging, diskutere hva som er gode kvalitetsindikatorer for narkolepsipasientgruppen, og hvordan arbeide med pasientrapporterte data.

Fagrådet består av følgende personer:

Håvard Skeidsvoll (SOVno)

Marit Aschehoug (Søvnsforeningen)

Kaare M Gautvik (Oslo universitetssykehus, prof. emeritus)

Kristian B. Nilsen (Oslo universitetssykehus)

Nils Olav Aanonsen (Oslo universitetssykehus)

Martin Heier (Helse Sør-Øst RHF)*

Karin Abeler (Helse Nord RHF)

Guttorm Eldøen (Helse Midt RHF)

Michaela Gjerstad (Helse Vest RHF)

* Martin Heier er nytt medlem, erstatter Josef Soosai.

Geir Slapø (Norsk Nevrologisk Forening) og Mona Morgenstjerne Heier (Oslo universitetssykehus) har i 2021 ønsket å tre ut av fagrådet.

Forkortelser

EDS: ekstrem søvnighet på dagtid/ekstrem dagtidstrøtthet (engelsk: Excessive Daytime Sleepiness)

ESS: Epworth søvninghetskår

CNS-hypersomnier: CNS: engelsk: Central Nervous System = på norsk: sentralnervesystemet (dvs.hjernen m/ tilhørende strukturer)

MSLT: multipl søvnlatenstest (engelsk: Multiple Sleep Latency Test)

MSLT-sl: gjennomsnittlig søvnlatens fra multipl søvnlatenstest

NEVSOM: Nasjonalt kompetansesenter for nevrouviklingsforstyrrelser og hypersomnier

OUS: Oslo universitetssykehus HF (HF=helseforetak)

NT1: narkolepsi type 1

NT2: narkolepsi type 2

PSG: polysomnografi

REM-søvn: hurtig øyebevegelse-søvn (engelsk: Rapid Eye Movement sleep)

RHF: regionalt helseforetak

SOREM: REM-søvn innen 15 minutter etter innsovning (engelsk: Sleep Onset REM-sleep)

SYSVAK: nasjonalt vaksinasjonsregister

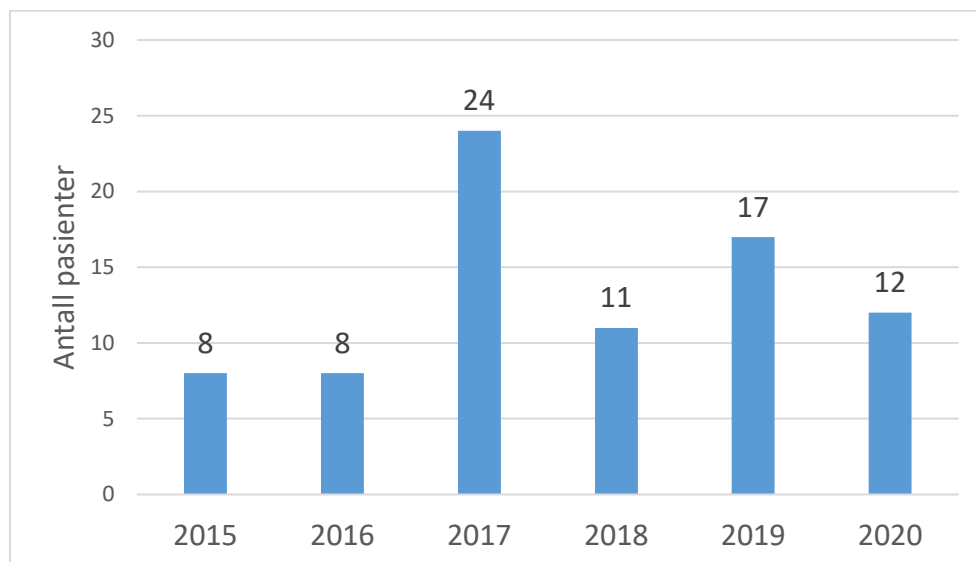
ICSD-3: International Classification of Sleep Disorders, 3 utgave [1]

Metode for fangst av data

Norsk narkolepsiregister er et medisinsk kvalitetsregister som er utviklet ved Nasjonalt kompetansesenter for nevrouviklingsforstyrrelser og hypersomnier (NevSom) ved Oslo universitetssykehus HF (OUS). Databasen som brukes er Medinsight. Alle data som per 2021 er lagt inn i registret er innsamlet mens pasientene deltok i NevSoms nasjonale opplærings- og oppfølgingsprosjekt «Fenotype og patogenese ved narkolepsi etter H1N1-vaksinasjon i Norge» som er initiert av Helse- og omsorgsdepartementet. NevSom har kvalitetssikret data og ført dataene inn i Norsk narkolepsiregister for de pasientene som har samtykket til dette.

Innsamling av legerapporterte data og pasientrapporterte data til registret startet i februar 2015. Registeret er som nevnt samtykkebasert og registersamtykkene ble utdelt underveis til projektdeltakerne fra og med mai 2017 og til dags dato. Registersamtykker til pasientene som ble inkludert i prosjektet fra februar 2015 til april 2017 ble sendt ut per post i løpet forsommeren 2021. På den måten har alle projektdeltakerne nå også fått tilbud om å delta i registret. I midten av 2021 var 80 av 148 inkludert i registret (se figur 1). I tillegg til disse 80 pasientene har ytterligere 31 projektpasienter samtykket til å delta i registeret.. Som følge av kapasitetsbegrensninger og pandemirelaterte utfordringer vil data fra disse 31 pasientene først bli inntastet og inkludert i neste årsrapport. Årsrapporten for 2021 er derfor basert på de første 80 register-inkluderte pasientene med diagnosen narkolepsi.

Figur 1: Innsamlingsår for data om de 80 narkolepsipasientene som er inkludert i denne rapporten.



Diagnosevalidering i henhold til internasjonale kriterier

Diagnosen narkolepsi inndeles i narkolepsi type 1 (NT1) og narkolepsi type 2 (NT2). Alle de 80 pasientene i registeret hadde i første omgang fått stilt sin diagnose enten av behandlende lege i spesialisthelsetjenesten (barn var diagnostisert av barnelege og voksne av nevrolog) og/eller pasienten hadde fått målt lav hypokretin-1-verdi i spinalvæsken i forkant av deltakelsen i oppfølgingsprosjektet ved NevSom.

Lav hypokretin-1-verdi i spinalvæsken er ensbetydende med diagnosen NT1 (se tabell 1). Analyser av hypokretin-1 i spinalvæsken utføres i Norge kun av Hormonlaboratoriet ved Oslo universitetssykehus. NevSoms oppfølgingsprosjekt har REK-dispensasjon fra taushetsplikten til å få opplysninger om hypokretin-1-navnelistene.

Diagnosen ble deretter ytterligere validert og verifisert av NevSoms overlege, nevrolog og sertifisert ekspert i søvnmedisin Stine Knudsen Heier etter gjeldende kriterier oppført i «International Classification of Sleep Disorders, 3 utgave» (ICSD-3, se tabell 1)[1].

Tabell 1: Diagnostiske kriterier for NT1 i henhold til ICSD-3

Kriterium A og enten B1 eller B2 må være innfridd for å sette diagnose NT1
A. Minst tre måneder med daglige perioder med uimotståelig søvntrang eller søvnanfall
B. Forekomst av et eller begge følgende kriterier: 1. Katapleksi og positive funn på MSLT, dvs. gjennomsnittlig innsøvningstid ≤ 8 minutter og to eller flere SOREM-perioder 2. Hypokretin-1-nivå i spinalvæsken lavere enn 1/3 av gjennomsnittsverdien målt i normalbefolkningen (i Norge er det < 150 pg/ml)

NT1 = narkolepsi type 1; ICSD-3 = International Classification of Sleep Disorders, 3. utgave; MSLT = multippel søvnlatenstest; SOREM = REM-søvn innen 15 minutter etter innsøvning

Alle de 80 pasientene oppfylte ICSD-3 –kriteriene for diagnosen NT1. For 76 av de 80 (95 %) ble diagnosen bekreftet med funn av hypokretinmangel, det vil si at hypokretin-1-nivået i spinalvæsken er lavere enn 150 pg/ml [2,3]. Tabell 2 (neste side) viser data for diagnosevalideringen i kohorten.

Tabell 2: Alle pasientene innfrir de internasjonale ICSD-3 kriteriene for narkolepsi type 1, det vil si kriterium A og enten B1 eller B2

Antall	A	B1			B2
	Ekstrem dagtidstrøtthet	Katapleksi	MSLT-sl \leq 8.0 [min]*	2 eller flere SOREM perioder*	Hypokretin-1 nivå i spinalvæsken [pg/ml]
59	ja	ja	Ja	ja	\leq 118
8	ja	ja	Ja	ja	\leq 85
2	ja	nei	Ja	ja	\leq 120
4	ja	ja	nei	ja	\leq 77
2	ja	ja	ja	nei	\leq 40
4	ja	ja	ja	ja	ikke utført
1	Ja**	ja	ikke utført	ikke utført	\leq 40

MSLT-sl = gjennomsnittlig søvnlatenstid fra multippel søvnlatenstest; SOREM = REM søvn innen 15 minutter etter innsovning; PSG = polysomnografi

*data fra validerings PSG/MSLT undersøkelser

**én var ikke umedisinert ved inklusjon, men beskrev uimotståelig søvntrang også når hun brukte natriumoksybat

Resultater

Demografi

Oppsummert statistikk per august 2021

Tabell 3: Oppsummert statistikk per august 2021

	2015-2020	%
Antall inkluderte pasienter med sikker narkolepsidiagnose	80	100
Antall med diagnosen narkolepsi type 1	80	100
Antall kvinner	49	61
Median alder ved inklusjon (år)	21	
Antall barn (≤ 18.0 år) ved inklusjon	28	35
Median alder ved sykdomsdebut (år)	14	
Antall barn (≤ 18.0 år) ved sykdomsdebut	53	66
Median alder ved diagnosetidspunkt (år)	18	
Antall som har fått målt hypokretin i spinalvæske	76	95
Antall som har positive funn på MSLT og PSG registreringene*	72	90
Antall som er H1N1-vaksinert med Pandemrix™ vaksinen**	66	83

MSLT = multipl søvnlatenstest; PSG = polysomnografi; SOREM = REM søvn innen 15 minutter etter innsovning

*positive funn på MSLT og PSG innebærer ≤ 8.0 minutters gjennomsnittlig innsovningstid på MSLT og to eller flere SOREM perioder til sammen fra MSLT og PSG;

**inkludert i dette antallet er også to stykker som ikke står oppført i det nasjonale vaksinasjonsregisteret (SYSVAK), men som hevder at de ble vaksinert enten på arbeidsplassen eller som elev i grunnskolen

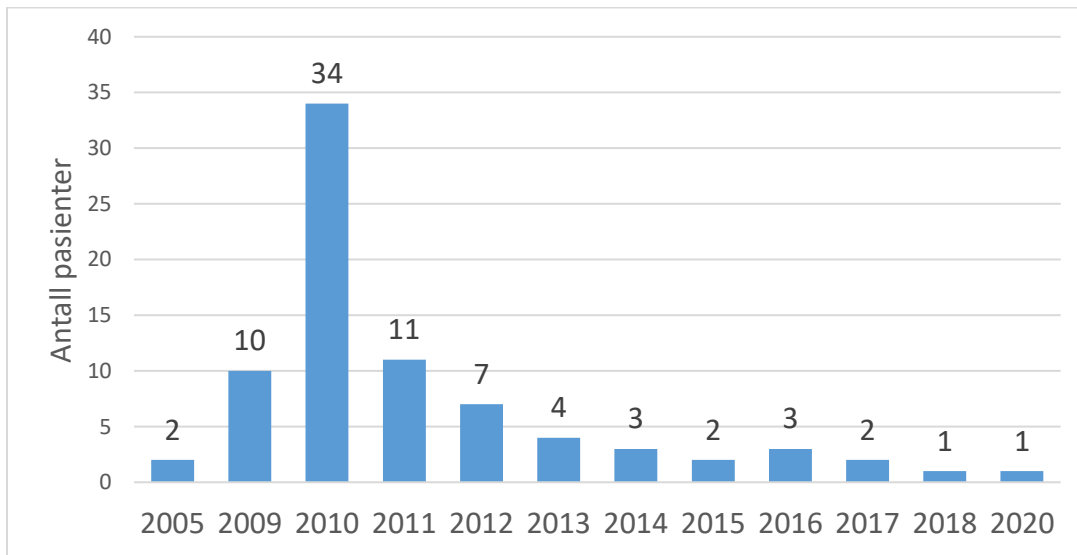
Alder ved sykdomsdebut, ved diagnose og ved inklusjon i oppfølgingsprosjektet

Flertallet av pasientene i gruppen fikk sine første symptomer på narkolepsi innen utgangen av 2010 (figur 2).

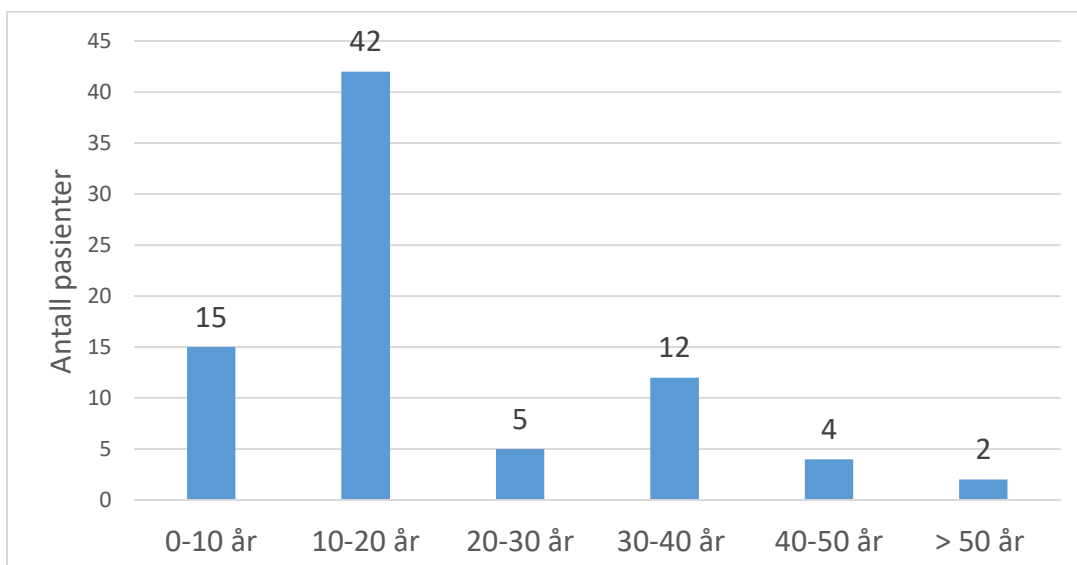
Median alder ved sykdomsdebut var 14 år; yngste pasient var 4,5 år ved sykdomsdebut og den eldste var 54 år. 53 personer (66 %) var 18 år eller yngre da de fikk symptomer på narkolepsi (se figur 3 og figur 4). Median alder ved diagnosetidspunkt var 18 år (se figur 5).

Ved tidspunkt for datainnsamling til registeret var median alder 21 år; yngste pasient inkludert var 8.3 år og den eldste var 62 år (se figur 6). 28 personer (35 %) var 18 år eller yngre ved dato for inklusjon.

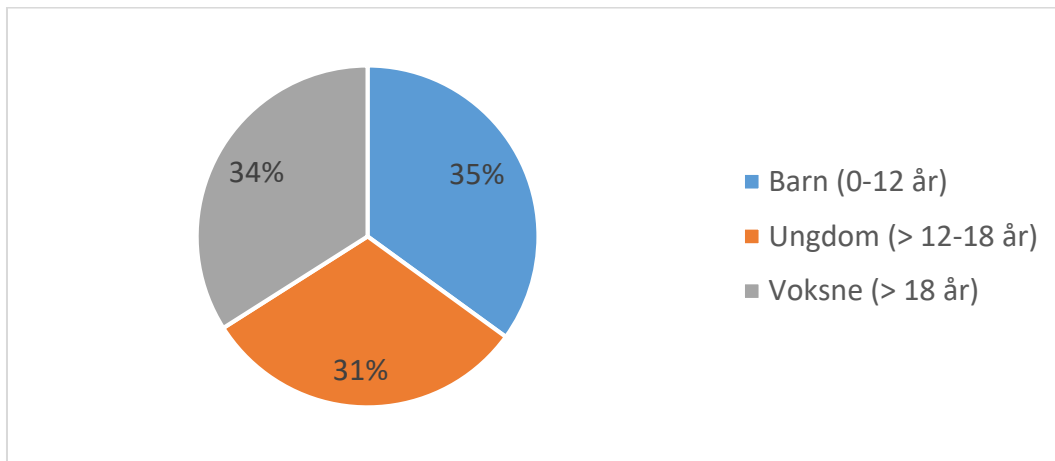
Figur 2: Fordeling av årstall for sykdomsdebut i kohorten



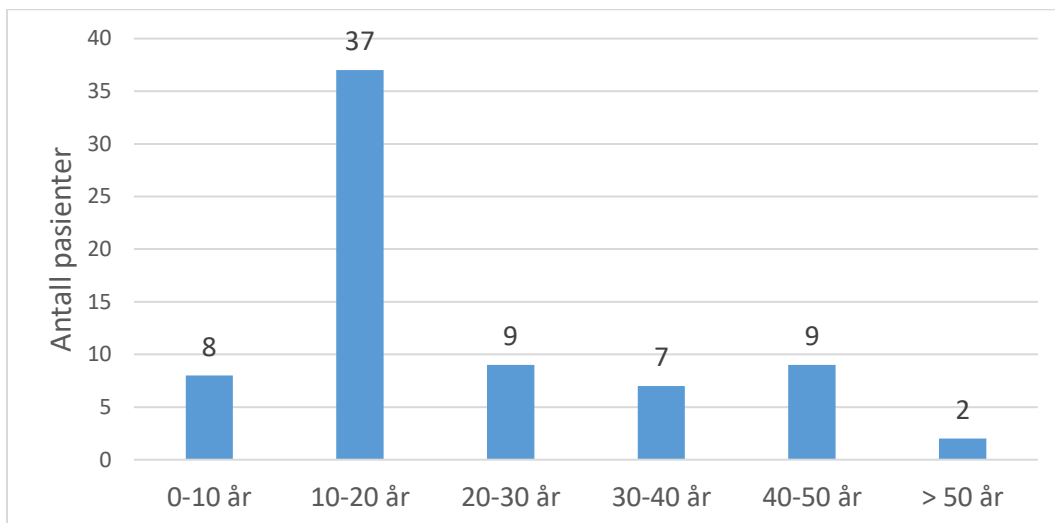
Figur 3: Aldersfordeling ved sykdomsdebut vist i 10-års intervall



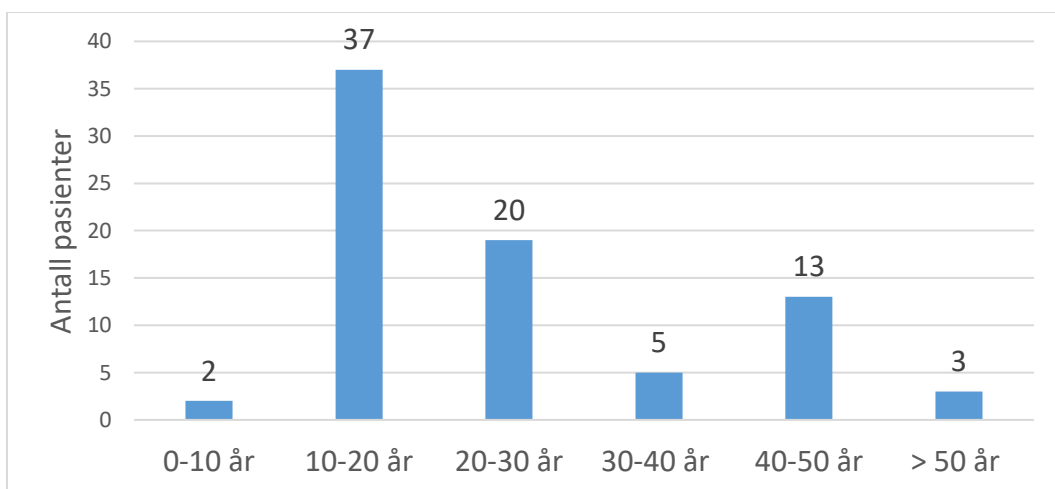
Figur 4: Aldersfordeling ved sykdomsdebut gruppert etter barn, ungdom og voksne



Figur 5: Aldersfordeling ved diagnose vist i 10-års intervall



Figur 6: Alder ved datainnsamling til register, vist i 10-års intervall



Tidsperiode fra H1N1-vaksinasjon med Pandemrix™ til sykdomsdebut

I Norge ble vaksinasjon mot influensa A(H1N1)-viruset (svineinfluensaviruset) utført i perioden fra oktober 2009 til mars 2010 (<https://legemiddelverket.no/nyheter/bivirkninger-av-vaksiner-hva-lerte-vi-av-pandemien-i-2009>). I det nasjonale vaksinerregisteret (SYSVAK) står 64 av 80 pasienter oppført med vaksinasjonsdato for H1N1-vaksinen Pandemrix™ (PAN02). Blant disse ble 29 vaksinert i november 2009 og 35 i desember 2009. To av de inkluderte pasientene hadde sykdomsdebut før H1N1-vaksinasjonen (sykdomsdebut henholdsvis 5,5 måneder og 5 år før vaksinasjon), og er ekskludert fra nedenstående beregninger av tid fra vaksinasjon til sykdomsdebut. To pasienter som ikke står oppført i SYSVAK, men som forteller at de ble vaksinert på arbeidsplassen eller på skolen, er heller ikke inkludert i beregningene fordi det mangler eksakt vaksinasjonsdato for disse.

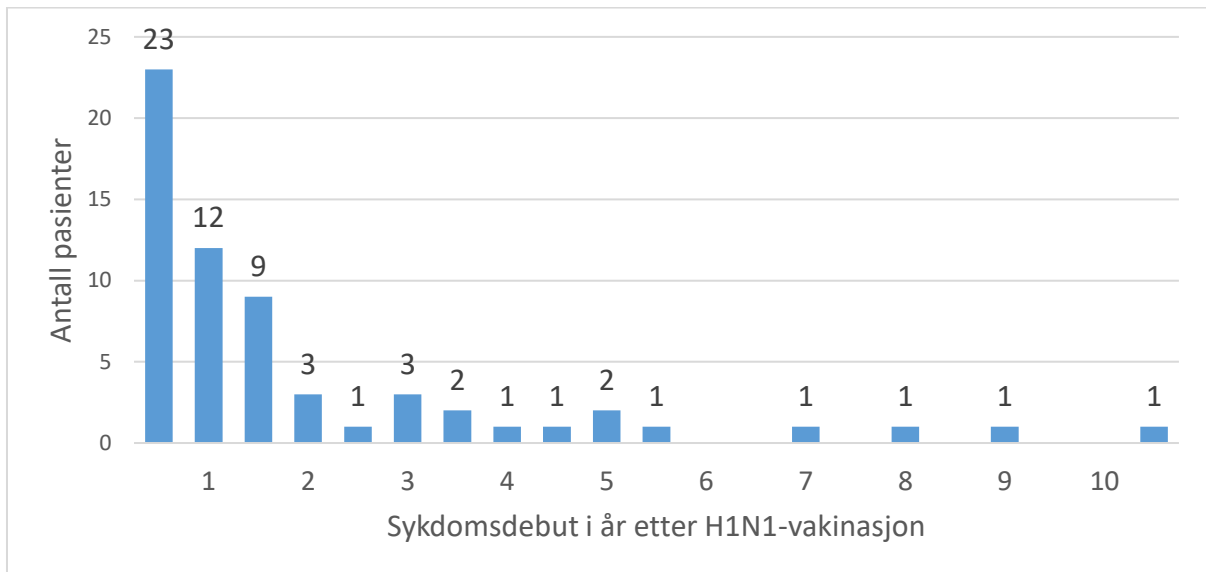
Tabell 4 og figur 7 viser tidsperioden fra vaksinasjon til sykdomsdebut for de 62 pasientene med vaksinasjonsdato etter sykdomsdebut. De fleste pasientene (44/62) hadde sykdomsdebut innenfor de første 1 ½ år etter vaksinasjon og 47 av 62 innenfor de første 2 årene. 15 av 62 hadde sykdomsdebut mer enn 2 år etter vaksinasjonstidspunktet.

Tabell 4: Tid fra H1N1-vaksinasjon med Pandemrix™ til sykdomsdebut

	Antall*	Gjennomsnitt	Minimum	Median	Maksimum
Måneder	62	20	0	9	126
År	62	1.6	0	0.75	10.5

*to pasienter som ikke oppført i SYSVAK og to med sykdomsdebut før vaksinasjon er ekskludert

Figur 7: Tid fra H1N1-vaksinasjon med Pandemrix™ til sykdomsdebut for 62* pasienter

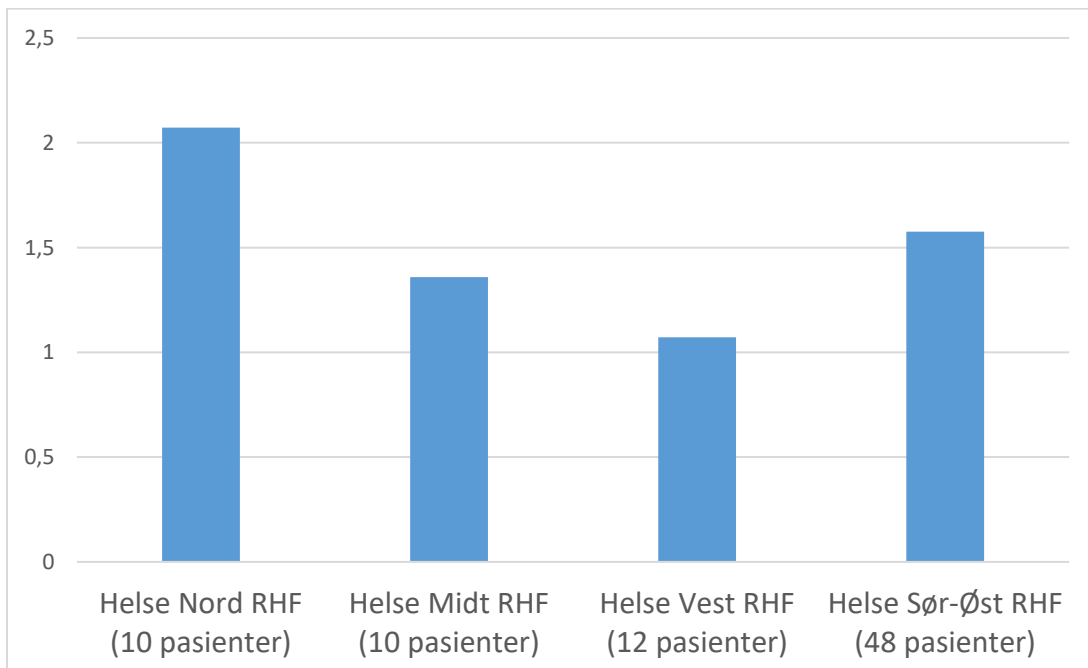


Hver kolonne representerer 6 måneder

*to pasienter som ikke er oppført i SYSVAK, og to med sykdomsdebut før H1N1-vaksinasjon er ekskludert

Fordeling på regionalt helseforetak (RHF)

Figur 8: Antall pasienter per 100.000 innbygger, fordelt på helseregion.



Innbyggertallene er hentet fra statistisk sentralbyrå, inngangen av 4. kvartal 2020. Den totale norske befolkningen var da: 5.384.576

Forekomst av kliniske narkolepsisymptomer

Ekstrem søvnighet på dagtid

Et sentralt symptom ved narkolepsi er den ekstreme søvnigheten på dagtid (engelsk: excessive daytime sleepiness). Pasientene kan oppleve å ha en uimotståelig trang til å sove eller legge seg ned for å ta en lur, eller at de rammes av søvnanfall. Graden av subjektiv dagtidstrøtthet i registret er målt ved det validerte spørreskjemaet: «Epworth søvnighetsskala» (ESS)[4]. ESS beskriver åtte dagligdagse situasjoner, og pasientene skal beskrive på en skala fra 0 til 3 hvor sannsynlig det er at han/hun sovner eller døser av i den gitte situasjonen. Maksskår er 24 poeng. Et skår fra 11 og høyere brukes som indikasjon på sikker økt dagtidstrøtthet. Gjennomsnittlig ESS-skår for kohorten i umedisinert tilstand, var 18 (se tabell 5), noe som er en veldig høy skår og på lik linje med det man ser i andre lands NT1-kohorter [5]. Figur 9 viser fordelingen av ESS-skårene i registerets pasientgruppe.

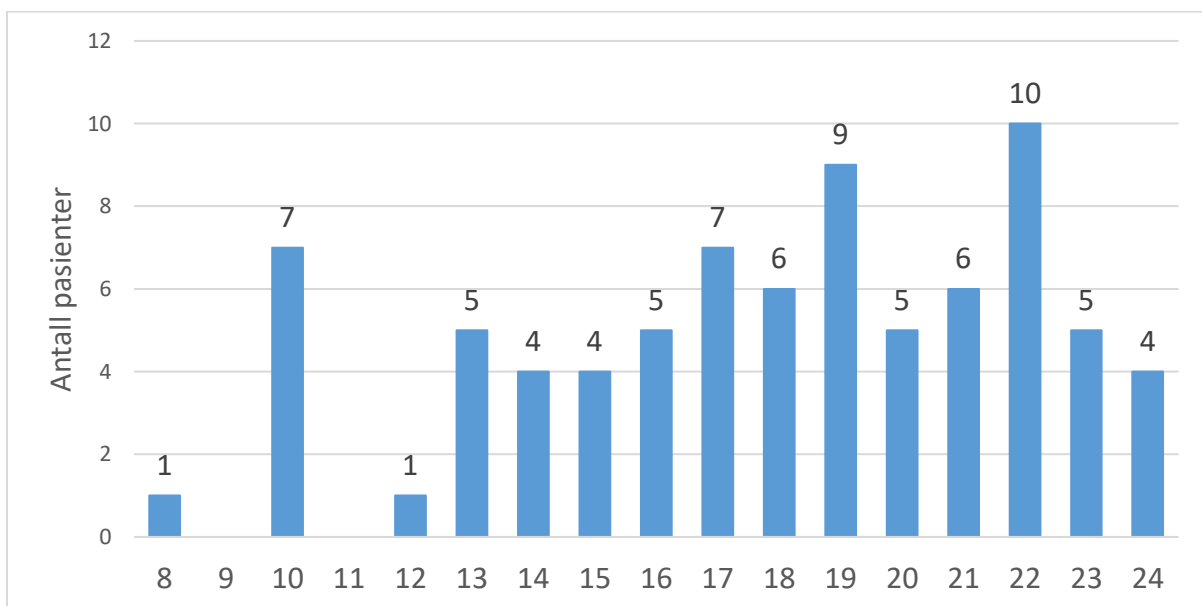
Tabell 5: Skår på Epworth søvnighetsskala i umedisinert tilstand

	Antall*	Gjennomsnitt	Minimum	Median	Maksimum
ESS skår	79	18	8	18	24

ESS = Epworth søvnighetsskala

*én pasient var ikke medisinfri (tabell 2)

Figur 9: Fordeling av skår fra Epworth søvnighetsskala for 79* pasienter



X-aksen viser fordelingen av skårene. Maks skår er 24. Ingen pasienter skåret lavere enn 8.

*én pasient var ikke medisinfri (tabell 2)

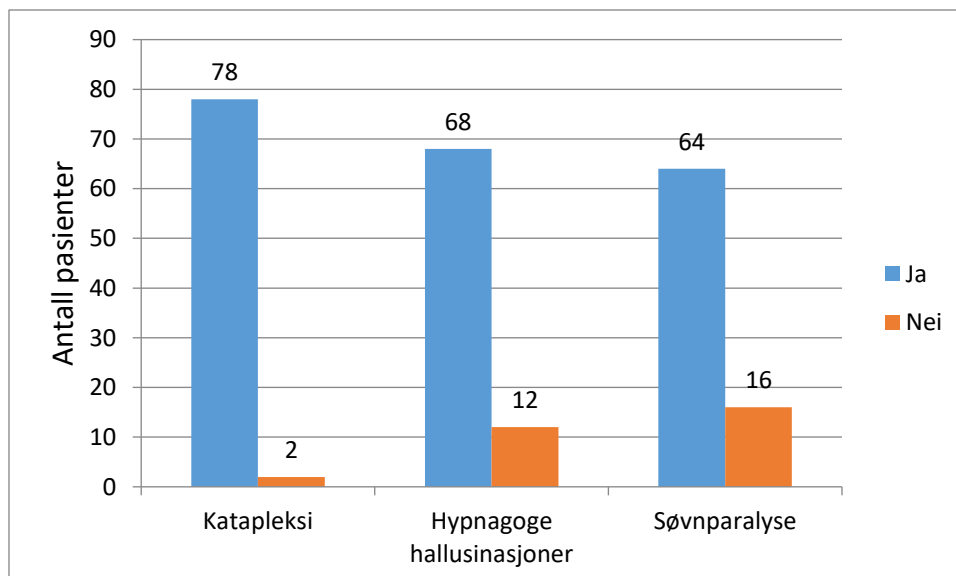
Katapleksi, søvnrelaterte hallusinasjoner og søvnparalyse

Andre karakteristiske narkolepsisymptomer er de såkalte dissosierte rapid eye movement (REM)-søvn-symptomer. REM-søvn er drømmesøvn, og man er normalt sett lammet i musklene mens man drømmer.

Dissosierte REM-søvn-symptomer er drømmelignende opplevelser og lammelser i overgangen mellom søvn og våkenhet og i våken tilstand på dagtid: katapleksi (forbigående muskelsvakhet eller muskellammelse ofte utløst av emosjoner/ følelser), hallusinasjoner (i forbindelse med innsovning (hypnagoge) eller oppvåkning (hypnapompe)) og søvnparalyse (i forbindelse med innsovning eller oppvåkning).

Forekomsten av disse symptomene i registerets narkolepsi-kohort er identifisert gjennom en norsk versjon av det validerte spørreskjemaet: «Stanford spørreskjema om søvn» [6] samt semistrukturerte intervjuer som er spesifikt rettet inn mot søvnforstyrrelser og narkolepsisymptomer. Fordelingen av symptomene er vist i figur 10. Alle de 80 inkluderte NT1-pasientene har opplevd minst ett av disse symptomene minst en gang i livet, og majoriteten har opplevd to eller alle tre dissosierte REM-søvn-symptomer.

Figur 10: Forekomst av katapleksi, søvnrelaterte hypnagoge hallusinasjoner og søvnrelatert søvnparalyse minst én gang i livet



Resultat fra polysomnografi (PSG) og multippel søvnlatenstest (MSLT)

Symptomet dagtidstrøtthet skal ifølge de internasjonale diagnosekriterier også måles objektivt. Dette gjøres som gjennomsnittlig innsovningstid målt med en såkalt multippel søvnlatenstest (MSLT) (se diagnosekriterier i tabell 1). Tabell 6 og figur 11 viser resultatene fra registerkohortens valideringssøvntester utført ved NevSom. Validerings-MSLTene har den fordel at de er utført på samme måte, med samme utstyr og i umedisinert tilstand for alle pasientene. Det betyr at de er direkte sammenlignbare.

Diagnostisk positive funn fra MSLT-ene er gjennomsnittlig innsovningstid ≤ 8 minutter og REM søvn innen 15 minutter etter innsovning (SOREM) på ≥ 2 av deltestene. Dersom polysomnografien (PSG) utført natten før MSLT-en også viser SOREM skal denne telles med i totalt antall SOREM-perioder.

Registerets NT1-gruppe hadde en gjennomsnittlig søvnlatens på 2.8 minutter, noe som er uttrykk for ekstrem søvnighet. Dette er på samme nivå som utenlandske NT1-grupper [5].

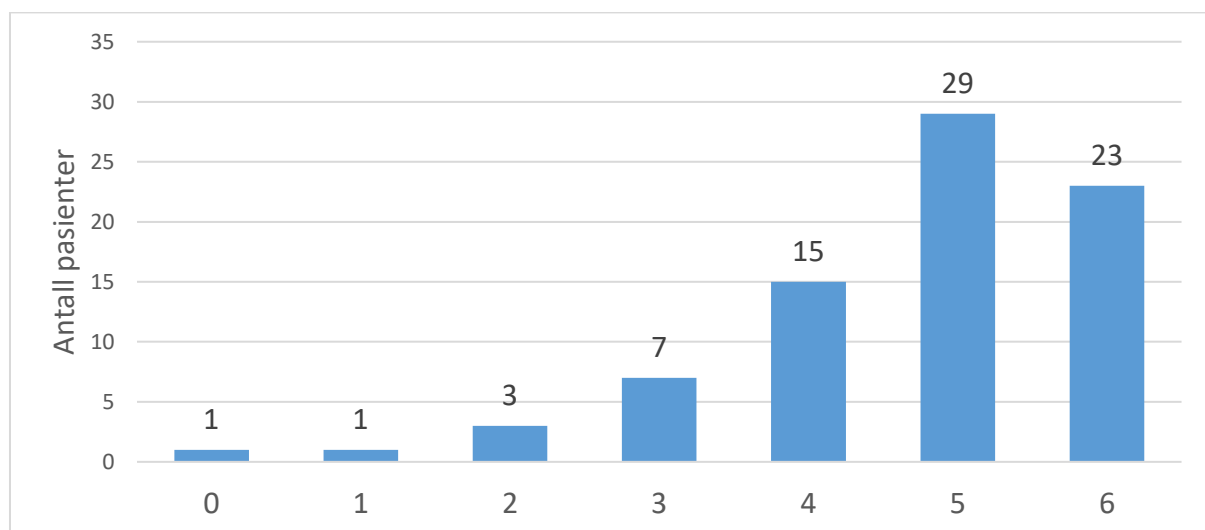
Tabell 6: Gjennomsnittlig innsovningstid på MSLT og antall SOREM-perioder for umedisinerte pasienter

	Antall*	Gjennomsnitt	Minimum	Median	Maksimum
Innsøvningstid MSLT (minutt)	79	2.8	0.1	2.2	16
SOREM; kun MSLT (antall)	79	4.3	0	5	5
SOREM; MSLT + PSG (antall)	79	4.8	0	5	6

MSLT = multipl søvnlatenstest; PSG = polysomnografi; SOREM = REM-søvn innen 15 minutter etter innsovning

*én pasient har ikke utført søvntest (tabell 2)

Figur 11: Antall SOREM-perioder fra MSLT og PSG sammenlagt for 79* umedisinerte pasienter



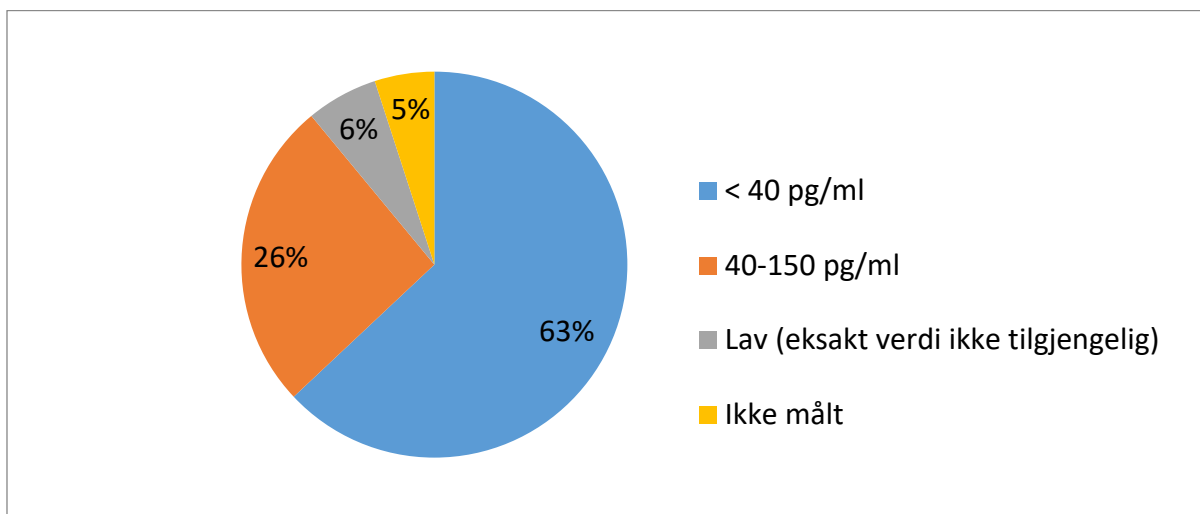
MSLT = multipl søvnlatenstest; PSG = polysomnografi; SOREM = REM-søvn innen 15 minutter etter innsovning; det var mulig å oppnå 6 SOREM-perioder (SOREM-perioder i 5 søvnlatensdeltester pluss 1 SOREM i PSG-registreringen)

*én pasient har ikke utført søvntest (tabell 2)

Hypokretin i spinalvæsken

Lavt hypokretinnivå i spinalvæsken (<150 pg/ml i Norge) utgjør et av diagnosekriteriene (kriterium B2, se tabell 1) for NT1. I den norske registergruppen er hypokretinnivået målt for 76/80 (95 %) pasienter. For 5 av disse 76 pasienter var det ikke angitt en eksakt verdi, kun at nivået er lavere enn 150 pg/ml. De 71/76 prøvene med eksakt verdi for hypokretinnivået er alle lavere enn 150 pg/ml, det vil si at alle er lavere enn den diagnostiske grensen. 50 pasienter har umålelig lavt hypokretinnivå, det vil si lavere enn analysemetodens minimumsnivå, som er 40 pg/ml. Fordelingen er vist i figur 12.

Figur 12: Hypokretin-1 i spinalvæsken for 76* pasienter



*fire pasienter har ikke målt hypokretin-1 nivået (tabell 2)

Diagnostisk forsinkelse

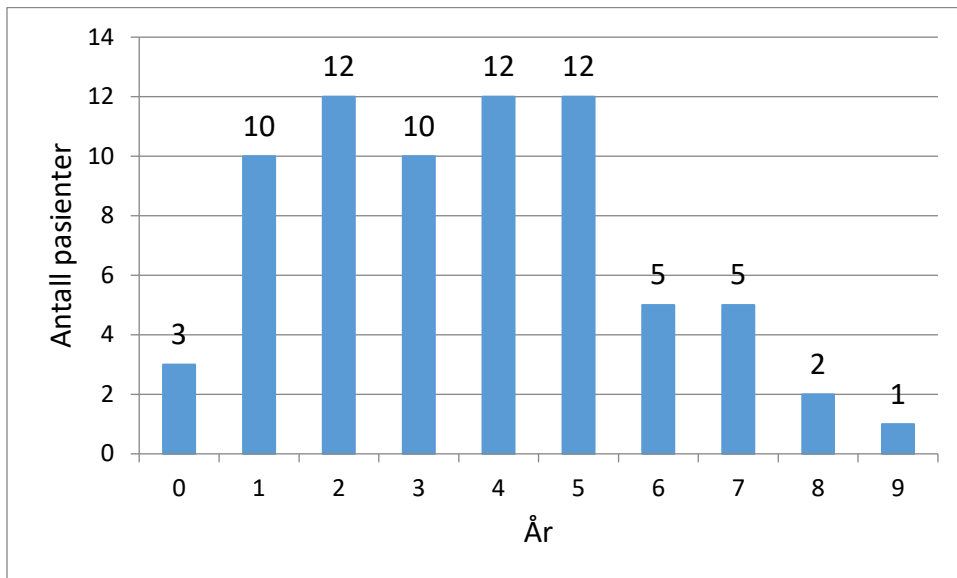
Diagnostisk forsinkelse er tidsperioden (antall år) fra debut av den ekstreme søvnigheten og/eller katapleksi til diagnosen blir satt. Informasjon om diagnoseår mangler for 8 pasienter, det vil si at det inngår 72 pasienter i oversiktene vist i tabell 7 og figur 13.

Tabell 7: Diagnostisk forsinkelse, det vil si antall år fra symptomdebut til diagnosen NT1 ble gitt

	Antall personer	Forsinkelse gj.snitt (år)	Minimum	Median	Maksimum
Diagnostisk forsinkelse (år)	72	3.6	0	4	9

*informasjon om diagnoseår mangler for 8 pasienter

Figur 13: Diagnostisk forsinkelse vist i antall år for 72* pasienter



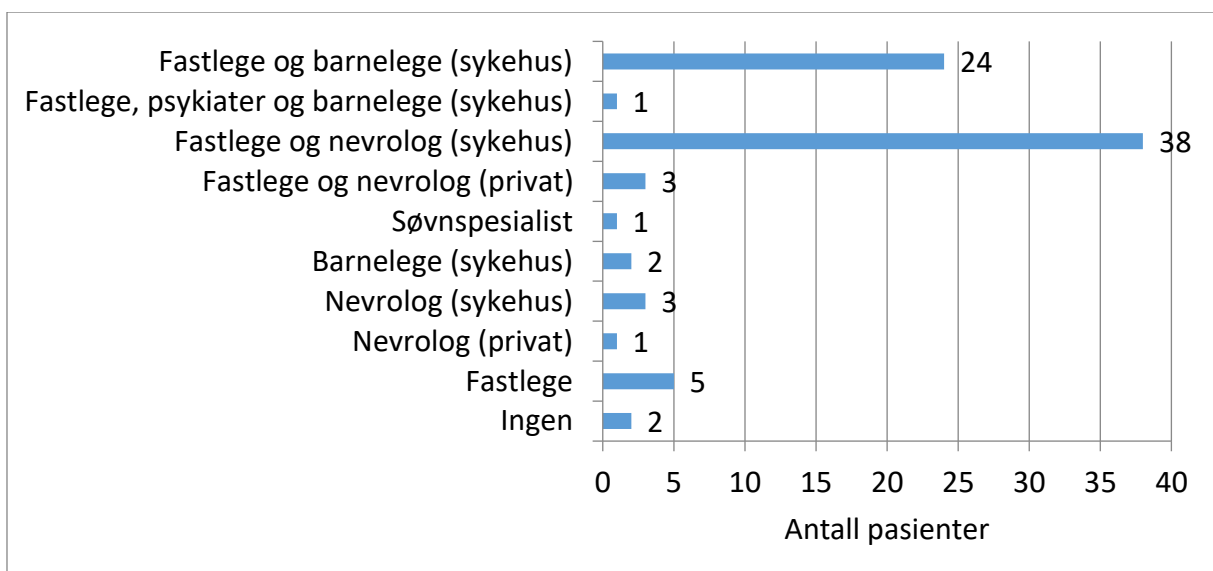
år 0 betyr at symptomdebut og diagnostisering har skjedd innenfor samme år

*Informasjon om diagnoseår mangler for 8 pasienter

Medisinsk oppfølging

Figur 14 viser hvilke faggrupper som ivaretar pasientenes medisinske oppfølging.

Figur 14: Oppfølgende faggruppe og instans



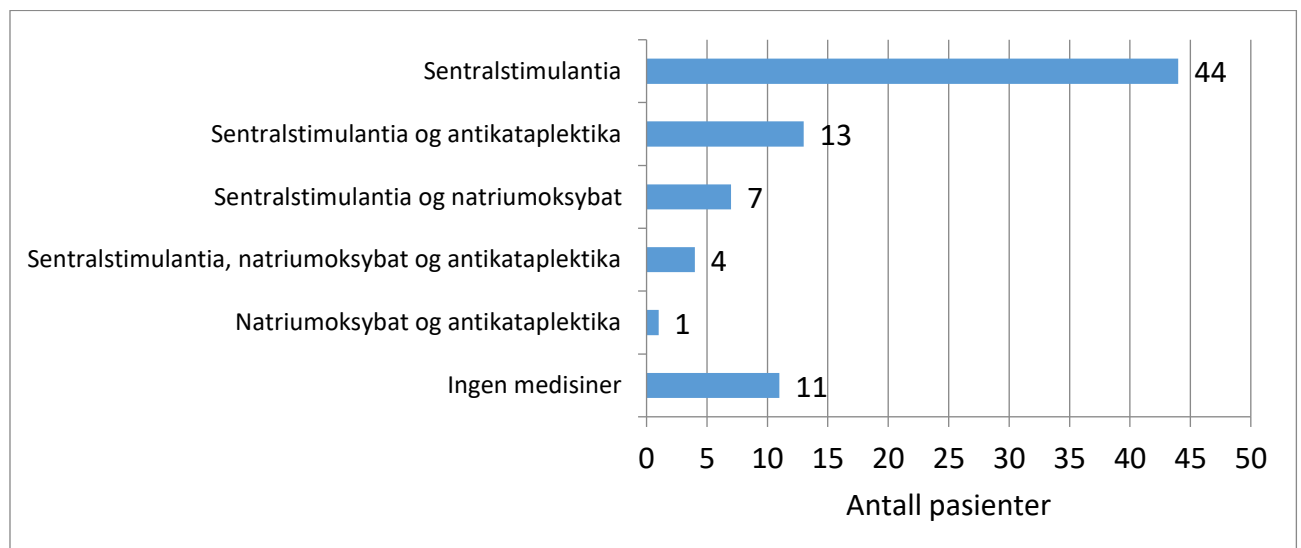
Medikamentell behandling

Pasientene ble i varierende grad behandlet med sentralstimulerende legemidler (typisk; metylfenidat, modafinil og amfetaminer) rettet mot den ekstreme søvnigheten, antikataplektiske legemidler (typisk: venlafaxin, klomipramin og imipramin) mot katapleksi og de andre REM-søvnns dissosierte symptomene, samt natriumoksybat (Xyrem) som har effekt på alle symptomene ved NT1, inkludert den fragmentert nattesøvnen som NT1-pasientene ofte lider av.

Ved tidspunkt for datainnsamling fikk 69 av 80 pasienter medikamentell narkolepsibehandling. Figur 15 viser type legemiddel disse fikk, inndelt i medisinkategorier. Det er også angitt om de ble behandlet med kun ett legemiddel (monoterapi) eller kombinasjon av flere legemidler (kombinasjonsbehandling). Elleve pasienter fikk ingen medikamenter for sin narkolepsi.

Nesten alle (68/69) medisinererte pasienter fikk sentralstimulerende medikamenter for søvnighet på dagtid enten i monoterapi eller kombinasjonsbehandling, mens en lavere andel (25/69) pasienter fikk antikataplektisk behandling (17 fikk venlafaxin, klomipramin eller imipramin; 12 fikk natriumoksybat). Til sammenligning hadde 67 av de 69 symptomene katapleksi, og 58 av 69 hadde andre dissosierte REM-søvnnsymptomer (hallusinasjoner eller søvnparalyse). Det vil si at 63 % av kohorten med katapleksi og andre REM-søvnns dissosierte symptomer hadde ikke medikamentell behandling for disse symptomene.

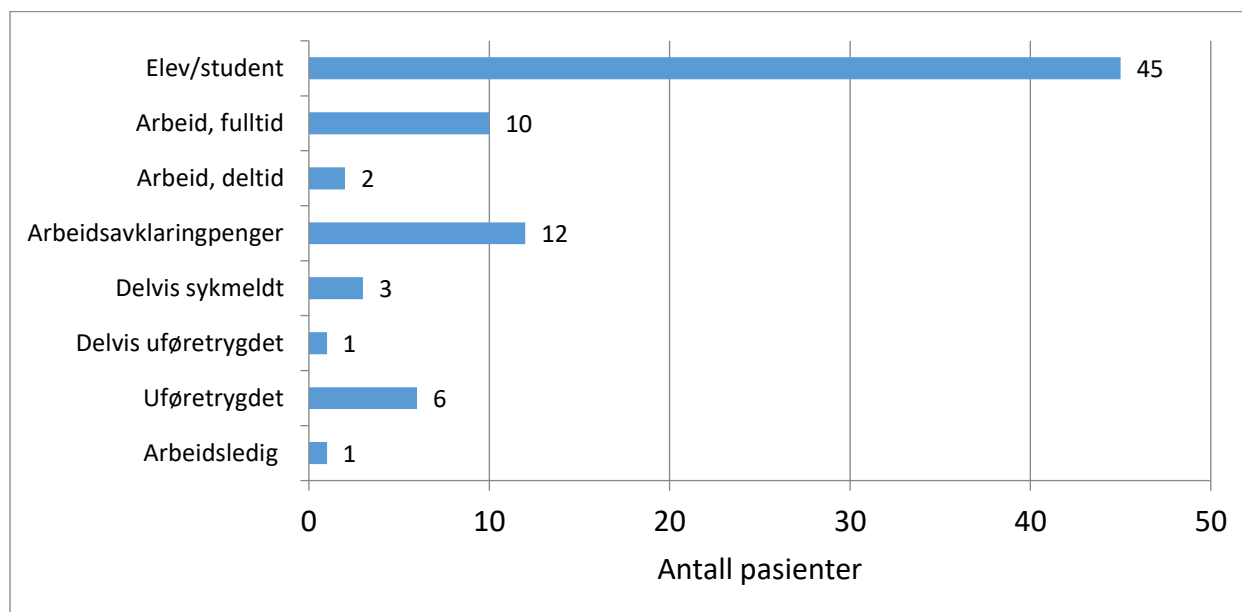
Figur 15: Medikamentell behandling ved tidspunkt for datainnsamling.



Kategorien «sentralstimulantia» inneholder legemidlene modafinil, metylfenidat og amfetaminer, og kategorien «antikataplektika» inneholder legemidlene venlafaxin, klomipramin og imipramin. Natriumoksybat (Xyrem) har også antikataplektisk virkning, men er satt i egen kategori fordi legemidlet har innvirkning på flere forskjellige symptomer ved narkolepsi, inkludert også søvnighet, konsentrasjon og fragmentert nattesøvn.

Arbeidsstatus, sysselsetting og mottak av økonomiske ytelser

Figur 16: Arbeidsstatus, sysselsetting og mottak av økonomiske ytelser*



Oppsummering

Denne rapporten inneholder registerdata for 80 norske pasienter med sikker diagnose narkolepsi type 1 (NT1).

Likt som i andre lands NT1-kohorter [5] var det i denne gruppen langt flere barn og ungdommer (< 20 år) (71 %) enn voksne pasienter (29 %) ved sykdomsdebut, mens ved diagnosetidspunktet var dette endret til 63 % barn og ungdommer (< 20 år) og 37 % voksne. Det er derfor viktig å bemerke at selv om den typiske norske narkolepsipasienten er et barn eller en ungdom/ung voksen når de første symptomene oppstår, så kan også voksne få narkolepsi. Videre ses at narkolepsi fortsatt er en sykdom med betraktelig diagnostisk forsinkelse. Pasientene diagnostiseres i gjennomsnitt nærmere fire år etter symptomdebut, og noen av registerets pasienter først opp til ni år etter at sykdommen startet.

Registeret gir god oversikt over det typiske symptombildet, alvorlighetsgrad og oppfyllelse av de diagnostiske kriterier for NT1, med funn som er sammenlignbare med det man finner i andre land [5]. Narkolepsi er regnet som en alvorlig sykdom med stor innvirkning på pasienten, pasientens familie og samfunnet [7-9]. Registeret viser at narkolepsi i Norge – som i andre land – kjennetegnes av høy alvorlighetsgrad. Sammenholdt med at over halvparten av pasientene er studenter eller skoleelever, blir det viktig å følge opp utviklingen av symptomer og alvorlighetsgrad for pasientene, samt hvordan de gjennomfører utdanning og arbeidsliv videre.

Hva angår medisinsk behandling så er den ekstreme søvnigheten det symptomet pasientene hyppigst og mest intensivt får medikamentell behandling for. I motsetning til dette bemerkes det at katapleksi og de andre REM-assosierte symptomene, som er hyppige symptomer i gruppen, kun i beskjeden grad er medikamentelt behandlet. Det bemerkes at 11 pasienter (14 %) var medikamentelt helt ubehandlet. Det bemerkes også at kun et fåtall pasienter (15 %) var i behandling med legemidlet natriumoksybat (Xyrem®), som er kjent for å være en god kombinasjonsbehandling med sentralstimulantia, og som gir synergistisk effekt overfor blant annet søvnighet og konsentrasjonsevne på dagtid samt bedrer fragmentert nattesøvn, katapleksi og dissosierte REM-symptomer. Natriumoksybat er i tråd med dette i en ny europeisk retningslinje for behandling av narkolepsi (European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in children and adults)[10] anbefalt som førstelinjebehandling ved narkolepsi med symptomer utover dagtidssøvnighet. I NevroNEL [11], som er den norske elektroniske legehåndboken for nevrologiske sykdommer, anbefales også medikamentell behandling i henhold til de nye europeiske retningslinjene. Det blir derfor viktig i årene fremover å følge utviklingen i behandlingen av pasientene.

Registeret har foreløpig sparsom informasjon om ikke-medikamentell behandling og om tverrfaglig behandling, men det er et fremtidig mål at også denne delen av narkolepsibehandlingen skal kunne belyses via registeret.

Det er på det nåværende tidspunkt ikke mulig å se på forskjeller i behandling, oppfølging samt prevalens i de forskjellige helseregioner, fordi gruppestørrelsen fortsatt er under utvikling.

Videreutvikling av registeret

Siden registeret kun nylig er tatt i bruk i sin nåværende form, er det mange områder som man fortsatt må jobbe med for å utvikle og forbedre registerets kvalitet, dets innhold og datatekniske løsninger. Dette vil gjøres internt i registergruppen og i samråd med fagrådet.

I samråd med fagrådet vil registergruppen også i det videre arbeidet velge ut noen få viktige kvalitetsindikatorer, samt legge til pasientrapporterte resultat- og erfaringsmål. I første omgang pasientrapporterte utfallsmål: PROM (Patient related outcome measures), som handler om livskvalitet og fungering i hverdagslivet.

Oppfølgingsdata er også et viktig satsingsområde.

Når det er oppnådd tilstrekkelig oversikt og erfaring med post-H1N1-narkolepsipopulasjonen, er det registerets visjon på sikt å inkludere pre-H1N1-narkolepsi og beslektede CNS-hypersomnier i Norge.

Forskningsprosjekter tilknyttet registeret

Det er forsket på data fra pasientgruppen via prosjektet «Fenotype og patogenese ved narkolepsi etter H1N1-vaksinasjon i Norge», og flere artikler er publisert (se NevSoms

hjemmeside for publikasjonsliste [12]). Foreløpig er det ingen forskningsprosjekter knyttet direkte til registerdata i den form de foreligger i registeret, men det er ønskelig at det i de kommende årene, i takt med et mer etablert og komplett register, også defineres relevante registerprosjekter.

Formidling av resultater

Vi vil formidle resultatene fra registeret som er vist i denne årsrapporten tilbake til pasientene som har deltatt og til relevante fagpersoner ved å sende en papirutgave av rapporten til alle de inkluderte pasientene og til landets nevrologiske avdelinger og barneavdelinger. Dette i henhold til vanlig god registerpraksis, og i henhold til gjeldende veiledere for medisinske kvalitetsregistre.

Resultater vil også bli formidlet til fagmiljøene via NevSoms fagnettverk for narkolepsi og CNS-hypersomnier. Vi vil dessuten formidle resultatene til den øvrige pasientgruppen via NevSoms nettsider, NevSoms nyhetsbrev og Søvnforeningen.

Vi vil i tillegg sende rapporten til Helse- og omsorgsdepartementet, Helsedirektoratet, og fagdirektørene ved landets fire regionale helseforetak.

Referanser

- [1] American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders*. 3th ed. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- [2] Knudsen S, Jennum PJ, Alving J, Sheikh SP, Gammeltoft S. Validation of the ICSD-2 criteria for CSF hypocretin-1 measurements in the diagnosis of narcolepsy in the Danish population. *Sleep* 2010;33(2):169-176. DOI: 10.1093/sleep/33.2.169
- [3] Heier MS, Evsukova 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. DOI: 10.1093/sleep/30.8.969
- [4] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14(6):540-545. DOI: 10.1093/sleep/14.6.540
- [5] Kornum BR, Knudsen S, Ollila HM, et al. Narcolepsy. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:16100. DOI: 10.1038/nrdp.2016.100
- [6] Anic-Labat S, Guilleminault C, Kraemer HC, Meehan J, Arrigoni J, Mignot E. Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep-disorders patients. *Sleep* 1999;22(1):77-87.
- [7] Jennum P, Knudsen S, Kjellberg J. The economic consequences of narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2009;5(3):240-245.
- [8] Jennum P, Ibsen R, Knudsen S, Kjellberg J. Comorbidity and mortality of narcolepsy: a controlled retro- and prospective national study. *Sleep* 2013;36(6):835-840. DOI: 10.5665/sleep.2706
- [9] Jennum P, Ibsen R, Petersen ER, Knudsen S, Kjellberg J. Health, social, and economic consequences of narcolepsy: a controlled national study evaluating the societal effect on patients and their partners. *Sleep Medicine* 2012;13(8):1086-1093. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.06.006
- [10] Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *European Journal of Neurology* 2021;28(9):2815-2830. DOI: doi.org/10.1111/ene.14888
- [11] Norsk nevrologisk forening. NEL - Nevrologiske prosedyrer. 2016; <https://nevrologi.legehandboka.no/>. Accessed 20. oktober, 2021.
- [12] NevSom. Artikler om narkolepsi. 2021; <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/nevsom/vitenskapelige-artikler#artikler-om-narkolepsi>). Accessed 20. oktober, 2021.