

Norsk medisinsk kvalitetsregister for narkolepsi  
(Norsk narkolepsiregister)

RAPPORT 2023



Maleri: Mona Morgenstjerne Heier

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

## Innhold

Liste over tabeller og figurer .....	2
Forord .....	3
Registerbeskrivelse.....	4
Bakgrunn.....	4
Formål.....	4
Fagråd for Norsk narkolepsiregister .....	5
Forkortelser .....	7
Resultater .....	8
Metode for fangst av data.....	8
Diagnosevalidering i henhold til internasjonale kriterier .....	9
Demografi .....	12
Oppsummert statistikk per juni 2023 .....	12
Årstall for sykdomsdebut.....	12
Alder ved sykdomsdebut, ved diagnose og ved første registermålepunkt.....	13
Tidsperiode fra vaksinasjon med Pandemrix-vaksinen til sykdomsdebut.....	15
Fordeling av pasienter på fylker og regionale helseforetak .....	16
Forekomst av kliniske narkolepsisymptomer .....	17
Ekstrem søvnighet på dagtid .....	17
Fragmentert nattesøvn.....	18
Katapleksi, søvnrelaterte hallusinasjoner og søvnparalyse.....	18
Resultat fra polysomnografi (PSG) og multippel søvnlatenstest (MSLT) .....	20
Hypokretinfordeling .....	21
Diagnostisk forsinkelse .....	22
Medisinsk oppfølging.....	23
Medikamentell behandling.....	24
Arbeidsstatus, sysselsetting og mottak av økonomiske ytelser ved første målepunkt .....	27
Oppsummering.....	28
Videreutvikling av registeret .....	30
Forskningsprosjekter tilknyttet registeret.....	30
Formidling av resultater .....	30
Referanser .....	32

## Liste over tabeller og figurer

Tabell 1: Diagnostiske kriterier for narkolepsi type 1 i henhold til ICSD-3-TR

Tabell 2: Fordeling av pasientene i henhold til de internasjonale ICSD-3-TR kriteriene for narkolepsi type 1

Tabell 3: Oppsummert statistikk for 2023 sammenholdt med data fra 2021

Tabell 4: Tid fra vaksinasjon med Pandemrix-vaksinen til sykdomsdebut

Tabell 5: Pasientene fordelt på fylker og regionale helseforetak

Tabell 6: Skår fra Epworth søvnighetsskala

Tabell 7: Innsøvningsstid og antall SOREM-perioder fra MSLT- og PSG-registreringene

Tabell 8: Diagnostisk forsinkelse

Tabell 9: Arbeidsstatus, sysselsetting og mottak av økonomiske ytelser

Figur 1: Årstall for 153 pasienter med validert narkolepsi diagnose

Figur 2: Fordeling av årstall for sykdomsdebut

Figur 3: Aldersfordeling ved sykdomsdebut gruppert etter barn, ungdom og voksne

Figur 4: Aldersfordeling ved tidspunkt for sykdomsdebut vist i 5-års intervall

Figur 5: Aldersfordeling ved diagnosetidpunkt vist i 5-års intervall

Figur 6: Aldersfordeling ved inklusjon i narkolepsiregisteret vist i 5-års intervall

Figur 7: Tid fra vaksinasjon med Pandemrix-vaksinen til sykdomsdebut vist i hele år

Figur 8: Andel pasienter per 100 000 innbyggere i de fire regionale helseforetakene

Figur 9: Forekomst av våkenhet-fragmentering på dagtid og fragmentert nattesøvn

Figur 10: Forekomst av katapleksi, søvnrelaterte hypnagoge hallusinasjoner og søvnrelatert søvnparalyse

Figur 11: Antall SOREM-perioder fra MSLT- og PSG-registreringene

Figur 12: Hypokretin-1 nivå i spinalvæsken

Figur 13: Diagnostisk forsinkelse vist i antall år

Figur 14: Pasientenes kontaktpunkt for oppfølging i helsetjenesten

Figur 15: Medikamentell behandling – landsplan

Figur 16: Medikamentell behandling – regionalt helseforetak

## Forord

Det er en glede for oss å nå kunne presentere denne andre rapporten fra Norsk narkolepsiregister (NNR).

Vi har valgt å ikke kalle dette en *års*rapport fordi rapporten er en oppsummering av flere års datainnsamling. Denne andre rapporten inneholder data fra dobbelt så mange pasienter som den første registerrapporten fra 2021.

Vi vil spesielt takke alle narkolepsipasienter som har samtykket til å delta i registeret. Pasientenes deltagelse er helt avgjørende for å utvikle et godt og nyttig register. Takk også til landets barneavdelinger, nevrologiske avdelinger og fastleger for assistanse med å skaffe journaldata, og takk til Fagrådet inkludert Søvnforeningen for støtte og for innspill til registeret.

Registret er fortsatt i sin startfase og det er mye som skal læres og videreutvikles. Fordi registret i høy grad har synergi med, og bygger videre på erfaringene fra Nasjonalt kompetansesenter for nevrouviklingsforstyrrelser og hypersomnier (NevSom) sitt pågående opplærings- og oppfølgingsprosjekt, ser vi positivt på å få et godt register opp å stå innenfor overskuelig fremtid. Det er vårt håp at registret skal gi ny lærdom om hjernesykdommen narkolepsi og være en sentral datakilde og et viktig forbedringsverktøy for å kunne tilby gode og likeverdige helsetjenester til narkolepsipasientene i Norge.

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

Oslo, 15. desember 2023

Stine Knudsen Heier  
Leder for Norsk narkolepsiregister

Martin Aker  
Seksjonsleder, NevSom

## Registerbeskrivelse

### Bakgrunn

Svineinfluensa (H1N1)-pandemien og Pandemrix-vaksinasjonene i høsten/vinteren 2009/10 ble etterfulgt av en kraftig økning av antall narkolepsitilfeller i Norge og andre land. Da narkolepsi både er en sjelden sykdom samt at økningen oppstod uventet, medførte dette et plutselig og stort spesialisert hjelpebehov for de enkelte pasienter og deres familier. I tillegg trengtes det overblikk over hvor mange personer som var blitt syke, og det var behov for å bygge norsk kunnskap om sykdomskarakteristika så man kunne tilpasse tjenestetilbudet. NevSom fikk i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å ta særskilt ansvar for oppbygging og spredning av kompetanse om narkolepsi. Departementet besluttet også at det skulle sikres en særskilt ivaretagelse av barn og unge som utviklet narkolepsi med mulig tilknytning til H1N1-pandemien i 2009/10. Ett av elementene i denne satsningen var etablering av et medisinsk kvalitetsregister, som har fått navnet Norsk narkolepsiregister.

To andre sentrale elementer i den særskilte satsningen var et nasjonalt oppfølgings- og forskningsprosjekt kalt «Fenotype og patogenese ved narkolepsi etter H1N1-vaksinasjon i Norge», og en biobank.

Registeret ble etablert parallelt med oppfølgings- og forskningsprosjektet. Det viste seg dog etter hvert at økningen av narkolepsipasienter etter H1N1 – og dermed oppfølgingsbehovet – var betraktelig større enn først antatt. Hittil har vi derfor prioritert den direkte oppfølgingen av pasienter og deres pårørende i prosjektet, samt å inkludere disse pasienters data i registeret etterfølgende, fremfor å utvikle registeret til å favne pasienter ut over de som ble syke etter H1N1-pandemien. Nesten alle pasienter som er inkludert i registeret per nå, har derfor narkolepsi med sykdomsdebut fra oktober 2009 eller senere. Dette skyldes begrensede ressurser.

### Formål

Norsk medisinsk kvalitetsregister for narkolepsi og beslektede søvnsykdommer skal overvåke forekomsten av og beskrive utviklingsforløp og kvaliteten av diagnostisering, behandling og psykososiale hjelpetilbud til narkolepsi og relaterte CNS-hypersomnier i Norge. Registeret skal legge til rette for kvalitetssikring og forskning for å forbedre utredning, diagnostisering, behandling og psykososiale hjelpetilbud. Delmålene er å:

1. Registrere undergrupper av narkolepsi og beslektede CNS-hypersomnier hos pasienter som har fått diagnosen, og dokumentere utredning, diagnostisering, behandling, utviklingsforløp og psykososiale hjelpetilbud. Pasienter som har fått narkolepsi etter vaksinerings med influensavaksinen Pandemrix er en spesielt viktig gruppe her.
2. Sikre at diagnostisering, behandling og psykososial tilrettelegging av pasienter med narkolepsi og beslektede CNS-hypersomnier i Norge er i samsvar med internasjonale standarder og anbefalinger.
3. Legge til rette for nasjonal, nordisk og internasjonal forskning på narkolepsi og andre CNS-hypersomnier.

4. Lage rapporter over tiden det tar fra symptomer debuterer til pasienter kommer til utredning, får en diagnostisk avklaring og tilbud om behandling og psykososial tjenestetilbud rundt i landets helseregioner, slik at utredning, behandling og oppfølging av pasienter med narkolepsi og andre CNS-hypersomnier i Norge forbedres og er likt i landets helseregioner.

5. Støtte og legge til rette for et nasjonalt faglig nettverk av behandlende sykehusavdelinger og spesialister.

### **Faglig ledelse og dataansvar**

Personellet som jobber faglig med registeret - Stine Knudsen Heier, Rannveig Viste, Ragnhild Berling Grande, Martin Aker - er ansatt ved NevSom. Stine Knudsen Heier er leder av registeret. Administrerende direktør ved Oslo universitetssykehus HF er databehandlingsansvarlig for registeret. Databehandlingsansvarlig er representert ved seksjonsleder ved NevSom, Martin Aker, avd. for sjeldne diagnoser, Barne- og ungdomsklinikken, Oslo universitetssykehus HF. Databehandlingsansvaret omfatter formelt drifts- og forvaltningsansvar for registeret, inkludert at det drives i henhold til gjeldende lovverk og gitte godkjenninger.

### **Fagråd for Norsk narkolepsiregister**

Norsk narkolepsiregisters fagråd består av fagpersoner fra alle landets helseregioner, fra Oslo universitetssykehus, fra Nasjonalt senter for søvnmedisin (SOVno), og en brukerrepresentant fra Søvnforeningen.

Det første fagrådsmøtet ble avholdt 17. januar 2017. Deretter gikk det noen år uten fagrådsmøter. I den perioden ble registersamtykker innhentet, data ble innsamlet og validert, registerdatabasen ble videreutviklet og oppgradert, og de første data ble inntastet i registerdatabasen. Det neste fagrådsmøtet ble avholdt 22. oktober 2021 i forbindelse med registerrapporten som ble publisert i 2021.

Nødvendige omprioriteringer grunnet den langvarige Covid-19 situasjonen medførte i 2022/23 noen ytterligere forsinkelser i registerets datavalideringsarbeid, slik at det tredje fagrådsmøtet ble utsatt inntil dataanalysene var ferdige og ble avholdt den 5. september 2023 for å gjennomgå og diskutere data til denne andre registerrapporten. Forut for møtet i 2023 ønsket Håvard Skeidsvoll, Geir Slapø og Mona M. Heier å tre ut av fagrådet. Henning Kristian Olberg, Kornelia Beiske og Karen Schønberg trådte så inn.

De viktigste sakene på møtet høsten 2023 var å gjennomgå data til ny rapport, diskutere gode kvalitetsindikatorer, samt diskutere videreutvikling av registerets dekningsgrad (H1N1-kohorten og hvordan i tillegg å oppnå høyere dekningsgrad av pre-H1N1 narkolepsi og beslektede hypersomnier).

Per september 2023 består fagrådet av følgende personer:

Henning Kristian Olberg (SOVno)

Marit Aschehoug (Søvnforeningen)

Kornelia Beiske (Privatpraktiserende Somnolog)

Karen Schønberg (Oslo universitetssykehus)

Kaare M Gautvik (Oslo universitetssykehus, professor 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)

## **Forkortelser**

EDS: Ekstrem dagtidssøvnighet (engelsk: Excessive Daytime Sleepiness)

ESS: Epworth søvnighetsskår

H1N1: svineinfluensa

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

ICSD-3-TR: International Classification of Sleep Disorders, 3. utgave med tekstrevisjon [2]

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

MSLT-sl: Gjennomsnittlig søvnlatens fra multipl søvnlatenstest

NevSom: Nasjonalt kompetansesenter for nevrouviklingsforstyrrelser og hypersomnier

NT1: Narkolepsi type 1

NT2: Narkolepsi type 2

OUS: Oslo universitetssykehus HF

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)

SYSVAK: Nasjonalt vaksinasjonsregister



## Resultater

### Metode for fangst av data

Registeret har tillatelse til å omfatte alle pasienter med narkolepsi og beslektede hypersomnier i Norge. Som forklart i baggrunnsavsnittet, omfatter nåværende registerdata hovedsakelig pasienter som har deltatt i NevSoms H1N1-oppfølgings- og forskningsprosjekt og som i den forbindelse har samtykket til at deres innsamlede data også kan overføres til registeret. Datainnsamlingen av kliniske data har foregått ved et 3-4 dagers opphold ved NevSom ved Oslo universitetssykehus, Ullevål og består av:

- Symptomer, psykososiale forhold, medisinbruk med mer (kartlegging via spørreskjemaer og journalførte semistrukturerte intervjuer/legekonsultasjoner og konsultasjoner hos andre faggrupper)
- Aktigrafi, polysomnografi (PSG) og multippel søvnlatenstest (MSLT) (utført som kvalitetssikring/validering av diagnosene)
- blodprøver (HLA-type)

Videre har følgende data blitt innsamlet før/etter oppholdet:

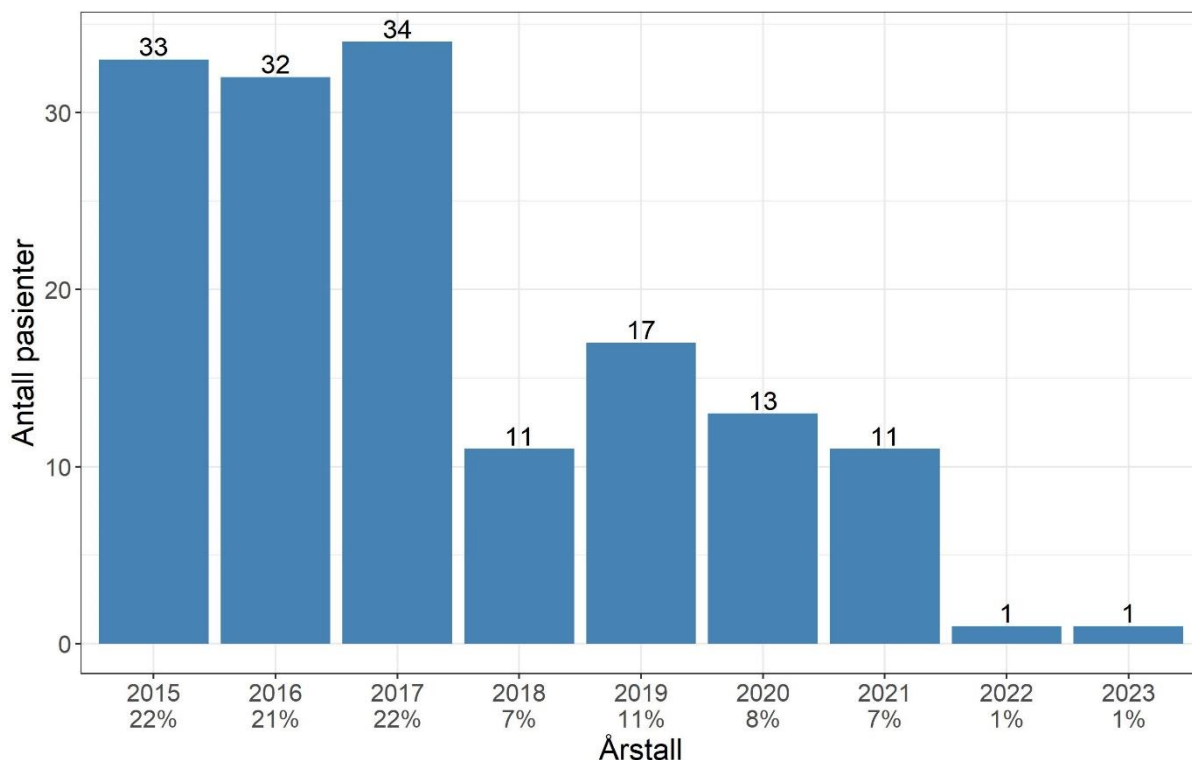
- Hypokretin-nivå i spinalvæsken (journalnotater/hypokretin-lister fra Hormonlaboratoriet, OUS)
- H1N1-vaksinasjon (lister fra SYSVAK, samt i noen tilfeller journalnotater)
- Symptomdebut (start av sykdommen; journalnotater fra fastlege og sykehus).

Registerverktøyet som brukes er: «Medinsight forskningsstøtteverktøy», som er organisert i avdeling for biobank- og registerstøtte, Oslo sykehusservice, Avdeling for Regional forskningsstøtte Helse Sør-Øst. Registerverktøyet har siden det ble opprettet vært gjennomarbeidet og oppgradert av ansatte i NevSom og biobank- og registerstøtte til den nåværende form som ble tatt i bruk 2020, og det pågår stadig modernisering og oppgradering av den bakenforliggende infrastrukturen og brukergrensesnittet.

Overlappet mellom de innsamlede kliniske data til både opplærings- og oppfølgingsprosjektet og Norsk narkolepsiregister betyr at datoen for pasientens første målepunkt i narkolepsiregisteret også blir den datoen pasienten ble inkludert i opplærings- og oppfølgingsprosjektet. Medio 2023 hadde 160 pasienter med validert narkolepsi diagnoser deltatt i prosjektet og via dette fått tilbud om å også delta i registeret. Av disse hadde 153 gitt skriftlig samtykke til registeret og det er data fra de 153 pasientene som inngår i Norsk narkolepsiregisters «Registerrapport 2023».

Figur 1 viser en oversikt over årstallene for første målepunkt for de 153 inkluderte pasientene.

Figur 1: Årstall for første målepunkt for 153 pasienter med validert narkolepsi diagnose



### Diagnosevalidering i henhold til internasjonale kriterier

Diagnosen narkolepsi oppdeles i narkolepsi type 1 (NT1) og narkolepsi type 2 (NT2). Alle pasientene hadde først fått stilt/var mistenkt for en narkolepsidiagnose enten av utredende lokal lege i spesialisthelsetjenesten (pediatrisk avdeling, nevrologisk avdeling, habiliterings-tjenesten) eller privatpraktiserende nevrolog og/eller pasienten var oppført med lav hypokretin-1-verdi i spinalvæsken (ensbetydende med diagnosen NT1 (se tabell 1)). Søvnundersøkelsene ble gjentatt på NevSom (validert, se ovenfor), og diagnosen ble verifisert av NevSoms overlege og somnolog Stine Knudsen Heier etter gjeldende kriterier oppført i «International Classification of Sleep Disorders, 3-utgave» (ICSD-3) og senere også etter ICSD-3-TR\* utgaven da den utkom i 2023 (se nedenfor) [1,2]. De anvendte PSG og MSLT data i registeret er dataene innsamlet ved NevSom.

\*I juni 2023 ble det publisert en oppdatert, tekstrevidert (TR) utgave av ICSD-3 (ICSD-3-TR)[2]. I denne utgaven er varighetsdelen av diagnosekriterium A for NT1 slettet. Teksten er med det endret til: «Daglige perioder med uimotståelig søvntrang eller søvnanfall». Denne revisjonen medfører ikke diagnoseendringer for de som allerede er inkludert i registeret, dvs. at disse også fyller ICSD-3-TR-kriteriene for narkolepsi.

Tabell 1: Diagnostiske kriterier for narkolepsi type 1 i henhold til ICSD-3-TR

<b>Kriteriene A til C må være innfridd for å sette diagnose narkolepsi type 1</b>
A. Daglige perioder med uimotståelig søvntrang eller søvnanfall
B. Forekomst av et eller begge følgende kriterier: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Katapleksi og enten:                 <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Gjennomsnittlig innsovningstid <math>\leq</math> 8 minutter og to eller flere SOREM-perioder på en multippel søvnlatenstest</li> <li>b. En SOREM (innen 15 minutter etter innsovning) på nattlig polysomnografi</li> </ol> </li> <li>2. Hypokretin-1-nivå i spinalvæsken lavere enn 1/3 av gjennomsnittsverdien målt i normalpopulasjonen (i Norge er denne verdien <math>\leq</math> 150 pg/ml)</li> </ol>
C. Symptomene og tegnene kan ikke bedre forklares som kronisk utilstrekkelig søvn, ved søvn- eller våkenhets døgnrytmeforstyrrelse eller andre søvnforstyrrelser, mentale sykdommer, eller medikament bruk/seponering

ICSD-3-TR = International Classification of Sleep Disorders, 3-TR utgave, MSLT = multippel søvnlatenstest, SOREM = REM-søvn innen 15 minutter etter innsovning

Tabell 2 viser data fra diagnosevalideringen for hele kohorten. 94 % (144/153) av pasientene hadde funn av lav hypokretin-1-verdi i spinalvæsken (kriterium B2, tabell 1), hvilket er ensbetydende med diagnosen NT1. De øvrige fikk bekreftet diagnosen klinisk ved at de hadde katapleksi og positiv MSLT-registrering (kriterium B1a, tabell 1) eller positiv PSG (kriterium B1b). Merk at to av pasientene som inngår i registeret fylte diagnosen NT1 av sine lokale leger på bakgrunn av dagtidssøvnighet, katapleksi og positiv diagnostisk PSG/MSLT på lokale sykehus (men normalt CSF hypokretin-1 nivå). Ved påfølgende PSG/MSLT utført ved NevSom hadde de dog normal PSG/MSLT-registrering, dvs. fylte ikke alle NT1-kriteriene ved validerings-undersøkelsene. Katapleksi er dog generelt regnet for patognomonisk for NT1 og det er også kjent at det er en viss test-retest-variasjon på PSG/MSLT for NT1. Samlet sett ble det likevel vurdert at - selv om mest sannsynlige diagnose fortsatt er NT1 - er det mest korrekte å definitorisk omklassifisere dem i registeret til «klinisk sannsynlig NT1», i tråd med klassifikasjonene av andre lignende sykdommer som også diagnostiseres ved både kliniske og laboratoriefunn, som for eksempel Multippel Sklerose). Alle 153 pasientene ble instruert i å være umedisinert for narkolepsimedisiner 14 dager i forkant og under oppholdet/undersøkelsene på NevSom. Unntak fra dette var 4 pasienter (med lavt hypokretin-nivå) som måtte bruke antidepressiva/antikataplektika for henholdsvis komorbid depressiv lidelse og alvorlig katapleksi/status kataplektikus.

Tabell 2: Fordeling av pasientene i henhold til de internasjonale ICSD-3-TR kriteriene for narkolepsi type 1

Antall	%	A	B1			B2
		Ekstrem dagtidssøvnighet*	Katapleksi	MSLT-sl ≤ 8.0 minutter	2 eller flere SOREM-perioder	Hypokretinnivå# [pg/ml]
123 <sup>†</sup>	80	Ja	Ja	Ja	Ja	«lav» eller ≤ 150
7	4,5	Ja	Ja	Ja	Ja	Ikke målt
2	1,3	Ja	Ja	Ikke utført	Ikke utført	«lav» og ≤150
6	3,9	Ja	Nei	Ja	Ja	≤ 150
8 <sup>†</sup>	5,2	Ja	Ja	Nei	Ja	≤ 150
3 <sup>†</sup>	2,0	Ja	Ja	Ja	nei	≤ 150
1	0,7	Ja	Ja	Nei	Nei	≤ 150
1	0,7	Ja	Nei	Nei	Nei	≤ 150
1 <sup>§</sup>	0,7	Ja	Ja	Nei	Nei	Normal
1 <sup>§</sup>	0,7	Ja	Nei	Nei	Nei	Normal

MSLT-sl = gjennomsnittlig søvnlatenstid fra multippel søvnlatenstest, SOREM = REM-søvn innen 15 minutter etter innsovning i MSLT og PSG registreringene, PSG = polysomnografi.

\*For å vurdere «ekstrem dagtidssøvnighet» inngår skår fra Epworth søvnighetsskala og svar fra to separate spørsmål om søvnighet. Alle har svart ja til minst ett spørsmål og/eller har ESS skår ≥ 11/24.

<sup>†</sup>For 11 pasienter kun rapportert at hypokretinnivået er lavt, uten at eksakte verdier er angitt. Videre er det for én inkludert pasient to hypokretinmålinger på henholdsvis 150 og 152 pg/ml (150 pg/ml er nedre grense for lavt hypokretinnivå i Norge). <sup>§</sup>To inkluderte NT1 pasienter fylte ikke PSG/MSLT-diagnosekriteriene for validerings-søvnundersøkelsene, men begge hadde verifisert NT1-diagnose med katapleksi fra lokalt behandlende lege i forkant og er derfor inkludert i narkolepsiregisterert som klinisk sannsynlig NT1.

## Demografi

### Oppsummert statistikk per juni 2023

Tabell 3: Oppsummert statistikk for 2023 sammenholdt med data fra 2021

	2023	%	2021	%
Antall inkluderte pasienter med sikker narkolepsidiagnose <sup>§</sup>	153	100	80	100
Antall kvinner	97	63	49	61
Median alder ved sykdomsdebut (år)	13		14	
Antall barn (<18 år) ved sykdomsdebut	112	73	53	66
Median alder ved diagnosetidspunkt (år)	16		18	
Antall barn (<18 år) ved diagnosetidspunkt	92	60	35	44
Median alder ved første målepunkt (år)	19		21	
Antall barn (<18 år) ved første målepunkt	64	42	28	35
Antall som har fått målt CSF-hypokretin-1	146	95	76	95
Antall som har positive funn på MSLT-registreringene utført ved NevSom*	137	90	72	90
Antall som er H1N1-vaksinert med Pandemrix vaksinen**	128	84	66	83

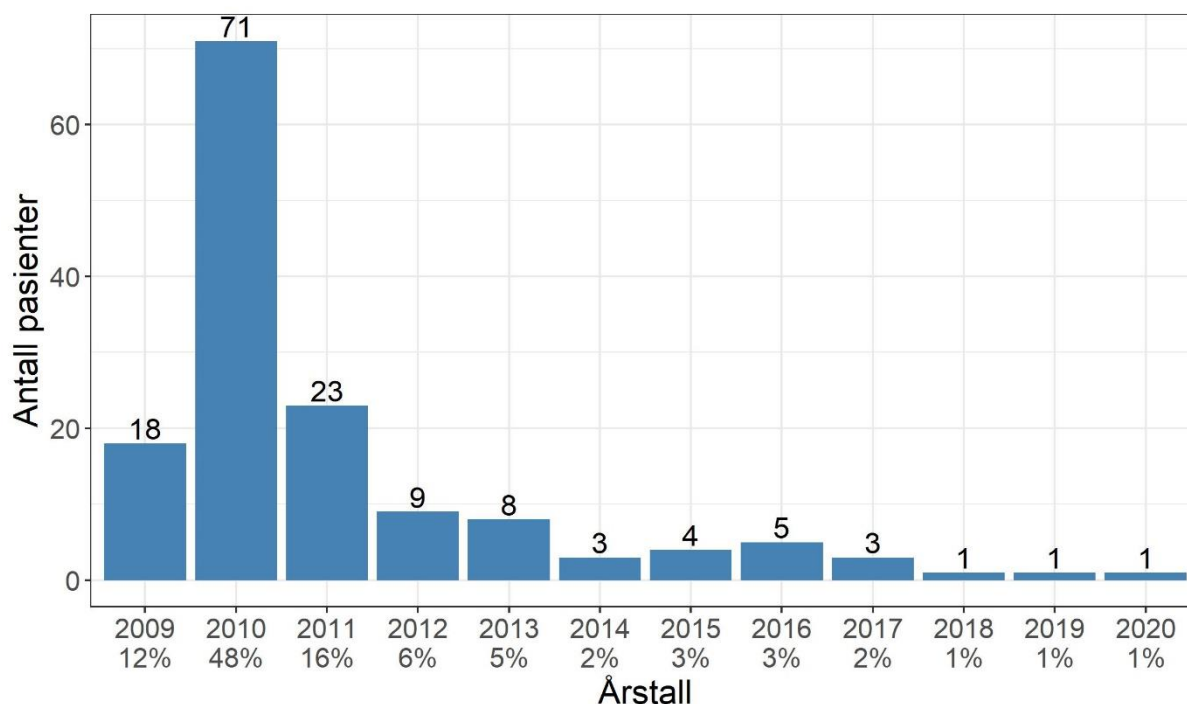
MSLT = multipl søvnlatenstest, PSG = polysomnografi, SOREM = REM søvn innen 15 minutter etter innsovning, SYSVAK = nasjonalt vaksinasjonsregister.

<sup>§</sup>To inkluderte NT1 pasienter fylte ikke PSG/MSLT-diagnosekriteriene for validerings-søvnundersøkelsene, men begge hadde verifisert NT1-diagnose med katapleksi fra lokalt behandlende lege i forkant og er derfor inkludert i narkolepsiregisterert som klinisk sannsynlig NT1; \*Positive funn på MSLT innebærer ≤ 8.0 minutters gjennomsnittlig innsovningstid og to eller flere SOREM-perioder til sammen fra MSLT og PSG; \*\*12/128 pasienter har opplyst at de er vaksinert på skole/jobb i forbindelse med massevaksinasjoner (lærere, elever, helsepersonell), men er ikke registrert i SYSVAK.

### Årstall for sykdomsdebut

Alle tilgjengelige pasientjournaler ble gjennomgått og validert for å fastsette tidspunktet for sykdomsdebut. I figur 2 vises sykdomsdebut fordelt på årstall for 147/153 pasienter som ble bekreftet å ha blitt syke etter H1N1. Bemerk at 2009 kun inkluderer dem som ble syke etter H1N1-pandemien/vaksinasjonene, det vil si kun dem som ble syke i perioden oktober-desember. Ved gjennomgang av journaler fremkom det at 6/153 pasienter som var inkludert i prosjektet på mistanke om at de var blitt syke etter H1N1 (og som hadde samtykket til registeret) i realiteten hadde sannsynlig symptomdebut før H1N1. Disse 6 pasienter er ikke tatt med i figur 2.

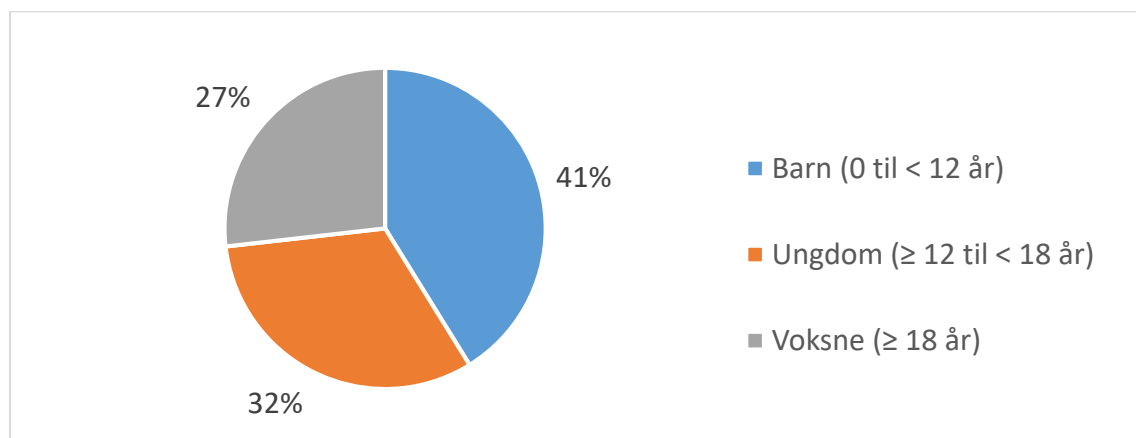
Figur 2: Fordeling av årstall for sykdomsdebut



### Alder ved sykdomsdebut, ved diagnose og ved første registermålepunkt

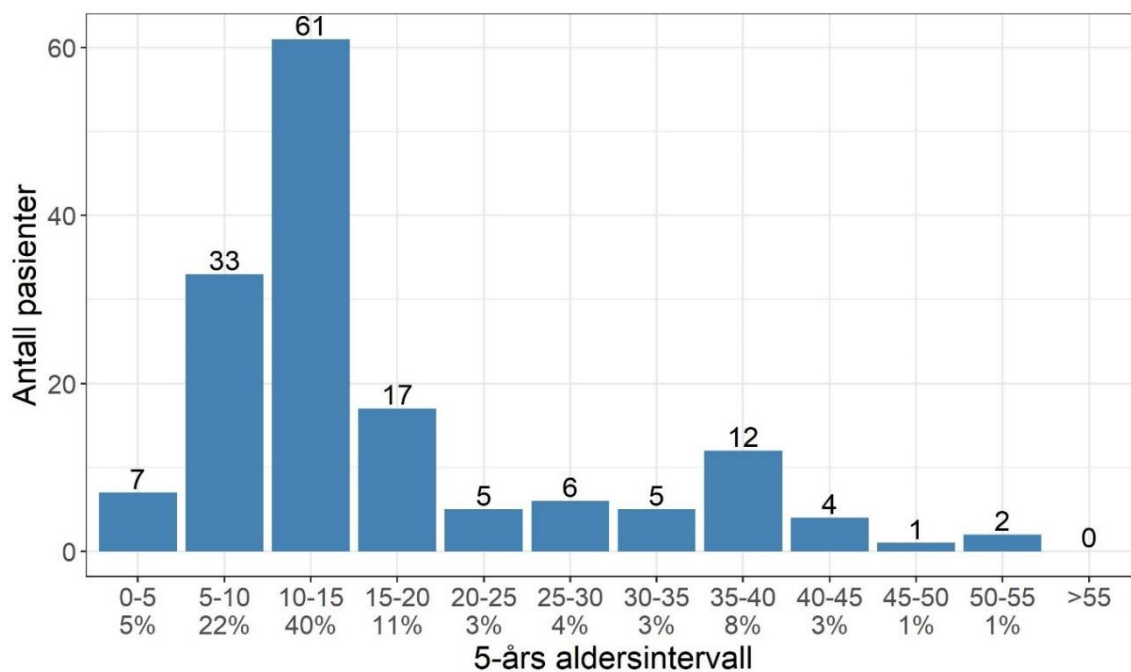
Median alder ved sykdomsdebut var 13 år, gjennomsnittsalderen var 16 år. Aldersspennet for sykdomsdebut strakk seg fra 2 år til 54 år. Figur 3 viser aldersfordelingen gruppert etter barn (yngre enn 12 år), ungdom (fra 12 år til 18 år) og voksne (fra 18 år og eldre). Det sees her at 73 % av pasientene var yngre enn 18 år da de ble syke.

Figur 3: Aldersfordeling ved sykdomsdebut gruppert etter barn, ungdom og voksne

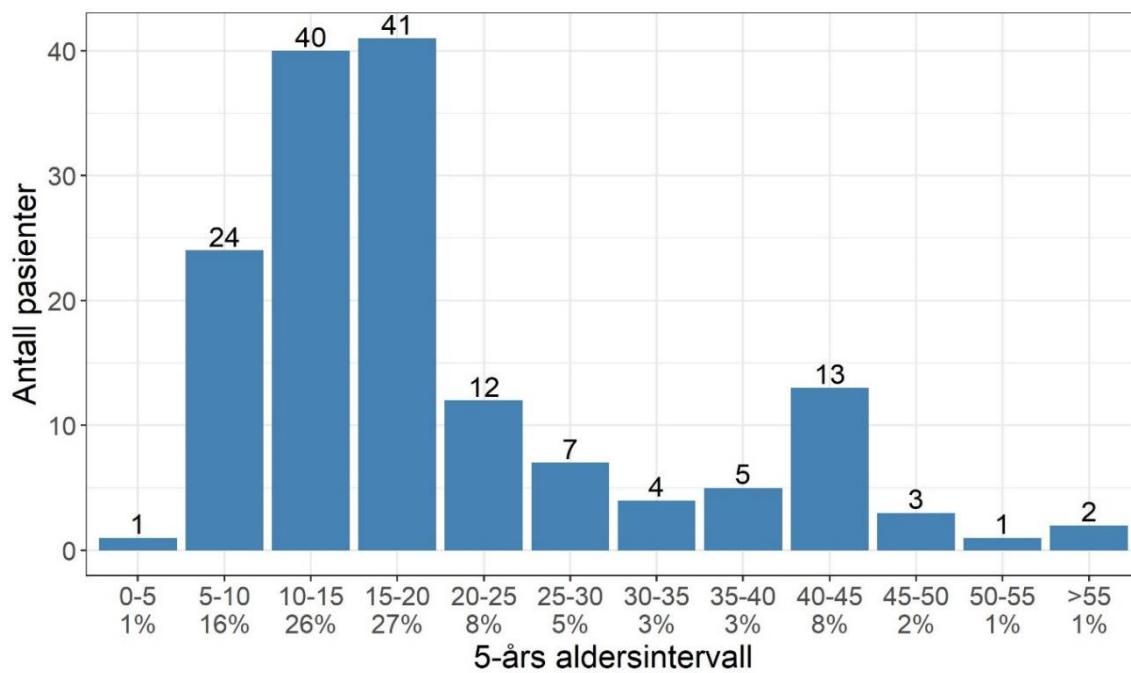


Figurene 4 til 6 viser aldersfordelingen i 5-års intervall ved sykdomsdebut, diagnose og inklusjon i registeret for alle pasientene.

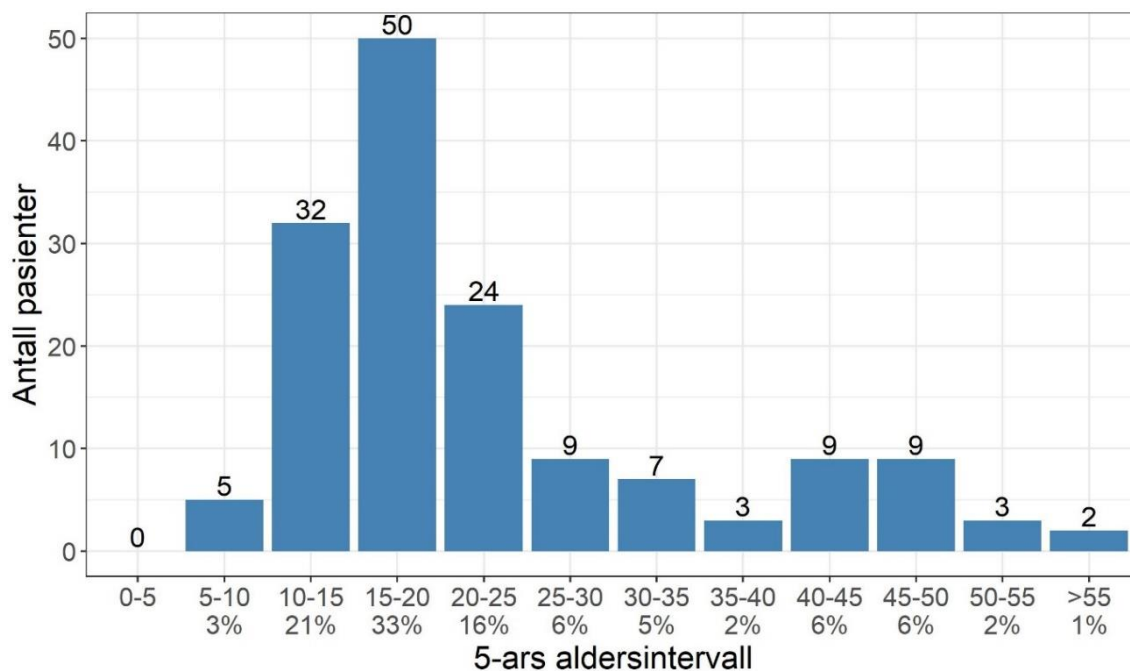
Figur 4: Aldersfordeling ved tidspunkt for sykdomsdebut vist i 5-års intervall



Figur 5: Aldersfordeling ved diagnostidpunkt vist i 5-års intervall



Figur 6: Aldersfordeling ved inklusjon i narkolepsiregisteret vist i 5-års intervall



#### Tidsperiode fra vaksinasjon med Pandemrix-vaksinen til sykdomsdebut

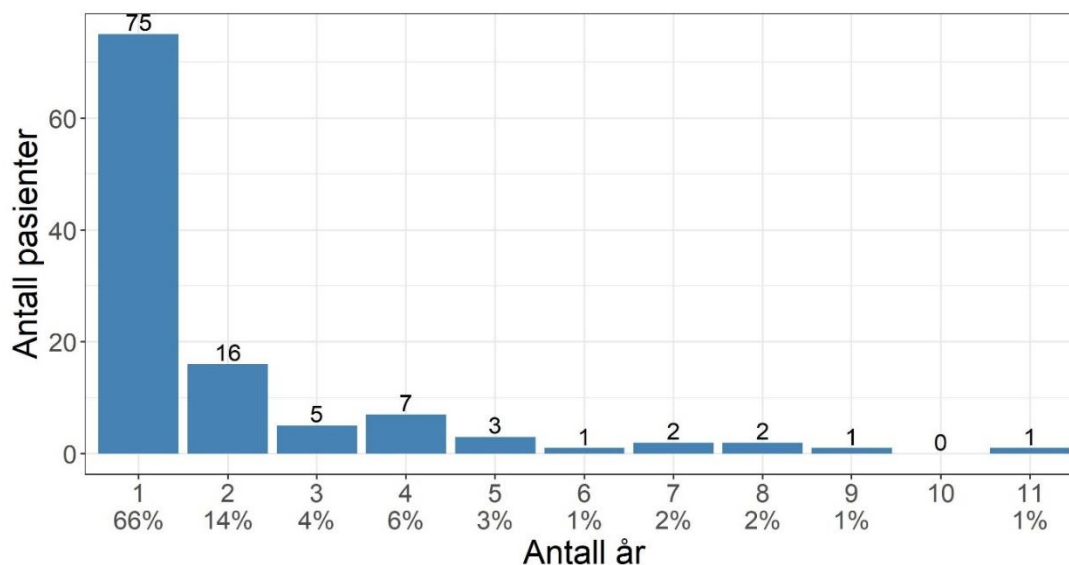
I Norge ble Pandemrix-vaksinasjonene utført i perioden fra oktober 2009 til mars 2010 (<https://legemiddelverket.no/nyheter/bivirkninger-av-vaksiner-hva-lerte-vi-av-pandemien-i-2009>). 76 % av pasientene i narkolepsiregisteret er oppført med vaksinasjonsdato for Pandemrix-vaksinen (PAN02) i det nasjonale vaksinerregisteret SYSVAK. Det gjør det mulig å beregne tid fra vaksinasjonsdato til sykdomsdebut for disse pasienter (tabell 4). Tre av pasientene som hadde sykdomsdebut før oktober 2009, ble senere Pandemrix-vaksinert. Disse 3 er ekskludert fra beregningene samt tabell 4 og figur 7. Videre er de 12 pasienter som er vurdert som sannsynlig vaksinerte (de rapporterte at de ble vaksinert i massevaksinasjoner på arbeidsplassen eller på skolen (helsearbeidere, lærere, elever m.m.)), men som ikke står oppført i SYSVAK, ekskludert fra beregningene samt tabell 4 og figur 7 fordi det mangler eksakt vaksinasjonsdato for disse.

Tabell 4: Tid fra vaksinasjon med Pandemrix-vaksinen til sykdomsdebut (113 pasienter)

	Minimum	Median	Maksimum	Gjennomsnitt
Måneder	0	6,0	126	16
År	0	0,5	11	1,3



Figur 7: Tid fra vaksinasjon med Pandemrix-vaksinen til sykdomsdebut vist i hele år (113 pasienter)



### Fordeling av pasienter på fylker og regionale helseforetak

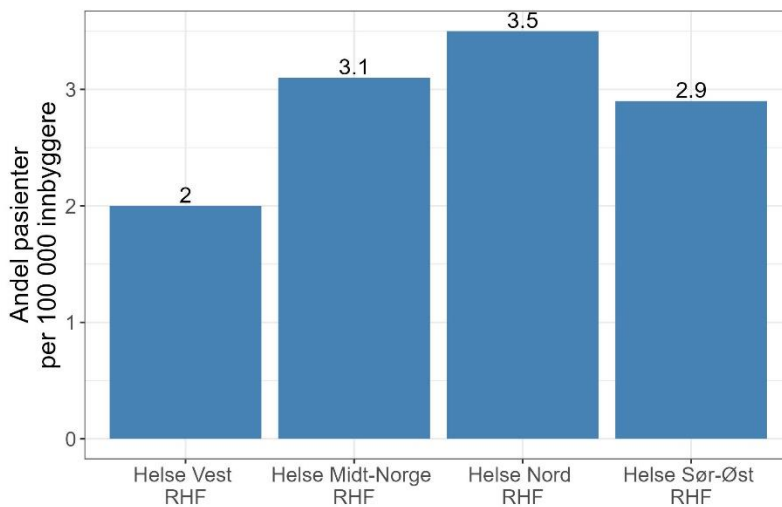
I tabell 5 vises det antall inkluderte pasienter per fylke. Når pasientene beregnes som andel per 100 000 innbyggere er forskjellene små og ikke statistisk signifikante verken på fylkesnivå eller samlet på regionalt helseforetak-nivå (figur 8).

Tabell 5: Pasientene fordelt på fylker og regionale helseforetak ved første målepunkt

	Folketall per 31.12.2022 (SSB)	Antall pasienter	Pasienter per 100 000 innbyggere
Hele landet	5 488 984	153	2,8
Vestland	646 205	15	2,3
Rogaland	492 350	7	1,4
Møre og Romsdal	268 365	7	2,6
Trøndelag	478 470	14	2,9
Nordland	241 084	10	4,1
Troms og Finnmark	242 452	8	3,3
Agder	316 051	13	4,1
Vestfold og Telemark	429 101	15	3,5
Innlandet	373 628	15	4,0
Viken	1 292 241	27	2,1
Oslo	709 037	22	3,1
Helse Vest RHF	1 138 555	23	2,0
Helse Midt-Norge RHF	746 835	23	3,1
Helse Nord RHF	483 536	17	3,5
Helse Sør-Øst	3 120 058	90	2,9

Ikke alle har oppfølgende instans i samme helseregion som deres bostedsfylke ligger i.

Figur 8: Andel pasienter per 100 000 innbyggere i de fire regionale helseforetakene ved første målepunkt



## Forekomst av kliniske narkolepsisymptomer

### Ekstrem søvnighet på dagtid

Et sentralt symptom ved narkolepsi er den ekstreme søvnigheten på dagtid som oftest er første tegn på narkolepsi. 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. Ved barn kan søvnigheten spesielt i begynnelsen være karakterisert mer som en økt lengde av nattesøvnen samt endret «overtrøtt» adferd på dagtid (hyperaktivitet, irritabilitet/raseriutbrudd, følelseslabilitet, dårlig konsentrasjon osv.). Dette er derfor tatt med i vurdering av sykdomsdebut ved barn (figur 2-4). Men med henblikk på vurdering av om pasienten har selve symptomet «ekstrem søvnighet på dagtid» samt å få alvorlighetsgraden vurdert mest mulig likt for barn og voksne, anvendes da skår fra det validerte spørreskjemaet Epworth søvnighetsskala (ESS) [3] og svar fra to separate spørsmål om søvnighet i det validerte Stanford spørreskjemaet til dette. Positivt svar på minst ett spørsmål fra Stanford-skjemaet og/eller ESS skår  $\geq 11/24$  vurderes som «ja» til å ha symptomet ekstrem søvnighet på dagtid.

Graden av den subjektive dagtidssøvnigheten måles som ovennevnt ved ESS. ESS beskriver 8 dagligdagse situasjoner, og pasientene skal angi på en skala fra 0 til 3 hvor sannsynlig det er at han/hun sovner eller dør av i den gitte situasjonen. Maksskår er 24 poeng. Skår fra 11 og høyere brukes som indikasjon på sikker økt dagtidssøvnighet.

Gjennomsnittlig ESS-skår var 18/24 (se tabell 6), hvilket er en veldig høy skår, på linje med det man ser i andre lands NT1-kohorter [4].

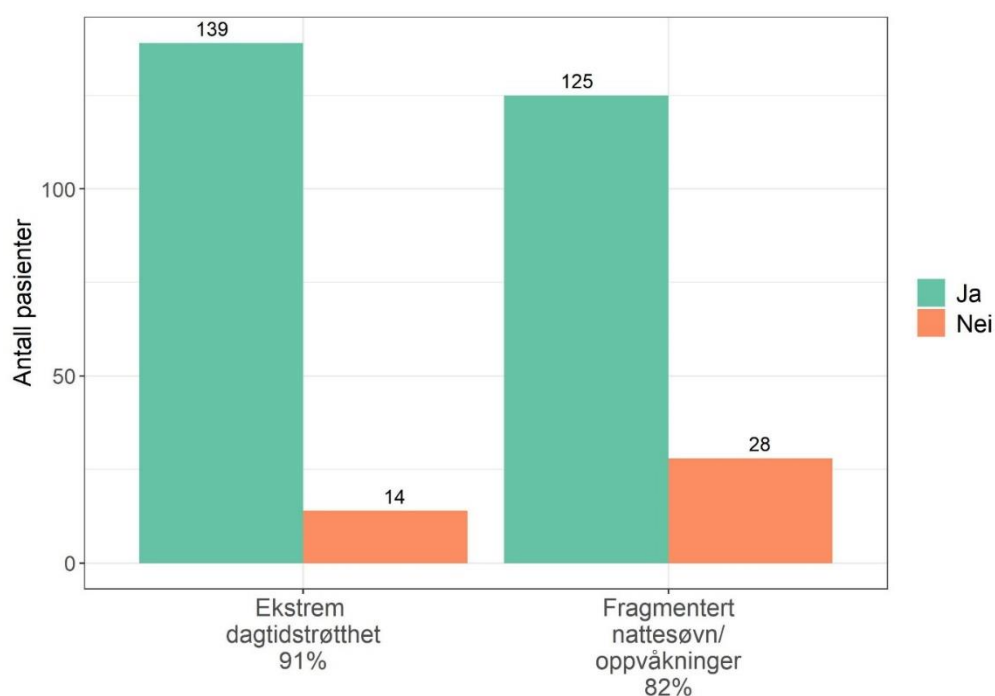
Tabell 6: Skår fra Epworth søvnighetsskala ved første målepunkt

	Gjennomsnitt	Minimum	Median	Maksimum
Skår fra Epworth søvnighetsskala	18	6,0	18	24

### Fragmentert nattesøvn

Dårlig nattesøvn med mange oppvåkninger (fragmentert nattesøvn) er også et meget vanlig symptom ved narkolepsi, særlig NT1, slik at både søvn og våkenhet kan være fragmentert gjennom hele døgnet. Etersom hypokretinerge nevroner i hjernen har som funksjon å stabilisere søvn og våkenhet, forklarer hypokretin-manglen ved NT1 hvorfor pasientene har denne 24-timers søvn/våkenhets-fragmentering.

Figur 9: Forekomst av våkenhet-fragmentering på dagtid og fragmentert nattesøvn ved første målepunkt



### Katapleksi, søvnrelaterte hallusinasjoner og søvnparalyse

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

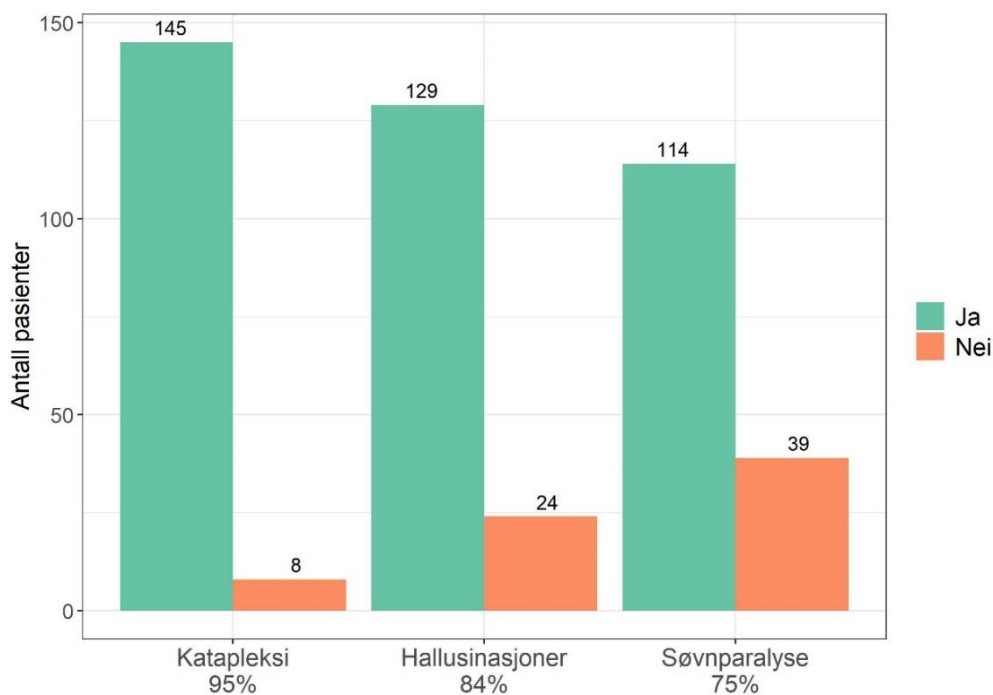
Dissosierte REM-søvn-symptomer er drømmelignende opplevelser og/eller lammelser i våken tilstand og/eller på dagtid: Katapleksi (forbigående muskelsvakhet eller muskellammelse utløst («trigget») av sterke følelser), hypnagoge/hypnopompe

hallusinasjoner (drømmelignende opplevelser mens man fortsatt er våken i forbindelse med innsovning eller oppvåkning) og søvnparalyse (lammelse i forbindelse med innsovning eller oppvåkning).

Mange narkolepsipasienter opplever i tillegg «ikke-triggede» katapleksianfall, men pasienten må ha anamnese med typiske triggede/følelsesutløste anfall for at man rent definatorisk kan kalle det sikker katapleksi. Det er viktig å notere seg er at barn med narkolepsi ofte har katapleksi kjennetegnet av mer generell/langvarig ikke-trigget muskelatoni. Dette kan typisk arte seg som «slapt» ansikt med ptose av øyelokk (hengende øyelokk), åpen munn, tungeprotusjon (at tungen stikker frem) og grimasering i forsøk på for eksempel å åpne øynene, samt ustødig gange. Slik ikke-trigget muskelatoni som i tillegg kan forverres ved emosjonelle triggere slik at barnet for eksempel ved å se morsomme filmer/ved å flire og le, da kan falle sammen/kollapse.

Forekomsten av disse symptomene som inngår i narkolepsiregisteret er identifisert gjennom en norsk versjon av det validerte spørreskjemaet: «Stanford spørreskjema om søvn» [5] samt semistrukturerte intervju som spesifikt rettes inn mot søvn sykdommer og narkolepsisymptomer. Fordelingen av symptomene er vist i figur 10. Alle pasientene har opplevd minst ett av disse symptomene minst en gang i livet, og 67 % har opplevd alle tre dissosierte REM-søvn-symptomer én eller flere ganger i livet.

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



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

Symptomet dagtidssøvnighet skal ifølge de internasjonale diagnosekriterier også måles objektivt i de fleste tilfellene. Dette gjøres ved å måle gjennomsnittlig innsovningstid for multippel søvnlatenstest (MSLT). For NT1 og NT2 er diagnostisk positive funn fra MSLT-registreringene en gjennomsnittlig innsovningstid  $\leq 8$  minutter og sleep onset REM (SOREM)-søvn innen 15 minutter etter innsovning på  $\geq 2$  av deltestene (tabell 1, kriterium B1a). Dersom SOREM registreres på PSG-registreringen utført natten før MSLT-registreringen skal denne telles med i totalt antall SOREM-perioder. Alternativt kan NT1 ifølge de nye ICSD-3TR-kriterier nå også diagnostiseres *uten* MSLT i de tilfeller hvor pasienten har sikker katapleksi og der er en SOREM på PSG (diagnosekriteriet B1b); eller hvis pasienten har lav CSF hypokretin-1 nivå (uansett om pasienten har katapleksi eller ikke) (diagnosekriteriet B2). Tabell 7 og figur 11 viser resultatene fra narkolepsiregisterkohortens valideringssøvntester utført ved NevSom som ledd i deltakelsen i opplærings- og undervisningsprosjektet. De validerte PSG/MSLT-registreringene har den fordel at de er utført på samme måte, med samme utstyr for alle pasientene. Det betyr at de er direkte sammenlignbare.

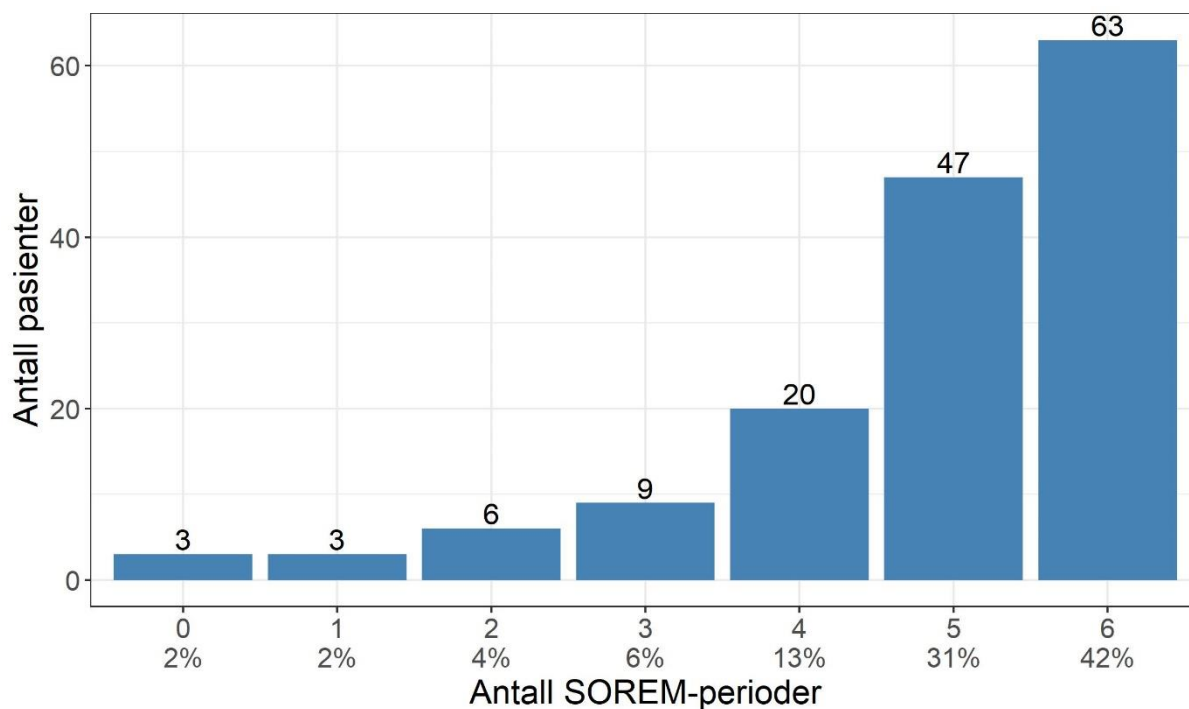
Pasientene hadde en gjennomsnittlig søvnlatens på 3,0 minutter (median verdi 2,1 minutt), hvilket er uttrykk for ekstrem objektiv søvnighet. Gjennomsnittlig antall SOREM-perioder i MSLT-registreringene var 4,3 av 5 mulige, hvilket også er svært høyt. Over halvparten av pasientene (56 %) hadde i tillegg SOREM i PSG-registrering. PSG SOREM er, når andre søvnsykdommer er utelukket, spesifikt for narkolepsi type 1, som er årsaken til innførelsen av det nye B1b kriteriet i ICSD-3-TR [4].

Tabell 7: Innsøvningstid og antall SOREM-perioder fra MSLT- og PSG-registreringene ved første målepunkt

	Gjennomsnitt	Minimum	Median	Maksimum
Innsøvningstid MSLT (minutt)	3,0	0,1	2,1	19
SOREM; kun MSLT (antall)	4,3	0	5,0	5,0
SOREM; MSLT + PSG (antall)	4,9	0	5,0	6,0

MSLT = multippel søvnlatenstest; PSG = polysomnografi; SOREM = REM-søvn innen 15 minutter etter innsovning. \*To pasienter gjennomførte ikke søvntestene.

Figur 11: Antall SOREM-perioder fra MSLT- og PSG-registreringene ved første målepunkt



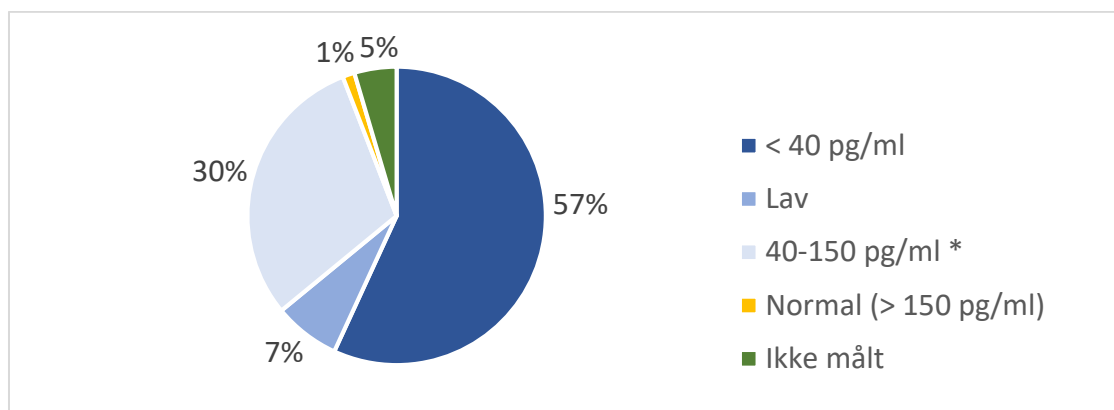
SOREM = REM-søvn innen 15 minutter etter innsovning. Det var mulig å oppnå 6 SOREM-perioder (SOREM-perioder i 5 søvnlatsdeltester pluss SOREM i PSG-registreringen). \*To pasienter gjennomførte ikke søvntestene.

## Hypokretinfordeling

Lavt hypokretinnivå i spinalvæsken ( $\leq 150$  pg/ml i Norge) utgjør et av diagnosekriteriene (tabell 1, kriterium B2) for NT1. Analyser av CSF hypokretin-1 utføres i Norge utelukkende ved Hormonlaboratoriet, Oslo universitetssykehus HF. Lavt hypokretin-nivå påvises når CSF hypokretin-1 nivået er lik med eller lavere enn 1/3 av gjennomsnittsverdien i den gjeldende normalbefolkningen (dvs  $\leq 150$  pg/ml for hypokretin-analyser i Norge) [6,7].

95 % av pasientene i narkolepsiregisteret hadde målt hypokretinnivået i spinalvæsken. For 7 % var det ikke angitt en eksakt verdi, kun at nivået var «lavt» (dvs lavere enn 150 pg/ml). 87 % hadde en oppgitt tallverdi for hypokretinnivået som lik med eller lavere enn 150 pg/ml, mens nivået var normalt for 1 % av prøvene. 57 % hadde såkalte «umålelige verdier» dvs. verdier under analysemetodens minimumsnivå, som er 40 pg/ml. Fordelingen er vist i figur 12.

Figur 12: Hypokretin-1 nivå i spinalvæsken



\*Én pasient med har to målinger på henholdsvis 150 og 152 pg/ml er inkludert i gruppen med målinger mellom 40-150 pg/ml.

## Diagnostisk forsinkelse

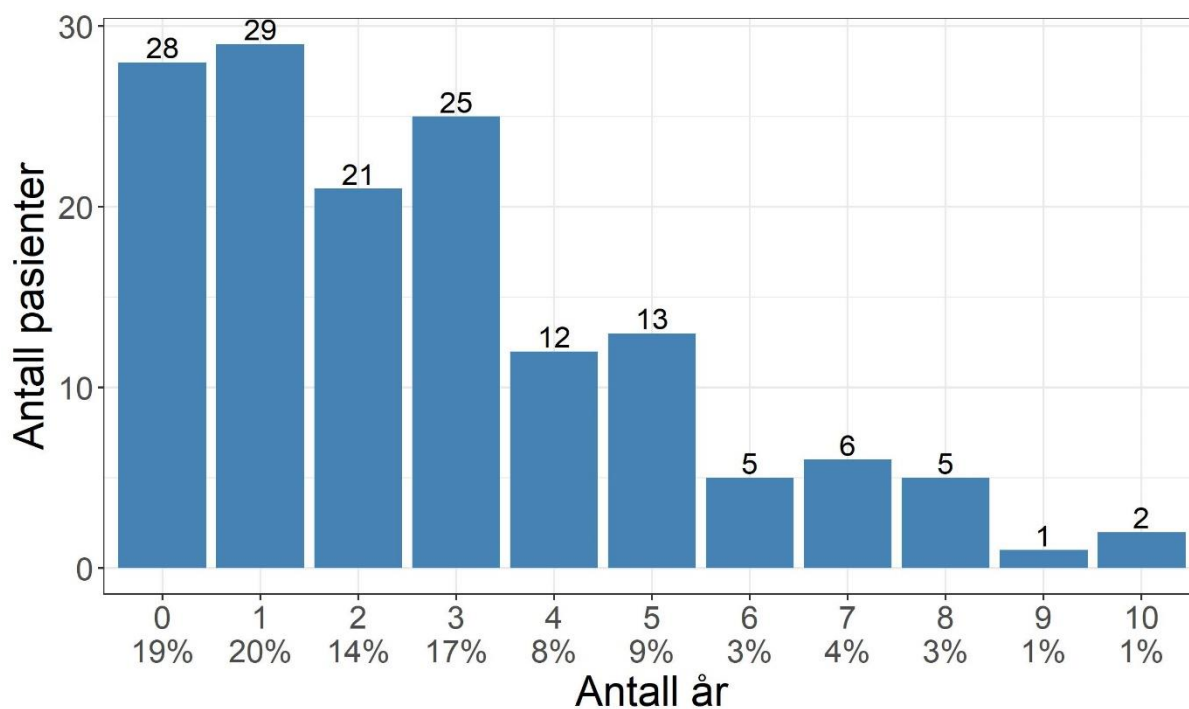
Diagnostisk forsinkelse er tidsperioden fra debut av enten ekstrem søvnighet og/eller katapleksi til diagnosen blir satt. Tabell 8 viser den diagnostiske forsinkelsen samlet for narkolepsiregisterkohorten henholdsvis på landsbasis og fordelt på helseregioner. Median diagnostisk forsinkelse for alle pasientene var 2,9 år. De som var vaksinert med Pandemrix-vaksinen hadde 9 måneders kortere diagnostisk forsinkelse sammenlignet med de som var uvaksinerte. Denne forskjellen var dog ikke statistisk signifikant.

Tabell 8: Diagnostisk forsinkelse

Diagnostisk forsinkelse	Prosentandel	Minimum [måneder (år)]	Median [måneder (år)]	Maksimum [måneder (år)]	Gjennomsnitt [måneder (år)]
Hele landet (n=153)		1,0 (0,1)	35 (2,9)	323 (27)	43 (3,6)
Vaksinerte (n=116)	76	1,0 (0,1)	32 (2,7)	134 (11)	40 (3,3)
Uvaksinerte (n=37)	24	6,0 (0,5)	41 (3,4)	323 (27)	51 (4,3)
Helse Vest RHF (n=23)	15	7,0 (0,6)	29 (2,4)	78 (6,5)	38 (3,2)
Helse Midt-Norge RHF (n=23)	15	6,0 (0,5)	46 (3,8)	105 (8,8)	44 (3,7)
Helse Nord RHF (n=17)	11	6,0 (0,5)	21 (1,8)	323 (27)	44 (3,7)
Helse Sør-Øst RHF (n=90)	59	1,0 (0,1)	37 (3,0)	134 (11)	44 (3,6)

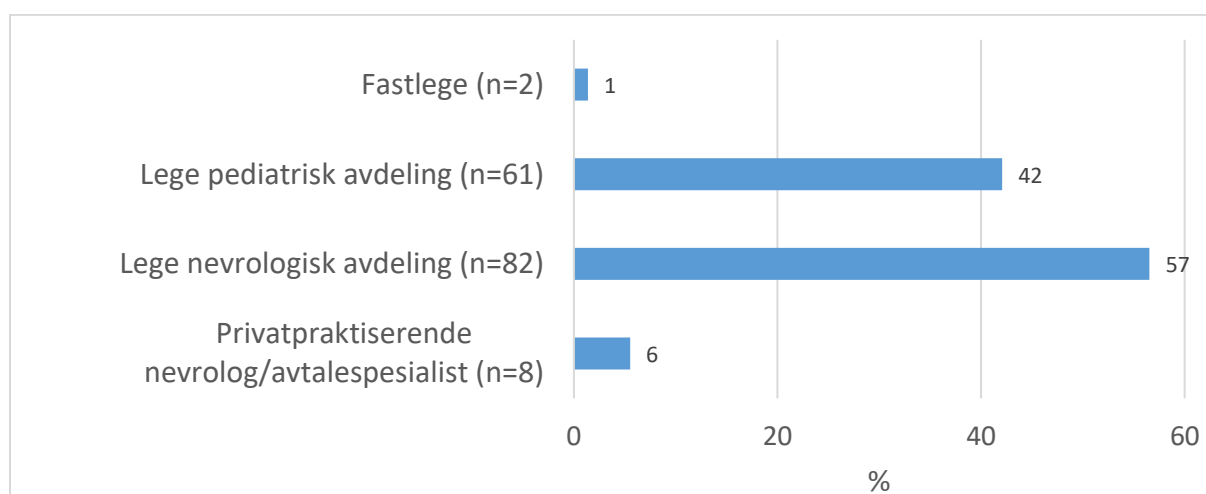
Figur 13 fremstiller den diagnostiske forsinkelsen fordelt per antall år. Å være diagnostisert i år 0 betyr at det har gått mindre enn 12 måneder fra symptomdebut til diagnostisering, år 1 betyr at det har gått mellom 12 og 24 måneder fra symptomdebut til diagnostisering, osv.

Figur 13: Diagnostisk forsinkelse vist i antall år



## Medisinsk oppfølging

Figur 14: Pasientenes kontaktpunkt for oppfølging i helsetjenesten (faggruppe og instans) ved første målepunkt





Behandlerne kan være tilknyttet spesialisthelsetjenesten enten ved sykehus, habiliteringstjenesten eller være avtalespesialist eller være utenom spesialisthelsetjenesten (privatpraktiserende). Tallene i registeret er basert på den/de instanser som pasienten har angitt som sitt kontaktpunkt i helsetjenesten /som er mottaker av NevSom journalnotater/epikriser ved første målepunkt i tillegg til fastlegen. To pasienter angav kun fastlegen som behandlerne.

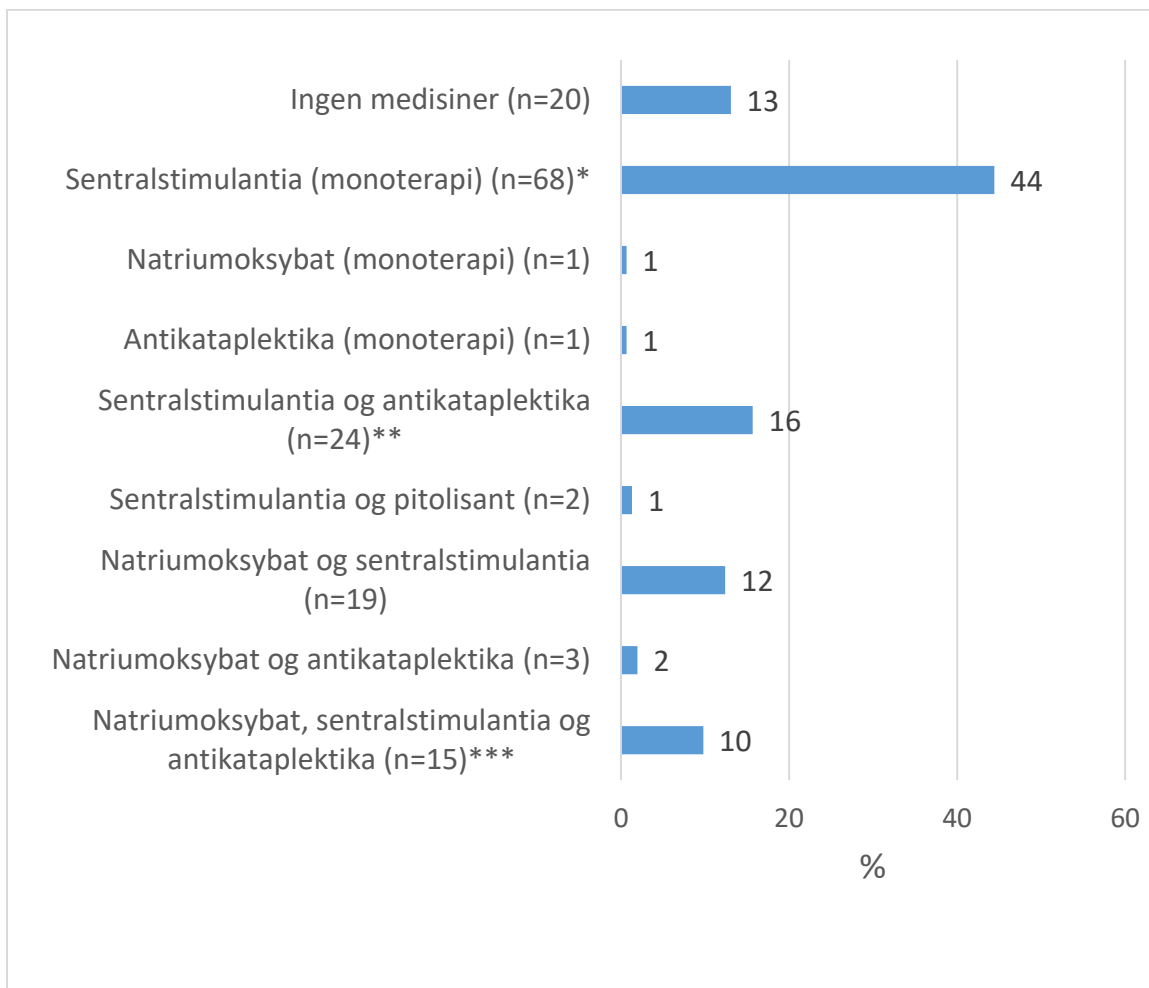
## **Medikamentell behandling**

Pasientene i kohorten ble i varierende grad behandlet med sentralstimulerende legemidler på dagtid (typisk; metylfenidat, modafinil, pitolisant, eller amfetaminer) rettet mot den ekstreme søvnigheten, antikataplektiske legemidler (typisk: venlafaxin, klomipramin, pitolisant og imipramin) mot katapleksi og de andre REM-søvnns dissocierte symptomene, samt nattbehandling med natriumoksybat (Xyrem) som har en mer gjennomgripende effekt på alle symptomene ved NT1, inkludert å være den eneste behandling for den fragmenterte nattesøvnen som NT1-pasientene ofte også plages av (fremstilt i figurene 9 og 10).

Ved første målepunkt fikk 133/153 pasienter (87 %) medikamentell behandling for narkolepsi. Figur 15 viser type medikament de fikk, oppdelt etter medikamentkategorier og på landsplan. Det er også angitt om det er monoterapi eller kombinasjonsbehandling. 20/153 pasienter (13 %) fikk ingen medikamenter for sin narkolepsi.

113/133 av de medisinerte pasientene fikk sentralstimulerende medikamenter for søvnighet på dagtid enten i monoterapi eller kombinasjonsbehandling, mens 65/133 (49 %) av de medisinerte pasienter fikk antikataplektisk behandling (20/133 pasienter fikk natriumoksybat, 25/133 pasienter fikk Venlafaxin, Klomipramin eller Imipramin, 18/133 pasienter fikk både natriumoksybat og venlafaxin, klomipramin eller imipramin, og 2/133 fikk pitolisant). Til sammenligning hadde 95 % av narkolepsipasientene symptomet katapleksi og 90 % hadde andre dissocierte REM-søvnns symptomer (hallusinasjoner eller søvnparalyse). Det vil si at ut av de 145 pasienter med katapleksi, var 80/145 (55 %) av disse ikke i behandling med medikamenter med antikataplektisk effekt. Videre rapporterte 125/153 (82 %) om fragmentert nattesøvn, men 87/125 (70 %) var ikke i behandling med natriumoksybat.

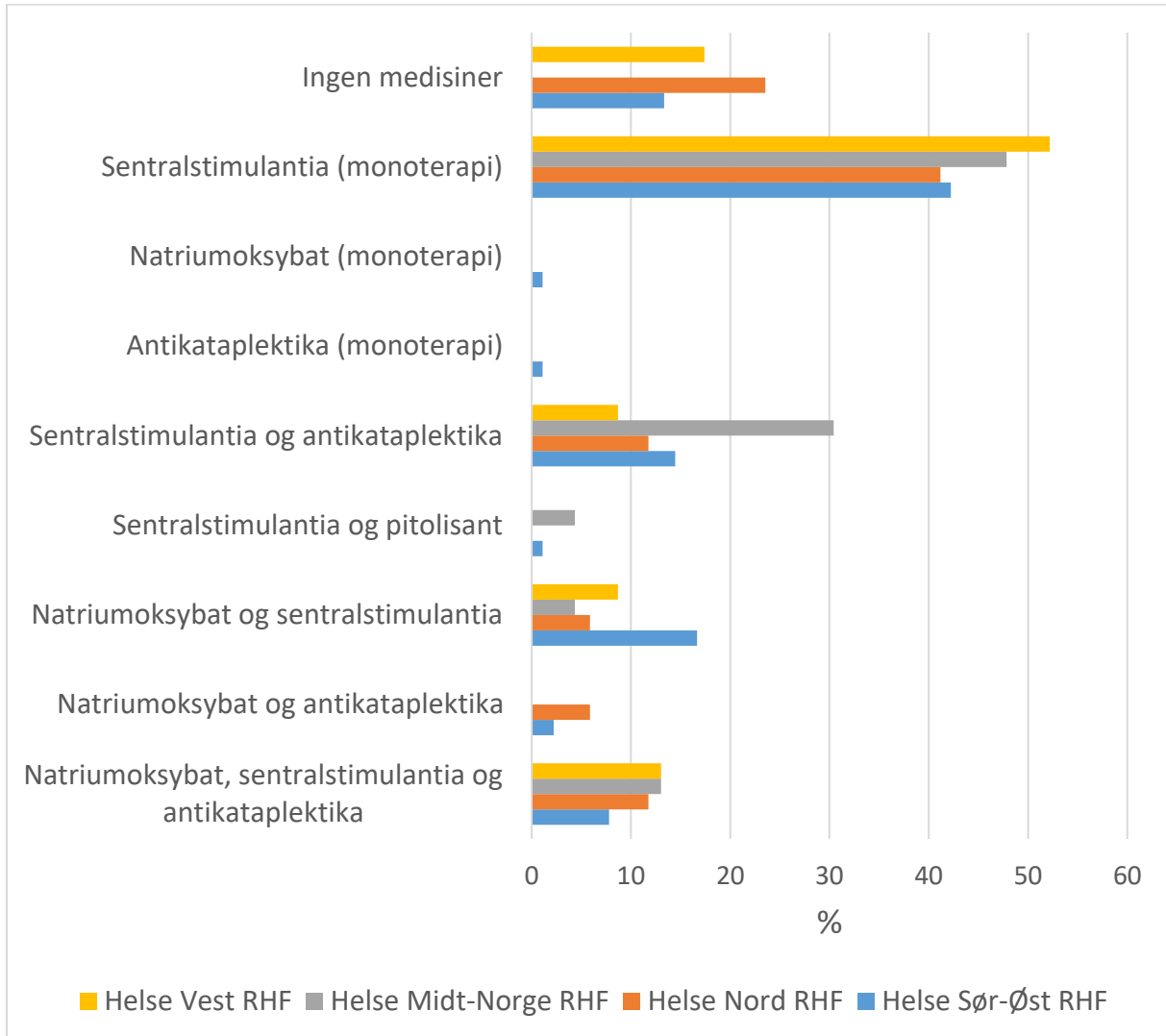
Figur 15: Medikamentell behandling ved første målepunkt på landsplan



\*i kombinasjon med melatonin (n=3), \*\*i kombinasjon med melatonin (n=2), \*\*\*i kombinasjon med zopiclone (n=1). Kategorien «sentralstimulantia» omfatter preparatene Concerta, Ritalin, Equasym, Medikinet, Modiodal, Racemisk amfetamin, Metamina, Attentin, Elvanse og Aduvanz, kategorien «antikataplektika» inneholder antidepressive preparater med antikataplektisk effekt: Venlafaxin, Venlix, Effexor, Anafranil, Fontex, Fluoxetin, Ecitalopram, Imipramin, Wellbutrin og Setralin. Pitolisant og natriumoksybat (Xyrem) har – foruten andre effekter – også antikataplektisk effekt.

Oppdelt på de fire helseregioner ses, på figur 16, at det ikke er regionale signifikante forskjeller i måten å medikamentelt behandle narkolepsi på.

Figur 16: Medikamentell behandling ved første målepunkt fordelt på regionalt helseforetak



Helse Vest RHF: n = 23, Helse Midt-Norge RHF: n=23, Helse Nord RHF: n = 17 og Helse Sør-Øst RHF: n=90

## Arbeidsstatus, sysselsetting og mottak av økonomiske ytelser ved første målepunkt

Tabell 9: Arbeidsstatus, sysselsetting og mottak av økonomiske ytelser ved første målepunkt

	Skole- elev %	Vgs* %	Student § %	I arbeid# %	Arbeids- ledig# %	Sykemeldt # %	AAP# %	Ufø# %
Hele landet (n=153)	32	24	6,5	23	2,6	3,3	9,8	7,2
Helse Vest RHF (n=23)	26	35	8,7	22	0,0	4,3	4,3	8,7
Helse Midt- Norge RHF (n=23)	35	8,7	4,3	26	4,3	13	17	8,7
Helse Nord RHF (n=17)	41	18	5,9	24	5,9	5,9	12	5,9
Helse Sør-Øst RHF (n=90)	31	27	6,7	22	2,2	0,0	8,9	6,7

Verdiene i tabellen er prosentandel av totalt antall pasienter i hele landet og i de regionale helseforetakene. Vgs = videregående skole, AAP = arbeidsavklaringspenger, RHF = regionalt helseforetak. \*Kategorien videregående skole inkluderer også de arbeider som lærlinger og de som tar opp fag fra videregående skole som privatist; §kategorien student inkluderer dem som er studenter ved folkehøgskoler, høyskoler eller universiteter; #for kategoriene merket med # fremkommer ikke stillingsstørrelser, eller hvorvidt arbeidsledighet, sykemelding, AAP eller uføretrygd er full eller gradert. Merk også at hver pasient kan inngå i flere kategorier (for eksempel kan de være 70 % i jobb og 30 % ufør), hvilket resulterer i at prosentene summerer til mer enn 100.

Ved inklusjon i undervisnings- og opplæringsoppholdet på NevSom svarte 86/153 (56 %) at de var elever ved grunnskole, videregående skole, eller at de arbeidet som lærlinger. Gjennomsnittsalderen i denne gruppen var 15 år, og aldersspennet var fra 8 til 22 år. Aldersfordelingen kan antyde at de fleste har fulgt et tilnærmet normert skoleforløp, men det er viktig å være klar over at data sier ikke noe om forsinkelser eller fravær i skolegangen.

I den andelen som svarte at de studerte ved folkehøgskole, høyskole eller universitet (9/153 (6 %)) var gjennomsnittsalderen 23 år, og aldersspennet var fra 20 til 27 år.

I den andelen av kohorten som svarte at de var i arbeid, det vil si 35/153 (23 %) var gjennomsnittsalderen 35 år, og aldersspennet var fra 19 til 62 år. Av de 35 pasienter i jobb svarte kun 14 at de arbeidet i full stilling. Videre svarte 11 at de arbeidet i redusert stilling i kombinasjon med delvis arbeidsløshet, gradert sykemelding, gradert AAP, eller gradert uførhet, og 10 at de selv hadde valgt å arbeide redusert stillingsstørrelse, eller arbeidet deltid samtidig med å studere eller ta opp fag fra videregående for å søke seg til videre studier, eller at de arbeidet som vikar uten fast ansettelse. Data om stillingsstørrelse for to deltakere mangler. De inngår i kategorien for deltidsarbeid. Videre svarte 2/153 å være helt arbeidsledig, 2/153 svarte at de var fullt sykemeldt, 11/153 svarte at de hadde arbeidsavklaringspenger (fullt eller gradert), og 8/153 svarte at de var uføretrygdet (fullt eller gradert).

## Oppsummering

Denne rapporten inneholder data for de 153 norske narkolepsipasienter, som per nå utgjør kohorten i Norsk narkolepsiregister.

Likt som i andre lands NT1-kohorter [4] samt en meta-studie som rapporterte størst økning av NT1 i aldersgruppen 5-19 år etter H1N1/høsten 2009 [8], ses fortsatt at det i den norske H1N1-NT1-kohorten er langt flere barn og ungdommer (< 18 år) (73 %) enn voksne pasienter (27 %) ved sykdomsdebut. Ved diagnosetidspunktet er dette i den norske kohorten endret til 60 % barn og ungdommer (< 18 år) og 40 % voksne. Selv om den typiske norske narkolepsipasienten er et barn eller en ungdom/ung voksen når de første symptomene oppstår, så er det viktig å huske på at voksne også kan få narkolepsi.

Narkolepsi er fortsatt en sykdom med betraktelig diagnostisk forsinkelse. H1N1-NT1 pasientene diagnostiseres i gjennomsnitt nærmere tre år etter symptomdebut, og noen av registerets pasienter ble først diagnostisert opp til ni år eller lenger etter at sykdommen startet. Dette betyr at også et betydelig antall narkolepsipasienter diagnostiseres i regi av voksenavdelinger/privat praktiserende spesialister (hovedsakelig nevrologiske avdelinger/spesialister) selv hvis deres sykdom starter i barne-/ungdomsalder.

Å få stillet diagnosen fortrest mulig er viktig for å redusere sykdomsbyrden og bedre den lave livskvalitet ved NT1 [9]. En diagnose medfører mulighet for persontilpasset behandling og oppfølging av pasienten. I en stor europeisk studie fant man over en årrekke (1990-2018) at den mediane diagnostiske forsinkelse var 5,3 år. Sammenlignet med det øvrige Europa kan det derfor på den ene siden fremstå som om at registrets norske mediane diagnostiske forsinkelse på 2,9 år er «bra». Men på den anden side så kan nesten tre års diagnostisk forsinkelse likeså godt ses som «for dårlig», da det for eksempel også tilsvarer at norske narkolepsipasienter – som gjennomsnittlig er 13 år ved sykdomsdebut – da går udiagnostiserte og derved ubehandlede gjennom hele ungdomsskolen.

Det er dog også viktig å notere seg at diagnostisk forsinkelse inneholder to «forsinkelser», slik at den består av 1) tiden fra symptomstart til pasientens første legebesøk (engelsk: patient's delay) og 2) tiden fra første legebesøk til diagnosen settes (engelsk: doctor's delay). Det vil si at den nåværende oppgjorte diagnostiske forsinkelse for registerets kohorte ikke sier noe om *hvor* i tidslinjen forsinkelsen hovedsakelig oppstår og heller ikke sier noe om *årsakene* til forsinkelsen. Videre er den diagnostiske forsinkelse i registeret beregnet samlet for en årrekke, dvs. den viser ikke om det er en utvikling i diagnostisk forsinkelse (bedring/forverring) over tid. Det har tidligere vært fremført i litteraturen at den diagnostiske forsinkelse for narkolepsi bedres over tid, men i motsetning til dette fant man i den ovennevnte europeiske studie, at den diagnostiske forsinkelse var ganske stabil gjennom de 30 årene studien analyserte [9]. På fagrådsmøtet i 2023 var det enighet om at det ville være gunstig hvis registeret kunne anvende en kvalitetsindikator for «rimelig» eller «akseptabel» diagnostisk forsinkelse, til anvendelse på landsplan og regionalt. Men hva et slikt «cut-off» for diagnostisk forsinkelse spesifikt burde være har vi ikke per i dag grunnlag for å fastslå. Det blir derfor viktig i årene som kommer og i takt med større dekningsgrad i registeret (se nedenfor under videreutvikling av registeret) å følge den diagnostiske forsinkelse, optimalt sett også oppdelt på «Patient's delay» og «Doctor's delay» slik at man kan målrette innsatsen i tjenestetilbudet mot dette.

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 NT1-pasientkohorter i utlandet [4]. Som noe nytt bekrefter registeret at fragmentert (dårlig) nattesøvn er et sentralt symptom også ved norske NT1-pasienter, hvor det finnes ved >80 %. Da pasienter med narkolepsi i tillegg har fragmentert våkenhet (søvnanfall/søvnighet) på dagtid og REM-søvnssymptomer, bekrefter dette således at også norske pasienter har en 24-timers sykdom, slik man ser det i andre land. Registeret viser også at over halvparten av pasientene hadde for tidlig forekommende REM-søvn på natten, såkalt «Sleep onset REM» (SOREM) i PSG-registrering. PSG SOREM er i andre lands kohorter, når andre søvn sykdommer er utelukket, funnet å være spesifikt for narkolepsi type 1, som er årsaken til innførelsen av det nye B1b kriteriet i den nye oppdateringen av de internasjonale diagnose-kriterierne (ICSD-3-TR). Funnene fra våre norske H1N1-NT1 pasienter er derved på linje med utenlandske NT1-kohorter også på dette punktet [2,4].

Da symptomene videre finnes i alvorlig grad, viser registeret samlet sett at narkolepsi også i Norge er en alvorlig hjernesykdom med stor sykdomsbyrde.

Sykdommen er fra både klinisk erfaring samt utenlandske publikasjoner kjent å ha betraktelig innvirkning på pasientens arbeidsevne [10,11]. Registeret viser tegn til at dette nok også er tilfellet i Norge, da kun 60 % (35/58) av de voksne pasientene er i arbeid, samt at av disse er det kun 40 % (14/35 pasienter) som er i fulltidsarbeid. Sammenholdt med at yngre pasienter som fortsatt er studenter eller skoleelever (og som ikke inngår i «i arbeid» gruppen) utgjør over halvparten av den samlede registerkohorten, blir det derfor særlig viktig å følge opp utviklingen av symptomer og alvorlighetsgrad for pasientene, samt hvordan de gjennomfører utdanning og arbeidsliv videre.

Ekstrem søvnighet på dagtid er det symptomet pasientene hyppigst får medikamentell behandling for. I motsetning til dette bemerkes det at katapleksi og de andre REM-assosierte symptomene, som også er meget hyppige symptomer i kohorten, kun i beskjeden grad er medikamentelt behandlet. 13 % var medikamentelt helt ubehandlet. Til slutt bemerkes særlig at kun et fåtall pasienter (16 %) fikk nattbehandling for sin narkolepsi, med legemidlet natriumoksybat, som er kjent for å være en god kombinasjonsbehandling sammen med sentralstimulantia, og som gir synergistisk effekt overfor blant annet søvnighet og konsentrasjonsevne på dagtid samt bedrer katapleksi og dissosierte REM-symptomer. Natriumoksybat er også eneste godkjente behandling for den fragmentert nattesøvnen. 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)[12] anbefalt som førstelinjebehandling ved narkolepsi som har symptomer utover dagtidssøvnighet, dvs. majoriteten av pasientene. I NevroNEL [13], 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. I flere andre europeiske land har man organisert behandling og oppfølging av narkolepsi i regionale søvnssentre eller «søvngrupper» bestående av fagfolk på de større universitetssykehusene.

Registeret har foreløpig sparsom informasjon om ikke-medikamentell behandling, om tverrfaglig behandling og pasientrapporterte utfallsmål: PROM (pasient reported outcome measures). Videre er det heller ikke på det nåværende tidspunkt mulig å se signifikante forskjeller i behandling og oppfølging på regionalt nivå da den eksisterende inkluderte kohortestørrelsen er for liten.

## **Videreutvikling av registeret**

Det er 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.

Ved NevSom vil det i perioden 2022-2024 gjennomføres oppfølging av den eksisterende H1N1-NT1-kohorten. Majoriteten av disse pasienter har gitt samtykke til at også deres innsamlede follow-up data kan overføres til registret. Det er videre et fremtidig mål at også den tverrfaglige og den pasientrapporterte delen av narkolepsibehandlingen/oppfølgingen skal kunne belyses via registeret. I samråd med fagrådet er det derfor besluttet at neste rapport fra Norsk narkolepsiregister vil presentere kohortens oppfølgingsdata deriblant også PROM. Videre vil diagnostisk forsinkelse bli presentert fordelt på hver enkelt årstall og – hvis mulig – også oppdelt i «Patient's delay» og «Doctor's delay». I samråd med fagrådet vil det bli jobbet videre med diagnostisk forsinkelse som mulig kvalitetsindikator.

Det er et mål å utvide kohorten, slik at nasjonal dekningsgrad for narkolepsi både før/etter H1N1 økes, samt at de andre CNS-hypersomniene i Norge med tiden inkluderes i registeret. I samråd med fagrådet er det dog enighet om at dette må skje gradvis slik at man ikke mister oppfølgingen av den viktige og detaljert beskrevne norske H1N1-NT1 kohorten, som NevSom har fått som spesialoppdrag å følge fra norske helsemyndigheter v/ helse- og omsorgsdepartementet, samt at man må sikre en fortsatt tilstrekkelig høy datakvalitet i registeret. I samråd med fagrådet vil man i første omgang satse på å få økt dekningsgraden for barn i samarbeid med barneavdelinger ved landets sykehus.

## **Forskningsprosjekter tilknyttet registeret**

Det er forsket på data fra kohorten via prosjektet «Fenotype og patogenese ved narkolepsi etter H1N1-vaksinasjon i Norge», og flere artikler er publisert (se NevSoms hjemmeside for publikasjonsliste [14]). 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 i henhold til vanlig god registerpraksis formidle resultatene fra registeret som er vist i denne rapporten tilbake til deltakende pasienter og relevante fagpersoner ved å sende en papirutgave av rapporten til alle de inkluderte pasientene og til landets nevrologiske avdelinger og barneavdelinger.

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, via nyhetsbrev samt via Søvnforeningen.

Rapporten vil i tillegg bli sendt til Helsedirektoratet, Helse- og omsorgsdepartementet og fagdirektørene i hvert av landets fire helseforetak.



## Referanser

- [1] American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders, 3rd edition*. Darien, Illinois, US: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- [2] American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep disorders, 3rd edition, text revision*. Darien, Illinois, US: American Academy of Sleep Medicine; 2023.
- [3] 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
- [4] Kornum BR, Knudsen S, Ollila HM, et al. Narcolepsy. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:16100. DOI: 10.1038/nrdp.2016.100
- [5] 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.
- [6] 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
- [7] 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
- [8] Wijnans L, Lecomte C, de Vries C, et al. The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine* 2013;31(8):1246-1254. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.12.015
- [9] Zhang Z, Dauvilliers Y, Plazzi G, et al. Idling for Decades: A European Study on Risk Factors Associated with the Delay Before a Narcolepsy Diagnosis. *Nature and science of sleep* 2022;14:1031-1047. DOI: 10.2147/nss.S359980
- [10] Jennum P, Knudsen S, Kjellberg J. The economic consequences of narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2009;5(3):240-245.
- [11] 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
- [12] 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
- [13] Norsk nevrologisk forening. NEL - Nevrologiske prosedyrer. 2016; <https://nevrologi.legehandboka.no/>. Accessed 20. oktober, 2021.
- [14] 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.