



Vetenskapsrådet

UPPDATERAD KARTLÄGGNING AV FORSKNING MED RELEVANS FÖR UPPKOMST OCH BEHANDLING AV SJUKDOMEN NARKOLEPSI



UPPDATERAD KARTLÄGGNING AV FORSKNING MED RELEVANS FÖR UPPKOMST OCH BEHANDLING AV SJUKDOMEN NARKOLEPSI

VETENSKAPSRÅDET

Box 1035

SE-101 38 Stockholm

VR1702

ISBN 978-91-7307-348-6

Uppdaterad kartläggning av forskning
med relevans för uppkomst och
behandling av sjukdomen narkolepsi

FÖRORD

Vetenskapsrådet har en ledande roll för att utveckla svensk forskning av högsta vetenskapliga kvalitet och bidra till samhällets utveckling. Det gör Vetenskapsrådet bland annat genom att finansiera forskning och forskningsinfrastruktur inom universitets- och högskolesektorn. Därutöver har myndigheten i uppgift att även göra forskningspolitiska analyser, utvärdera forskning och ge regeringen forskningspolitiska råd.

Denna rapport är ett svar på regeringens uppdrag U2016/04443/F att göra en uppföljning av den kartläggning av forskning med relevans för uppkomst och behandling av sjukdomen narkolepsi som genomfördes av Vetenskapsrådet 2011–2012. I uppdraget ingick också att med utgångspunkt från kartläggningen identifiera kunskapsluckor inom området. Rapporten omfattar en sammanställning av de nya forskningsresultat som har publicerats sedan den första kartläggningen och identifierar ett antal kunskapsluckor som skulle kunna vara av vikt för fortsatt forskning kring sjukdomen.

Vetenskapsrådet har inom ramen för uppdraget samrått med Läkemedelsverket, Folkhälsomyndigheten och Narkolepsiföreningen Sverige och andra berörda, samt med enskilda nationella och internationella experter. Vetenskapsrådet vill härmed framföra sitt varma tack till alla som lämnat konstruktiva förslag och gjort kloka inlägg.

Stockholm 2017-04-11

Jan-Ingvar Jönsson
Huvudsekreterare för medicin och hälsa
Vetenskapsrådet

INNEHÅLL

FÖRORD	2
SAMMANFATTNING	4
SUMMARY	5
INTRODUKTION	6
Narkolepsi	6
Uppdraget.....	6
Genomförande	6
KARTLÄGGNING AV FORSKNING MED RELEVANS FÖR NARKOLEPSI.....	8
Sambandet mellan narkolepsi och influensavaccin	8
Etiologi och patogenes bakom narkolepsi.....	9
Genetisk predisponering	9
Riskfaktorer	10
Immunologiska mekanismer	11
Nervcellnätverkens funktion	11
Behandling av narkolepsi	11
Symptom och diagnos.....	11
Behandling	12
Samsjuklighet.....	13
Framtida behandlingsalternativ	13
Sammanfattande beskrivning av kunskapsläget	14
Orsak bakom nervcells förlusten	14
Effekter av nervcells förlusten	14
Kartläggning av symptom.....	14
Kartläggning av forskningsproduktion och forskningsmiljöer	16
Bibliometrisk analys	16
Svensk forskning och kunskapsspridning	21
BILAGOR	23
Bilaga 1. Regeringsuppdraget.....	23
Bilaga 2. Samrådande organisationer och konsulterade experter	25
Samrådande organisationer.....	25
Intervjuade internationella experter	25
Intervjuade nationella experter	25
Deltagande experter vid 'hearing' den 13 mars 2017	25

SAMMANFATTNING

Vetenskapsrådet publicerade 2012 en kartläggning av forskning med relevans för uppkomst och behandling av sjukdomen narkolepsi, en rapport som även redovisade identifierade kunskapsluckor. Föreliggande rapport är en uppföljning av 2012 års kartläggning med fokus på vilken ny kunskap om narkolepsi som framkommit sedan dess.

Narkolepsi är en ovanlig neurologisk sjukdom som fått ökad uppmärksamhet de senaste åren då antalet diagnosticerade fall ökade kraftigt efter Pandemrix-vaccination mot svininfluensa 2009–2010. Sjukdomen kännetecknas av hjärnans oförmåga att kontrollera sömn och vakenhet som en följd av förlust av nervceller i hjärnan vilka producerar hormonet hypokretin. Sjukdomen debuterar vanligtvis vid ung ålder och de främsta symptomen är en uttalad sömnhet dagtid, rubbad nattsömn och attacker med plötslig kraftlöshet i musklerna, s.k. kataplexier. Svårighetsgraden i symptomen hos patienter skiljer sig mycket från fall till fall, men många lider av koncentrations- och inlärningssvårigheter, depression och störd ämnesomsättning vilket naturligtvis får stora effekter på det dagliga livet hos de som drabbas.

I Sverige lever ca 5 000 personer med narkolepsi. Till följd av massvaccineringen med Pandemrix då ca 350 barn och ungdomar drabbades av narkolepsi i Sverige har medvetenheten om sjukdomen ökat och detta har troligtvis lett till att antalen diagnosticerade fall per år fortfarande är högre än före pandemin.

Områden där det enligt 2012 års kartläggning ansågs behövas mer kunskap var:

- orsaker bakom nervcells förlusten
- effekter av nervcells förlusten
- kartläggning av symptom
- behandlingsstudier
- nya behandlingsalternativ.

Vad som orsakar narkolepsi är fortfarande oklart men troligtvis behövs en kombination av genetisk predisponering och yttre riskfaktorer. Några nya genassociationer har identifierats men ingen med stark predisponering för att utveckla sjukdomen. Några potentiella riskfaktorer, t.ex. streptokock-infektion, har föreslagits men inget konklusivt. Varför Pandemrix ökade risken för narkolepsi medan det snarlika vaccinet Arepanrix inte visade någon förhöjd risk är fortfarande inte heller klarlagt. Den tidigare teorin om att det var adjuvanset som kunde vara orsaken har avskrivits, och det finns numera indikationer på att vaccinen skiljer sig något åt. Tidigare ansågs Narkolepsi orsakad av Pandemrix ha kraftigare symptom än spontant utvecklad narkolepsi, men numera bedöms det vara samma sjukdom.

Teorin att narkolepsi är en autoimmun sjukdom kvarstår även om inga bevis har hittats hos patienter. Det finns däremot en del nya djurstudier på området som ytterligare stärker den hypotesen.

Narkolepsipatienter saknar, helt eller delvis, de nervceller i hjärnan som producerar hormonet hypokretin. Hypokretin reglerar vakenhet och sömn men även aptiten. Ett forskningsområde som har kommit längre sedan 2012 års kartläggning är forskning om samsjuklighet. Det har visat sig att narkolepsipatienter bl.a. har en ökad risk för att utveckla ADHD, fetma och depression. Vad som beror på hypokretin-brist och vad som är en konsekvens av sjukdomen narkolepsi är dock fortfarande oklart.

Många läkemedel används idag som inte är godkända för behandling av narkolepsi hos barn och ungdomar. Användningen av den sedativa drogen Natriumoxibat har ökat och det är viktigt att dokumentera dess behandlingseffekter och biverkningar. I februari 2012 lanserades Narkolepsiregistret där läkare kan registrera effekter och biverkningar av avancerade behandlingar. Longitudinella studier på olika läkemedelsbehandlingar har länge varit en kunskapslucka och kvalitetsregistret för narkolepsi skulle kunna vara en struktur för genomförande av sådana studier. Helst skulle dock sådana studier genomföras i nordisk samverkan.

Forskningen kring terapier som kan ersätta hypokretinet har utvecklats en hel del sedan 2012 års kartläggning och befinner sig i en tidig utvecklingsfas. Det är tveklöst en sådan typ av läkemedel som såväl patienter som läkare efterfrågar mest.

SUMMARY

In 2012, the Swedish Research Council published a survey of research of relevance to the onset and treatment of the disease narcolepsy; a report that also indicated identifiable knowledge gaps. The present report is a follow-up of the 2012 survey, focusing on new knowledge about narcolepsy that has emerged since then.

Narcolepsy is an uncommon neurological disease that has received increased attention in the last few years, as the number of diagnosed cases rose sharply following Pandemrix vaccination against swine influenza 2009–2010. The disease is characterised by an inability to control sleep and wakefulness as a result of loss of nerve cells in the brain that produce the hormone hypocretin. The disease usually starts at a young age, and the primary symptoms are pronounced sleepiness during daytime, disrupted night-time sleep and attacks with sudden loss of power in the muscles, known as cataplexy. The degree of symptom severity in patients varies a lot from case to case, but many suffer from concentration and learning difficulties, depression and metabolic disruption, which of course has a major impact on the day-to-day lives of sufferers.

In Sweden, approximately 5 000 persons live with narcolepsy. As a result of the mass vaccination using Pandemrix, when around 350 children and young persons in Sweden were affected by narcolepsy, awareness of the disease has increased, and this has probably led to the number of diagnosed cases per year remaining higher than before the pandemic.

Areas in which the 2012 survey indicated more knowledge was required are:

- Causes of neuronal cell loss
- Effects of neuronal cell loss
- Mapping of symptoms
- Treatment studies
- New treatment options

The causes of narcolepsy are still unclear, but it is probable that a combination of genetic predisposition and external risk factors is required. Some new gene associations have been found, but none with a strong predisposition for developing the disease. Some potential risk factors, such as streptococcus infection, have been proposed but not been found conclusive. Nor has it yet been established why Pandemrix increased the risk of narcolepsy, while the similar vaccine Arepanrix did not show any increased risk. The previous theory of adjuvance being the cause has been written off, and there are now indications that the vaccines differ slightly. Contrary to in 2012, however, narcolepsy caused by Pandemrix is now considered to be the same disease as spontaneous developed narcolepsy.

The theory that narcolepsy is an auto-immune disease remains, even though no evidence has been found in patients. On the other hand, there are now some new studies on animals in the area that further reinforce this hypothesis.

Narcolepsy patients lack the nerve cells in the brain that produce the hormone hypocretin. Hypocretin regulates wakefulness and sleep, and also appetite. One area of research that has developed further since the 2012 survey is research into co-morbidity. It has emerged that narcolepsy patients are at increased risk of developing diseases such as ADHD, obesity and depression. What is caused by a lack of hypocretin and what is a consequence of the narcolepsy is still unclear, however.

Many medications are currently used that are not approved for the treatment of narcolepsy in children and young persons. Use of the sedative drug sodium oxybate has increased, and it is important to document its treatment effects and side effects. In February 2012, the “Swedish Narcolepsy Register” was launched, where doctors can register the effects and side effects of advanced treatments. Longitudinal studies of treatments using various medications have long constituted a knowledge gap, but with the help of the Narcolepsy Register, new opportunities for such studies are being created.

Research into therapies for replacing hypocretin has developed quite a lot since the 2012 survey, and is currently in an early development phase. It is without doubt such a type of medication that is most in demand from both patients and doctors.

INTRODUKTION

Narkolepsi

Narkolepsi är en kronisk neurologisk sjukdom som kännetecknas av hjärnans oförmåga att kontrollera sömn och vakenhet där de främsta symptomen är en uttalad dagsömnighet, rubbad nattsömn och attacker med plötslig kraflöshet i musklerna (kataplexier). Narkolepsi är en ovanlig sjukdom och ca 5 000 människor lever idag med sjukdomen i Sverige. Efter Pandemrix-vaccinationen mot svininfluensa såg man dock en plötslig ökning då ca 350 barn och ungdomar¹ insjuknade i narkolepsi och detta har gjort att uppmärksamheten på sjukdomen har ökat avsevärt.

Uppdraget

Regeringen gav den 19 oktober 2016 Vetenskapsrådet i uppdrag att göra en uppföljning av den kartläggning av forskning med relevans för uppkomst och behandling av sjukdomen narkolepsi som Vetenskapsrådet genomförde 2011–2012. I uppdraget ingår också att med utgångspunkt från kartläggningen identifiera kunskapsluckor inom området. Uppdraget biläggs som bilaga 1.

Enligt regeringens uppdrag ska Vetenskapsrådet genomföra arbetet efter samråd med Läkemedelsverket, Folkhälsomyndigheten och Narkolepsiföreningen Sverige och andra berörda, samt med enskilda nationella och internationella experter.

Uppdraget ska redovisas till Regeringskansliet (Utbildningsdepartementet med kopia till Socialdepartementet) senast den 30 april 2017.

Genomförande

Internt på Vetenskapsrådet har arbetet varit organiserat i en projektgrupp bestående av fem personer som har ansvarat för det löpande och praktiska arbetsinsatserna: Anders Hellström (projektledare), Karin Tegerstedt (bitr. projektledare), Britta Radloff, Sten Söderberg och Staffan Karlsson. Arbetet har planerats och genomförts av projektgruppen med stöd av en intern styrgrupp bestående av Ann Fust (rådsdirektör), Jan-Ingvar Jönsson (huvudsekreterare för medicin och hälsa), Kerstin Sahlin (huvudsekreterare för humaniora och samhällsvetenskap), Johan Lindell (chef för avdelningen för forskningspolitik) och Maria Thuveson (chef för avdelningen för forskningsfinansiering).

Arbetet har utförts efter samråd med Läkemedelsverket, Folkhälsomyndigheten och Narkolepsiföreningen Sverige. Detta har gjorts i form av separata möten under projektets inledande fas för att ge de berörda myndigheterna och organisationerna möjlighet att lämna synpunkter på arbetets upplägg samt att redogöra för vilka aktiviteter respektive organisation har varit eller är involverade i med relevans för det fortsatta arbetet. En lista med representanter för dessa organisationer återfinns som bilaga 2.

I arbetet med att kartlägga forskningen med relevans för uppkomst och behandling av narkolepsi har flera olika moment genomförts. En litteraturstudie utfördes med syftet att få en uppdaterad bild av forskningsfronten samt för att identifiera nationella och internationella experter. En uppdaterad bibliometrisk analys genomfördes för att identifiera var och i vilken utsträckning relevant forskning bedrivs och om bilden har förändrats sedan 2012. Intervjuer med fem nationella och sex internationella experter med olika forskningsintressen inom både grundforskning och klinisk forskning genomfördes. För att koppla arbetet till den förra kartläggningen från 2012 och samtidigt få nya infallsvinklar inbjöds både experter som var involverade i det tidigare arbetet och nya experter. Syftet med intervjuerna var att få en bild av forskningsfältet, vilka kunskapsluckor som finns och vad som förändrats sedan den förra kartläggningen. Intervjuerna genomfördes personligen eller via telefon (en lista på intervjuade experter och deras hemvist finns i bilaga 2). En hearing med representanter från samrådande

¹ Observera att begreppet barn och ungdomar används genomgående i rapporten men att åldersintervallet kan skilja sig något beroende på vilken referens det hänvisas till

organisationer och experter (främst nationella) anordnades den 13 mars 2017. Syftet med hearingen var att bekräfta alternativt justera den bild projektgruppen fått av området genom de ovan nämnda arbetsmomenten, samt att identifiera och diskutera kunskapsluckor inom området (för en lista på deltagare vid hearingen, se bilaga 2).

Rapporten ska ses som en uppdatering av den rapport som lämnades till regeringen (Utbildningsdepartementet) i december 2012 och den bör läsas tillsammans med den tidigare rapporten, som på vissa punkter ger en mer utförlig bild av kunskapsläget.

KARTLÄGGNING AV FORSKNING MED RELEVANS FÖR NARKOLEPSI

Följande text beskriver det nuvarande kunskapsläget och fokuserar på forskningsresultat som publicerats efter 2012 då Vetenskapsrådet publicerade den förra kartläggningen. För en mer detaljerad beskrivning av tidigare forskning hänvisas till Vetenskapsrådets rapport från 2012 [1]. Texten baseras på den vetenskapliga litteraturen, intervjuer och den inledningsvis nämnda hearingen med forskare och läkare verksamma inom området.

Sambandet mellan narkolepsi och influensavaccin

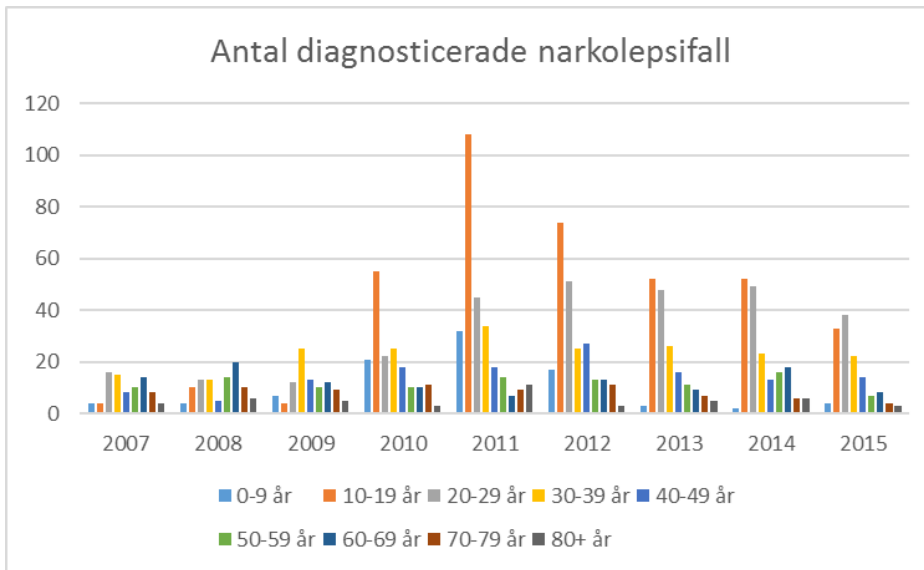
Pandemrix utvecklades av GlaxoSmithKline och var ett av totalt åtta vaccin licensierade inom EU/EES-området mot influensapandemin H1N1 2009 (svininfluensan). Europeiska kommissionen godkände vaccinet för användning i september 2009, efter rekommendationer från den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) vetenskapliga kommitté CHMP (Committee for Human Medicinal Products). EMA har uppskattat att i början av augusti 2010 hade åtminstone 38,6 miljoner människor inom EU /EES vaccinerats mot svininfluensan, och utav dem hade fler än 30,5 miljoner vaccinerats med Pandemrix.

I Sverige vaccinerades över fem miljoner personer under perioden oktober 2009 och mars 2010, vilket motsvarar ca 60 % av befolkningen. Hos barn och ungdomar var täckningsgraden så hög som 70 %. Till följd av flera rapporterade fall av narkolepsi än normalt påbörjade Läkemedelsverket och Finlands hälsovårdsmyndighet (THL) i augusti 2010 ett utredningsarbete för att klargöra om det fanns ett samband mellan vaccination med Pandemrix och insjuknande i narkolepsi. Läkemedelsverket publicerade i mars 2011 en svensk registerstudie av fyra svenska regioner/landsting (motsvarade 57 % av Sveriges befolkning). Resultaten tydde på att risken för barn och ungdomar att insjukna i narkolepsi kunde vara fyra gånger högre hos individer under 20 år som vaccinerats med Pandemrix jämfört med ovaccinerade [2]. Läkemedelsverket publicerade även i juni 2011 en fallinventeringsstudie där journaler granskats av kliniska experter för att bedöma när de första symptomen av narkolepsi noterades och för att fastställa diagnosen narkolepsi. Information om huruvida dessa patienter vaccinerats eller inte inhämtades sedan från vaccinationsjournaler. Risken att insjukna i narkolepsi för de som vaccinerats visade sig då vara så mycket som 6,6 gånger högre för vaccinerade barn och ungdomar än för ovaccinerade [3].

Som ett resultat av dessa och andra studier konstaterade EMA i juli 2011 att Pandemrix sannolikt ökade risken för att drabbas av narkolepsi och att vaccinet skulle användas restriktivt hos personer under 20 år.

ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) publicerade i september 2012 en epidemiologisk studie utförd av VAESCO (Vaccine Adverse Event Surveillance & Communication) om sambandet mellan Pandemrix och narkolepsi i åtta länder (Danmark, Finland, Frankrike, Italien, Nederländerna, Norge, Sverige och Storbritannien). Studien bekräftade sambandet mellan vaccination med Pandemrix och en ökad risk för narkolepsi hos barn och ungdomar i Sverige och Finland, men inte för resterande länder [4]. Studien har dock fått kritik från flera håll, bl. a. från Finland, Norge och Frankrike, för att ha använt alltför strikta inklusionskriterier för att inte riskera att inkludera diagnostiserade fall som berott på en ökad medvetenhet hos läkare och patienter p.g.a. av den stora mediebevakningen.

I mars 2013 publicerade Läkemedelsverket ytterligare en registerstudie med 3,3 miljoner vaccinerade och 2,5 miljoner ovaccinerade individer. I studien analyserades risken för att drabbas av ett 50-tal neurologiska och immunrelaterade/autoimmuna sjukdomstillstånd och visade att riskökning endast kunde ses för narkolepsi. Resultaten visade en trefaldigt ökad risk hos barn och ungdomar och en tvåfaldigt ökad risk hos unga vuxna (21–30 år) att drabbas av narkolepsi efter vaccination med Pandemrix. Det är en lägre riskökning än vad som rapporteras tidigare och det kan bl.a. förklaras av att antalet rapporterade fall av narkolepsi ökat totalt p.g.a. den ökade uppmärksamheten om sjukdomen. Figur 1 nedan visar antal diagnostiserade fall av narkolepsi fördelat på åldersintervall och år i Sverige. Där kan man tydligt se att antalet fall fortsätter att öka, framförallt i åldersspannet 10–19 år, trots att det bedöms mycket osannolikt att narkolepsi bryter ut mer än två år efter vaccination. Detta beror troligtvis på en s.k. ”awareness”-effekt.



Figur 1. Antal diagnosticerade fall av narkolepsi fördelat på åldersintervall och år i Sverige (Källa: Socialstyrelsen).

Etiologi och patogenes bakom narkolepsi

Genetisk predisponering

Förekomst av vissa gener predisponerar för att utveckla sjukdomen narkolepsi. Det finns inget tydligt mönster av ärftlighet men studier har visat att det finns en liten riskförhöjning hos nära släktingar (föräldrar, syskon och barn) där 1–2 % drabbas jämfört med 0,02 % i den allmänna befolkningen.

Över 95 % av narkolepsipatienterna har visat sig bära på en viss genvariant av HLA (HLA-DQB1*0602). Men då ungefär 30 % av befolkningen bär på den genvarianten och endast 0,02 % utvecklar narkolepsi krävs även andra gener och/eller riskfaktorer för utvecklande av narkolepsi. HLA (human leukocyte antigen) är s. k. antigenpresenterande molekyler som finns i flera varianter och sitter på cellernas yta. De har en viktig funktion i kroppens försvar mot patogener då de presenterar peptider från t. ex. virus för B- och T-celler som då kan bekämpa virusen genom att bilda antikroppar. Sammankopplingen mellan en viss HLA-typ och en viss sjukdom är kännetecknande för autoimmuna sjukdomar, där immunförsvaret av okänd utlösande faktor bildar autoantikroppar som angriper den egna vävnaden. Det finns andra HLA-genvarianter med viss associering till narkolepsi och vissa av dessa har en predisponerande² effekt, medan andra har en skyddande³ effekt [5-8]. Det finns även ytterligare gener med association till narkolepsi⁴ [9-11]. Gemensamt för samtliga identifierade gener är att de är involverade i immunsystemet vilket stöder den utbredda hypotesen att narkolepsi är en autoimmun sjukdom.

Många associationer mellan genvarianter och narkolepsi är publicerade de senaste åren, och i och med att teknikutvecklingen går framåt och att fler patientprover samlas in kan större analyser genomföras och fler samband identifieras. Forskningen om genetiken bakom sjukdomen narkolepsi har kommit relativt långt och större studier kan troligtvis bara förklara små riskförhöjningar. Det är dock möjligt att ytterligare fynd skulle kunna öka förståelsen för de bakomliggande sjukdomsmekanismerna. För att få tillräckligt med genetiskt

² HLA-DPB1*0501, HLA-A11:01, HLA-C04:01 och HLA-B35:01

³ HLA-DPA1*01:03-DPB1*04:02, HLA-DPA1*01:03-DPB1*04:01 och HLA-DQB1*06:01 och DQB1*05:01

⁴ TRAA, P2Y11, TNF-α, CPT1b/CHKB, COMT, MAOA, CCR1/CCR3, TRBA, ZNF365 och IL10RB-IFNAR1

material till dessa stora studier från en relativt liten patientgrupp krävs ökat samarbete mellan forskare nationellt och internationellt.

Nyligen har en svensk studie visat att den genetiska bakgrunden hos patienter som fick sjukdomen efter vaccinering med Pandemrix överensstämmer med den hos de med spontan narkolepsi: 95 % av patienterna var positiva för HLA-DQB1*0602. Även annan genassociation kunde påvisas [12].

Riskfaktorer

För att utveckla sjukdomen narkolepsi krävs alltså utöver genetisk predisponering andra riskfaktorer. Kunskapen om riskfaktorerna för att utveckla narkolepsi är dock väldigt begränsad. Den rådande hypotesen är att det krävs flera riskfaktorer i kombination över tid för att sjukdomen ska utvecklas. Flera studier har föreslagit att luftvägsinfektioner till följd av en streptokock-infektion kan utgöra en liten riskförhöjning [13-16]. Det finns även teorier om att influensaviruset i sig skulle kunna trigga igång sjukdomen, och en stor studie i Kina visade på en trefaldig ökning av narkolepsifall till följd H1N1-influensan bland icke vaccinerade personer [17]. Liknande resultat har dock inte rapporterats i andra studier eller i andra befolkningsgrupper. Ålder är en bidragande riskfaktor eftersom sjukdomen vanligtvis utvecklas under tonåren. Orsaken till detta är inte klarlagd, men det är kännetecknande för autoimmuna sjukdomar att de bryter ut under en viss ålder. Den tydligaste riskfaktorn är vaccinet Pandemrix som ökade risken att utveckla narkolepsi hos barn och ungdomar 6,6 gånger i Sverige [3]. En så tydlig riskfaktor för att utveckla sjukdom är ovanlig och kan vara betydelsefull för att framöver förstå sjukdomsmekanismen.

Även om det statistiska sambandet mellan vaccinationen med Pandemrix och en ökad risk för att drabbas av narkolepsi är fastställd är inte den biologiska mekanismen identifierad. Först spekulerades det i om det adjuvans (ämne som stärker effekten hos ett vaccin) som användes i Pandemrix var orsaken till sambandet med narkolepsi. I Kanada genomfördes dock massvaccination med ett snarlikt vaccin, Arepanrix, som innehöll samma adjuvans som Pandemrix, och denna vaccination medförde ingen förhöjd risk av att drabbas av narkolepsi [18]. Nya studier visar istället att koncentrationen av det virala nukleoproteinet i Pandemrix var något högre än i Arepanrix, och även högre än i andra vaccin som också användes under pandemin. En annan skillnad mellan vaccinerna är att det verkar finnas multimeriska former av nukleoproteinet i Pandemrix, något som skulle kunna ha triggat igång immunförsvaret [19].

Det finns heller inget tydligt samband mellan olika batcher av Pandemrix och insjuknande. Däremot har studier för att klargöra ett eventuellt samband varit svåra att genomföra p.g.a. att data om vilka personer som vaccinerades med en viss batch inte dokumenterades. Ett problem med att komma längre med denna forskning är också att det inte finns Pandemrix-vaccin sparat p.g.a. att utgångsdatumet är passerat.

I Sverige noterades en skillnad i incidens av narkolepsi kopplat till breddgrad, där incidensen var högst i de södra regionerna, medelhög i de mellersta regionerna och lägst i de nordligaste regionerna [3]. En hypotes som föreslagits är att risken att drabbas av narkolepsi ökade hos de personer som vaccinerades vid samma tidpunkt som de också exponerades för influensaviruset och att influensan var spridd i större omfattning i södra Sverige samtidigt som massvaccineringen pågick. Smittskyddsinstitutet initierade försök till studier för att klargöra sambandet men inga säkra slutsatser kunde dras [20]. En alternativ möjlig förklaring till skillnaden över landet är att det vid den aktuella tidpunkten fanns fler läkare med kunskap om narkolepsi i de södra delarna av landet som diagnosticerade fler patienter, medan det i norra Sverige tog längre tid för dessa patienter att få sin diagnos.

Under de senaste åren har det inte gjorts några större forskningsgenombrott som förklarar riskfaktorer bakom narkolepsi. De riskfaktorer som har identifierats förklarar endast en liten del av risken av att drabbas av narkolepsi. Dessutom är det vanliga riskfaktorer som många människor utsätts för utan att insjukna. För att ytterligare kartlägga riskfaktorer behövs större epidemiologiska studier där många parametrar dokumenteras, exempelvis virusinfektioner, vaccinationer, födoämnen och läkemedel. En brist som såväl experter som Läkemedelsverket och Folkhälsomyndigheten tidigare framhållit är avsaknaden av nationellt vaccinationsregister för säsons- och pandemisk influensa. Det försvårar arbetet med att samla in exponeringsdata för epidemiologiska studier, vilket kan vara av stor vikt inte minst vid en massvaccinering, för att identifiera bieffekter på ett effektivt och snabbt sätt.

Immunologiska mekanismer

Narkolepsi bedöms av de flesta experter vara orsakad av en autoimmun reaktion. Det som bl.a. stöder den teorin är kopplingen till immungener, det specifika dödandet av en viss celltyp (hypokretin-producerande celler) samt att sjukdomen vanligtvis debuterar tidigt i livet (jämfört med exempelvis neurodegenerativa sjukdomar) [21]. Däremot har inga säkra bevis på autoimmunitet hittats i form av autoantikroppar eller markörer som visar tecken på inflammation. I några studier publicerade under de senaste åren har man funnit antikroppar i patientprover mot flera tänkbara antigen (TRIB-2, Hypocretin receptor 2, NEI/MCH och Ganglioside GM3) [19, 22-24]. Resultaten från flera av dessa studier har däremot visat sig vara svåra att replikera, vilket gör att dessa fynd inte anses vara särskilt betydelsefulla.

I en nyligen publicerad studie visades att T-celler kan orsaka nedbrytning av hypokretin-neuron och ge upphov till narkolepsilikhnande symptom i djurmodeller, vilket stödjer teorin om autoimmunitet [25].

Avsaknad av bevis för att narkolepsi är en autoimmun sjukdom kan ses som en kunskapslucka, men det bör här också understrykas att för de flesta autoimmuna sjukdomar har varken autoantikroppar, specifika T-celler eller antigen identifierats.

Nervcellnätverkens funktion

Narkolepsipatienter saknar ämnet hypokretin som har en viktig funktion i regleringen av vakenhet och sömn men det är också involverat i autonom, metabol och hormonell reglering. Hypokretinet produceras av ett fåtal (tusental) nervceller i hypothalamus och skickar signaler till flera andra delar av hjärnan – cortex, talamus, hypothalamus och hjärnstammen. P.g.a. det låga antalet nervceller som producerar hypokretin är det svårt att studera hypokretinet med hjälp av olika hjärnabbildningsmetoder. I hjärnor hos avlidna narkolepsipatienter har man däremot funnit att dessa nervceller saknas medan närbelägna nervceller är intakta [26-28]. Men med den kunskap som finns idag går det inte att helt utesluta att andra neurala cellgrupper är påverkade. Ny forskning på detta område rör exempelvis hypokretinets kommunikation med delar av hjärnans s.k. belöningscentrum, vilket kan förklara varför kataplexier utlöses av känslor [29]. Denna kommunikation skulle kanske även kunna ge en biologisk förklaring till varför många narkolepsipatienter i stor utsträckning drabbas av depression och andra tillstånd (se mer om detta under avsnittet Samsjuklighet nedan). För att förstå i vilken grad förlusten av hypokretin ger upphov till vissa symptom, finns det behov av ökad kunskap om dess neurala nätverk.

Behandling av narkolepsi

Symptom och diagnos

Narkolepsi med kataplexier är en mycket ovanlig sjukdom som i västvärlden drabbar ungefär 1 på 2 000 personer. Vanligtvis utbryter narkolepsi i åldern 10–20 år, men p.g.a. att sjukdomen är så pass ovanlig tar det ofta flera år från första symptom till diagnos. Sjukdomen kännetecknas av dagsömnighet, fragmenterad nattsömn och kataplexier (ofta utlösta av starka känslor), men patienter kan även drabbas av hallucinationer i samband med insomning eller uppvaknande, sömnparalys och minnesluckor. Vissa har ett plötsligt insjuknande med många kataplexier och mycket uttalad dagsömnighet medan andra har ett mer långsamt insjuknande. Det är även en stor variation i svårighetsgrad på sjukdomen. Vissa patienter är så hårt drabbade att det är direkt funktionsnedsättande, medan en del kan leva ett relativt normalt liv. Ett vanligt scenario är att sjukdomen är mycket svår vid ung ålder men att symptomen lättar ju äldre man blir, förmodligen för att man kan hantera sjukdomen bättre när man är äldre. I vissa fall kan det vara svårt att skilja på narkolepsi och normal tonårströtthet, men tröttheten hos narkolepsipatienter är ihållande. Oavsett om patienterna har fått tillräckligt med nattsömn är de trötta i stort sätt varje dag, och de kan även drabbas av sömnattacker. Patienter med narkolepsi kan även ha REM-sömn dagtid, något som friska personer sällan har.

Diagnosen ställs med hjälp av sjukdomshistoria, som omfattar frågor om huvudsymptomen men också frågor som kan utesluta andra tillstånd som exempelvis andra sömnstörningar, depression och missbruk. Diagnosen konfirmeras med en polysomnografi över natt där försökspersonens elektriska aktivitet i hjärnbarken (EEG) samt ögonrörelser och tonus i skelettmuskulatur (REM-sömn) registreras. Man gör även ett multipelt sömnlatenstest (MSLT), där patienten ombeds att försöka somna vid flera tillfällen under samma dag medan man mäter medelinsomningstiden och REM-sömn. Friska personer behöver då ofta över 15 minuter innan de somnar medan narkolepsi patienter ofta somnar inom åtta minuter – dessutom brukar narkolepsipatienter vid

några av dessa tillfällen falla in i REM-sömn. Eftersom nästan alla narkolepsipatienter har HLA-typen DQB1*06:02 är det i stort sett standard att göra en HLA-typning för att få ytterligare en pusselbit för att ställa diagnos.

I Sverige och andra nordiska länder har det nästan blivit rutin att även ta ett ryggmärgsprov på patienten för att mäta hypokretinnivåer. Om patienten låga hypokretinnivåer är detta en väldigt stark indikation på narkolepsi. I USA görs däremot inte ryggmärgsprov alls i samma utsträckning, dels för att man har ett större motstånd mot att göra ryggmärgsprov där men också för att det inte finns något laboratorium som på uppdrag genomför hypokretinmätningar.

I början tycktes narkolepsifallen som var inducerade av Pandemrix ha kraftigare symptom än spontana fall av narkolepsi, men numera verkar forskare vara överens om att det är samma sjukdom – samma sjukdomsförlopp, samma genassociationer och samma låga hypokretinnivåer. Möjligtvis tycktes sjukdomen vara allvarligare på grund av den stora ökningen av barn och ungdomar som drabbades.

Sammanfattningsvis finns det numera bra diagnostikkriterier för narkolepsi, även om det är en relativt lång utredning och vissa patienter (och anhöriga) kan uppleva obehag kring att ta ryggmärgsprov.

Behandling

Narkolepsi behandlas med en kombination av läkemedel och psykosocialt stöd. Behandling av ett multidisciplinärt team, bestående av läkare, sjuksköterska, dietist, kurator, sjukgymnast samt psykolog, är en förutsättning för att patienterna ska kunna ges möjlighet att leva ett så bra liv som möjligt. Dagsömnigheten kan minska om patienten får regelbundna sömnvanor med mycket nattsömn samt möjlighet till att planera in korta sovstunder under dagen. Livsstilsförändringar i form av ändrad kost, motion och studie- och arbetsplanering är ofta väsentliga och där kommer behovet av samtalsstöd in.

Det finns idag inget botemedel mot narkolepsi utan den läkemedelsbehandling som finns tillgänglig är symptomlindrande. I första hand gäller det att minska dagsömnighet och kataplexier. För att öka vakenheten ges s. k. centralstimulantia. Hos mild till måttlig dagsömnighet väljer man att ge Modafinil i första hand. Detta läkemedel har relativt få biverkningar (främst huvudvärk) och låg risk för beroende. Läkemedlet antas öka vakenheten genom att det minskar återupptaget av dopamin. Vid svårare fall av dagsömnighet används istället samma läkemedel som mot ADHD, t.ex. Metylfenidat eller Amfetamin, trots att dessa inte har godkänd indikation för narkolepsi. De anses vara mer potenta än Modafinil men kan också ha svårare biverkningar. Verkningsmekanismen är troligtvis även här att den blockerar återupptag av dopamin samt ökar frisättningen av dopamin.

För behandling av kataplexier är Natriumoxibat, GHB (Xyrem®) förstahandsval. Detta läkemedel har dokumenterad god effekt vid kataplexi och vid mycket dålig nattsömn [30].

Natriumoxibat är en sedativ drog som ges vid sänggåendet, men verkningsstiden är relativt kort så den måste ges ytterligare en gång under natten. Effekten kommer först efter ett antal veckors användande och ger då en djup icke-REM sömn som minskar dagsömnighet och kataplexier. Den bakomliggande mekanismen till detta är ännu okänd. Biverkningar, vanligtvis illamående och yrsel, är vanliga men även allvarligare biverkningar som depression och andra psykiatriska symptom kan förekomma. Natriumoxibat är ett narkotikaklassat preparat som förbjöds i Sverige i början av 2 000-talet då det användes som en s.k. våldtäktsdrog. Det är alltså ett läkemedel som bör användas med stor försiktighet, men det har hjälpt narkolepsipatienter väldigt mycket. Många patienter beskriver att sedan de började med behandlingen med natriumoxibat är det första gången de känner sig ”pigga” sedan insjuknandet. Natriumoxibat får absolut inte kombineras med alkohol och bör heller inte tas under graviditet. Natriumoxibat är inte godkänt för behandling av narkolepsi hos barn och ungdomar och får i nuläget endast ges om monitoreringen av behandlingen sker i Narkolepsiregistret, se vidare nedan [31]. Natriumoxibat som behandling hos barn och ungdomar med narkolepsi befinner sig dock för närvarande i klinisk prövning i fas III och kommer sannolikt bli godkänt inom en nära framtid.

Även användandet av antidepressiva läkemedel kan minska kataplexier. Klomipramin är det enda godkända antidepressiva läkemedlet mot narkolepsi, men det har ganska kraftiga biverkningar. Därför förskriver läkare ofta nya antidepressiva, s. k. SSRI-preparat istället. Det saknas dock evidens på effekt mot narkolepsi med SSRI-preparat, och det skulle behövas kliniska studier för att bekräfta effekten.

Det finns alltså inget godkänt läkemedel för behandling hos barn och ungdomar med narkolepsi och inte heller några nationella riktlinjer kring behandling. Med anledning av det ökade antalet fall av narkolepsi hos barn och ungdomar efter Pandemrix-vaccinationen ökade behovet av kunskap om adekvata

behandlingsåtgärder. Följaktligen publicerade 2013 Läkemedelsverket tillsammans med experter på området ett kunskapsdokument avseende behandling av narkolepsi som vägledning [30].

Eftersom narkolepsi är en så pass ovanlig sjukdom där många för sjukdomen icke godkända läkemedel används är det också viktigt att samla all kunskap om behandlingseffekter och biverkningar. Läkemedelsverket startade därför, tillsammans med kliniska experter inom barn- och vuxenneurologi, i februari 2012 Narkolepsiregistret som en del av Svenska neuroregistret [32]. Syftet är att uppföljning av patienter med narkolepsi i Narkolepsiregistret ska ge ökad kunskap om sjukdomen och dess olika behandlingar och därmed bidra till en jämlik tillgång på god vård och behandling.

Än så länge saknas longitudinella studier på olika läkemedelsbehandlingar vilket anses vara en stor kunskapslucka. Med registret skapas nu möjligheter till att kunna genomföra sådana studier. Frågan är dock vem/vilka som ska initiativet till detta, och det finns en oro hos såväl forskarsamhället som behandlade läkare och deras patienter att sådana initiativ inte kommer att tas i tillräcklig utsträckning. Sannolikt skulle även ett nordiskt samarbete vara gynnsamt för genomförandet av kliniska behandlingsstudier av narkolepsi.

Samsjuklighet

Ett område som givits mer uppmärksamhet under de senaste åren är den ökade risken för utvecklande av andra sjukdomar i samband med narkolepsi, s.k. samsjuklighet. Det har visat sig att narkolepsipatienter bl.a. har en ökad risk för att utveckla ADHD, depression och annan ångestsjukdom [33].

Det kan vara svårt att skilja på vad som är en ytterligare sjukdom och vad som är konsekvenser av narkolepsin. Man vet att hypokretin är involverat i många processer i hjärnan, däribland samverkan med en del av hjärnans belöningsystem [34]. Detta påvisade samband kan förklara att kataplexier ofta utlöses av känslor liksom kanske också den ökade risken att drabbas av depression. Man vet också att kataplexier, dagsömnighet och störd nattsömn orsakar åtskillig psykosocial stress som i sig kan leda till depression [35].

Narkolepsipatienter har en ökad risk för övervikt och fetma. Detta kan bero på stillasittande och dålig sömn, men man vet också att hypokretin har en aptitreglerande funktion och att vissa patienter hetsäter nattetid. Då hypokretinet är involverat i metabola processer kan övervikten även bero på försämrad ämnesomsättning. Narkolepsipatienter hamnar även ofta i för tidig pubertet. Detta kan vara en följd av övervikten men kan även förklaras av att hypokretinet är involverat i hormonell reglering [36].

Det är viktigt att belysa den här typen av samsjuklighet så att patienterna kan få bästa möjliga vård. Ökad kunskap om orsaker till dessa tillstånd skulle innebära att man skulle kunna hjälpa patienterna bättre.

Man vet även att narkolepsipatienter har en försämrad livskvalitet, och den s.k. sjukdomsördan (ekonomisk, social och psykologisk belastning för patienten och anhöriga) är kartlagd i bl.a. USA [37], Italien [38] och Danmark [39]. Sjukdomsördan skulle behöva kartläggas i Sverige också, särskilt eftersom det verkar som att de patienter och anhöriga som drabbats av Pandemrix-inducerad narkolepsi lider mer än de som drabbats av narkolepsi spontant. Detta kan sannolikt ha samband med patienternas och de anhörigas tankar om vad som hade hänt om de inte tagit sprutan.

Framtida behandlingsalternativ

Bland de läkemedel som ligger närmast godkännande är som nämnts tidigare Natriumoxibat med indikation narkolepsi hos barn och ungdomar, vilket ligger i klinisk prövning fas III. Läkemedelsbolaget Flamel har tagit fram en formulering av Natriumoxibat med långsammare frisättning i kroppen, vilket gör att patienterna bara behöver ta en dos – den kliniska prövningen befinner sig också här i fas III.

Ett annat läkemedel är Pitolisant som är en s.k. histamin-receptor-antagonist som ska förstärka patientens kognitiva funktion. Pitolisant blev godkänd för behandling av vuxna med narkolepsi 2016 och ligger för närvarande i klinisk prövning fas II för behandling av narkolepsi hos barn och ungdomar.

Eftersom narkolepsi tros vara en autoimmun sjukdom testas även immunmodulerande läkemedel på narkolepsipatienter. Antikroppar i hög dos som ges intravenöst (IVIg) ska ha stabiliserande effekt på immunförsvaret och har testats på narkolepsipatienter, men dessvärre utan påvisad effekt [40]. Patienterna i den studien hade redan låga hypokretin-nivåer, och det är möjligt att immunmodulerande behandling skulle kunna fungera om man skulle hinna fånga upp patienter innan de förlorar allt hypokretin. För att reda ut det föreslås av experter att göra en klinisk studie med någon immunmodulerande substans – förslagsvis en anti-CD20 antikropp – på patienter med narkolepsidiagnos som fortfarande har mätbara hypokretin-nivåer.

Det absolut mest önskvärda vore dock naturligtvis om man kunde få fram en terapi som ersätter hypokretinet. Under de senaste åren har betydande forskning igångsatts på detta område. Intranasal hypokretin har testats på människor och har visat viss positiv effekt på sömnen [41]. Det har även tagits fram s.k. hypokretin-receptoragonister som visat vakenhöjande effekt hos möss [42]. Det finns också lovande djurstudier på genterapi med hypokretin [43].

Sammanfattande beskrivning av kunskapsläget

Nedan följer en sammanfattning av det nuvarande kunskapsläget med utgångspunkt från de kunskapsluckor som identifierades i kartläggningen 2012.

Orsak bakom nervcells förlusten

Narkolepsi utvecklas till följd av förlust av de nervceller i hjärnan som producerar hormonet hypokretin. Varför vissa drabbas av narkolepsi är oklart. Forskningen om genetiken bakom sjukdomen narkolepsi har kommit relativt långt och fler genetiska studier kan troligtvis bara förklara små riskförhöjningar. För att hitta ytterligare riskfaktorer behövs större epidemiologiska studier där många parametrar dokumenteras, exempelvis virusinfektioner, vaccinationer, födoämnen och läkemedel. Eftersom sjukdomen är så pass ovanlig kräver sådana studier ett ökat samarbete både nationellt och internationellt. En kunskapslucka som flera experter återkommit till är att det inte finns något nationellt vaccinregister.

Även om det statistiska sambandet mellan vaccinet Pandemrix och narkolepsi är tydligt känner man fortfarande inte till den biologiska mekanismen. Det är fortfarande oklart varför Pandemrix ökade risken för narkolepsi medan det snarlika vaccinet Arepanrix inte visade någon förhöjd risk. Det vore naturligtvis värdefullt inför kommande pandemier om man förstod sambandet. Den bristande tillgången på Pandemrix försvårar dock ytterligare studier av sambandet.

Inga autoantikroppar, specifika T-celler eller antigen har hittills identifierats hos narkolepsipatienter. Sådana fynd skulle kunna styrka hypotesen att narkolepsi är en autoimmun sjukdom och eventuellt kunna förklara bakomliggande sjukdomsmekanismer. Det bör dock understrykas att liknande fynd inte ens finns vad gäller våra vanligaste autoimmuna sjukdomar som t.ex. MS.

Effekter av nervcells förlusten

Det har sedan 2012 års kartläggning även framkommit tydligare att narkolepsipatienter ofta lider av andra sjukdomar, s.k. samsjuklighet. För att bättre förstå i vilken grad förlusten av hypokretin ger upphov till vissa symptom finns det behov av ökad kunskap om dess neurala nätverk.

Kartläggning av symptom

Sedan 2012 års kartläggning har det klargjorts att Pandemrix-inducerad narkolepsi är samma sjukdom som spontant utvecklad narkolepsi. Kartläggning av sjukdomsbördan av narkolepsi saknas i Sverige. Det är synnerligen önskvärt att en sådan kartläggning görs nu, eftersom det finns tecken på att de patienter och anhöriga som drabbats av Pandemrix-inducerad narkolepsi lider mer än de som drabbats av narkolepsi spontant.

Behandlingsstudier

Narkolepsi är en ovanlig sjukdom och många läkemedel används utan att ha indikation för sjukdomen. Sedan 2012 års kartläggning förskrivs även det narkotikaklassade sedativet Natriumoxibat i allt större utsträckning. Dock saknas longitudinella studier av behandlingseffekter och av biverkningar från olika läkemedelsbehandlingar. Med införandet av det s.k. Narkolepsiregistret öppnas möjligheter att kunna utföra sådana studier, men det finns en oro för bristande initiativ till sådan forskning såvida det inte kommer i någon uppdragsform.

Nya behandlingsalternativ

En klinisk studie skulle göra det möjligt att utvärdera om en immunmodulerande behandling skulle kunna stoppa den autoimmuna attacken och därmed förhindra dödandet av hypokretin-producerande nervceller.

Studien skulle kunna genomföras med något immunomodulerande läkemedel på narkolepsipatienter vilka fortfarande har uppmätbara nivåer av hypokretin kvar i ryggmärgsvätskan.

All nuvarande behandling mot narkolepsi är symptomlindrande, och det som skulle hjälpa patienterna bäst är om man kunde få fram en terapi som kan ersätta hypokretinet, exempelvis stamceller eller genterapi. Sådan forskning har påbörjats utomlands men saknas helt i Sverige.

Kartläggning av forskningsproduktion och forskningsmiljöer

Bibliometrisk analys

Kartläggningen av forskningsproduktion med relevans för narkolepsi består av en bibliometrisk analys där produktionsvolym, publikationsmönster och vetenskapligt genomslag för länder och organisationer ingår. Analysen är baserad på publikationer där termen ”NARCOLEPSY” finns nämnd i titel, abstract eller bland nyckelorden i Vetenskapsrådets internationella publikationsdatabas (vars innehåll i stort sett motsvarar innehållet i Web of Science).

Utifrån analysen är det möjligt att studera hur produktionen av narkolepsiartiklar har förändras över tid och att jämföra forskningsproduktivitet i olika länder. För att kunna jämföra resultaten före och efter influensapandemin är flera figurer och tabeller uppdelade i två tidsperioder. De bibliometriska måtten som har använts i analysen är antalet publikationer och medelcitering. Antal publikationer som visas i figur 2 är baserade på ”whole counts” och skiljer sig från tabell 1 och 2 som baseras på fraktionerade artiklar, dvs där varje land eller organisation krediteras en andel av respektive artikel i proportion till andelen av författarna.

Citeringsgenomslaget anges som den fältnormerade medelciteringen, dvs antalet citeringar för varje publikation dividerat med det globala medelvärdet för ett visst ämne⁵. Den bibliometriska analysen inkluderar även visualisering av forskningssamarbeten genom nätverkskartor (figur 3 och figur 4)⁶.

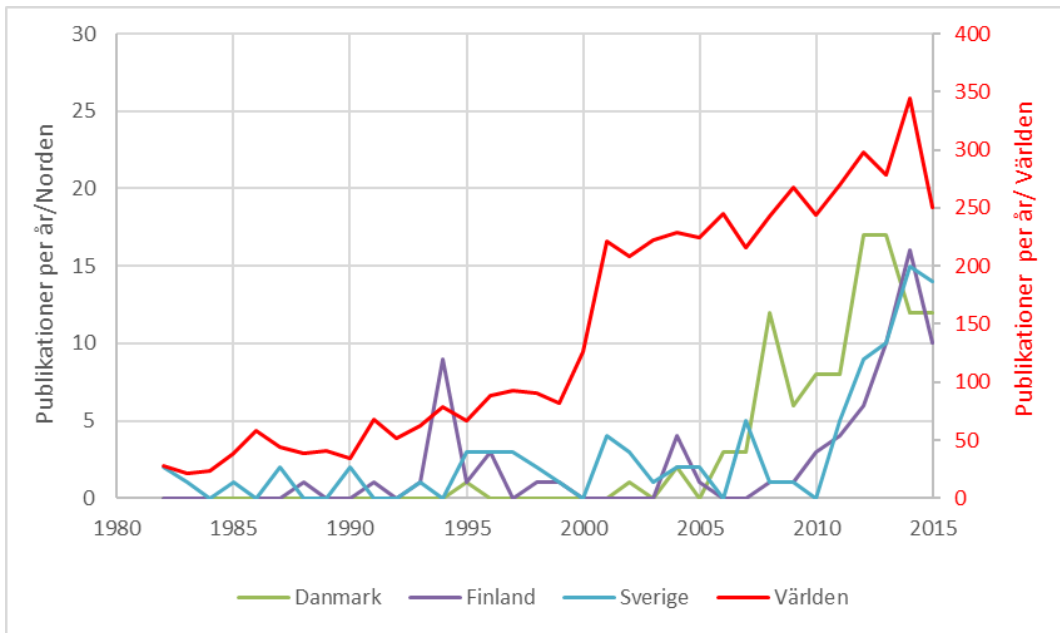
Eftersom analysen baseras på en relativt liten publikationsvolym bör de bibliometriska resultaten tolkas med viss försiktighet. Det gäller framförallt jämförelsen av medelciteringen där några enstaka högciterade artiklar kan ha en stor effekt på medelvärdet.

Produktion av narkolepsiartiklar

Figur 2 visar antal publikationer per år under åren 1982–2015 i världen (höger y-axel) och i Norden (vänster y-axel). Världsproduktionen av narkolepsipublikationer ökade starkt mellan 1999 och 2001, p.g.a. upptäckten av hypokretin. En tydlig ökning av antalet publikationer syns efter upptäckten av sambandet mellan Pandemrix och narkolepsi 2010 i både Danmark, Sverige och Finland. Innan dess hade den produktionen legat på några enstaka publikationer per år och land.

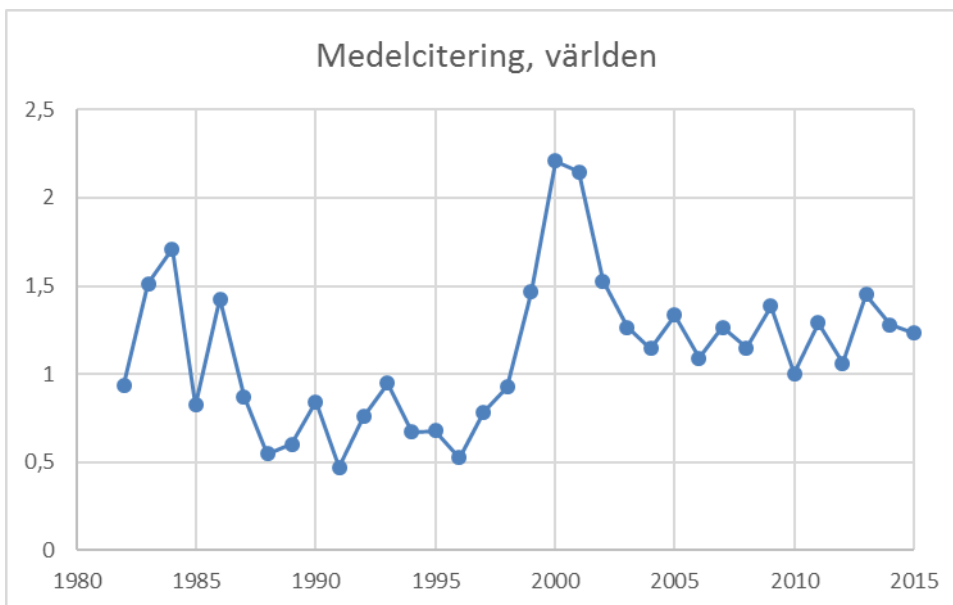
⁵ För en detaljerad beskrivning av databasen och de bibliometriska metoderna se: Vetenskapsrådet 2017. The bibliometric database at the Swedish Research Council – contents, methods and indicators.
<http://www.vr.se/download/18.7a00beb015988a0395140244/1485525234635/The+bibliometric+database+at+the+Swedish+Research+Council+-+contents%2C+methods+and+indicators.pdf>

⁶ Nätverken är skapade med programvaran Vosviewer (www.vosviewer.com)



Figur 2. Antal publikationer per år under åren 1982–2015 i världen (höger y-axel) och i Norden (vänster y-axel).

Figur 3 visar fältnormerad medelcitering av världsproduktionen av narkolepsipublikationer 1982–2015. Även citeringsmässigt hade den globala produktionen en topp åren 2000 och 2001, där framförallt två artiklar ligger bakom de höga medelvärdena som båda gäller fynden av hypokretin. Den första är producerad av Stanford University och Universitetet i Leiden och den andra av flera grupper från Harvard och Texas University. Den svenska produktionen före 2010 är för låg för att det ska vara meningsfullt att beräkna medelciteringsvärden för enskilda år. För åren 2011–2015 har de svenska artiklarna en medelcitering av 1,42 vilket ligger något över jämförbara medelvärden för världen (1,26) för samma tidsperiod (data visas ej).



Figur 3. Fältnormerad medelcitering av världsproduktionen av narkolepsipublikationer (1982–2015)

Tabell 1 visar antal fraktionerade artiklar, medelcitering och andel av världsproduktionen från de främsta länderna under två femårsperioder, före och efter misstanken om samband mellan Pandemrix och narkolepsi,

d.v.s. för perioderna 2006–2010 respektive 2011–2015. Länderna är sorterade efter andel av artikelproduktionen under perioden 2011–2015 där USA är den ledande forskningsnationen med 28,8 % av världproduktionen. USA följs av Japan som står för 8,2 % och därefter följer Italien och Frankrike. Tre av de nordiska länderna ligger på plats 11–13; Danmark (2,7 %), Sverige (2,3 %) och Finland (2,0 %). Innan 2011 var produktionen i de nordiska länderna mycket lägre och Sverige rankades tidigare inte bland de 20 största länderna.

Produktionsvolymen för Sverige och Finland innan 2011 är för liten för att kunna göra en pålitlig analys av medelciteringen. Under perioden 2011–2015 då antalet publikationer i de nordiska länderna ökade, citeras publikationer från Sverige över genomsnittet (1,4) medan Finland har den högsta medelciteringen (3,2) i tabellen.

Sammanställningen visar tydligt att produktiviteten i de nordiska länderna har ökat från en tidigare mycket låg nivå och att de nordiska publikationerna citeras mer än världsgenomsnittet.

Tabell 1. Antal fraktionerade artiklar från de främsta länderna under två tidsperioder.

Land	Tidsintervall 2011–2015				Tidsintervall 2006–2010			
	Rank	Antal publikationer	Medelcitering	Andel av produktionen (%)	Rank	Antal publikationer	Medelcitering	Andel av produktionen (%)
USA	1	286	1,6	28,8	1	299	1,6	38,1
Japan	2	81	1,1	8,2	2	64	1,1	8,1
Italien	3	70	1,1	7,0	5	45	0,8	5,7
Frankrike	4	68	1,4	6,9	4	46	1,2	5,9
UK	5	55	1,5	5,5	7	38	1,2	4,8
Tyskland	6	51	1,1	5,2	3	48	0,9	6,1
Kina	7	35	0,9	3,5	16	12		1,6
Schweiz	8	33	1,3	3,3	6	41	1,3	5,2
Nederländerna	9	33	1,3	3,3	9	23	1,3	2,9
Kanada	10	30	0,9	3,0	10	21	1,4	2,7
Danmark	11	27	1,1	2,7	17	12		1,5
Sverige	12	23	1,4	2,3	23	5		0,6
Finland	13	20	3,2	2,0	27	3		0,4
Spanien	14	18		1,8	8	25	0,9	3,2
Sydkorea	15	16		1,6	12	17		2,2

Tabell 2 visar de organisationer som publicerade flest artiklar under perioden 2000–2015. Den största producenten av narkolepsipublikationer är Stanford University som bidrar till 5 % av världproduktionen. Bland världens 15 största organisationer, i termer av antal narkolepsipublikationer, är sju amerikanska. Utanför USA är universitetet i Bologna störst, följt av universitet i Leiden och universitetssjukhuset i Zürich.

Tabell 2. Organisationer⁷ som publicerade flest artiklar under perioden 2000–2015 (Fraktionerade publikationer, normerad medelcitering)

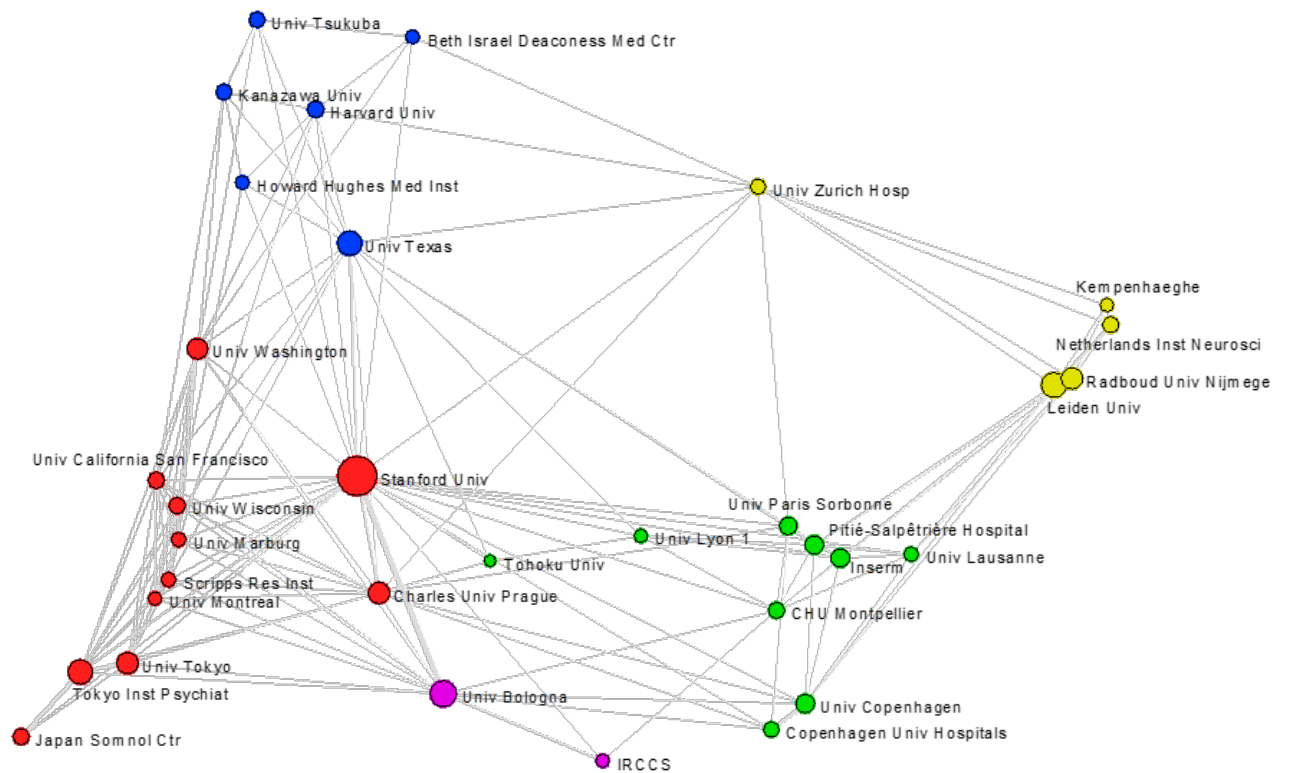
Rank	Organisation	Land	Antal publikationer	Medelcitering
1	Stanford University	USA	151,2	1,86
2	University of Bologna	Italien	48,4	0,92
3	Harvard University	USA	45,3	2,56
4	Mayo Clinic	USA	38,8	1,03
5	University of California Los Angeles	USA	35,9	2,50
6	Leiden University	Nederländerna	31,8	1,65
7	University of Texas	USA	31,3	3,50
8	Penn University	USA	26,1	1,57
9	University of Zurich Hospital	Schweiz	22,0	1,32
10	University of Tsukuba	Japan	22,0	2,43
11	University Hospital Center of Montpellier	Frankrike	21,9	0,89
12	Charles University	Tjeckien	20,7	1,24
13	Yale University	USA	19,2	
14	University of Toronto	Kanada	19,1	
15	Kanazawa University	Japan	18,2	

Figur 4 och 5 nedan visar samarbetsnätverk över de mest aktiva forskningsorganisationerna. Nätverket är begränsat till organisationer med minst tio samarbetspublikationer under perioden 2006-2010 respektive 2011–2015. Färgen indikerar organisationer inom ett samarbetsnätverk, d.v.s. organisationer som tenderar att samarbeta med varandra har samma färg⁸ oberoende av nationalitet. Cirklarnas yta indikerar antalet sampublicationer som respektive organisation har varit delaktig i. Linjebredder mellan cirkelarna är proportionerlig mot antalet samarbeten. Av figurerna framgår att efter 2011 har det totala antalet samarbeten ökat. Noterbart är också att flera nordiska organisationer sampublicerar i högre grad.

⁷ Notera att namnen utanför nordens inte är unifierade, de listade organisationerna kan därför ha ytterligare publikationer under andra namn/stavningsvarianter

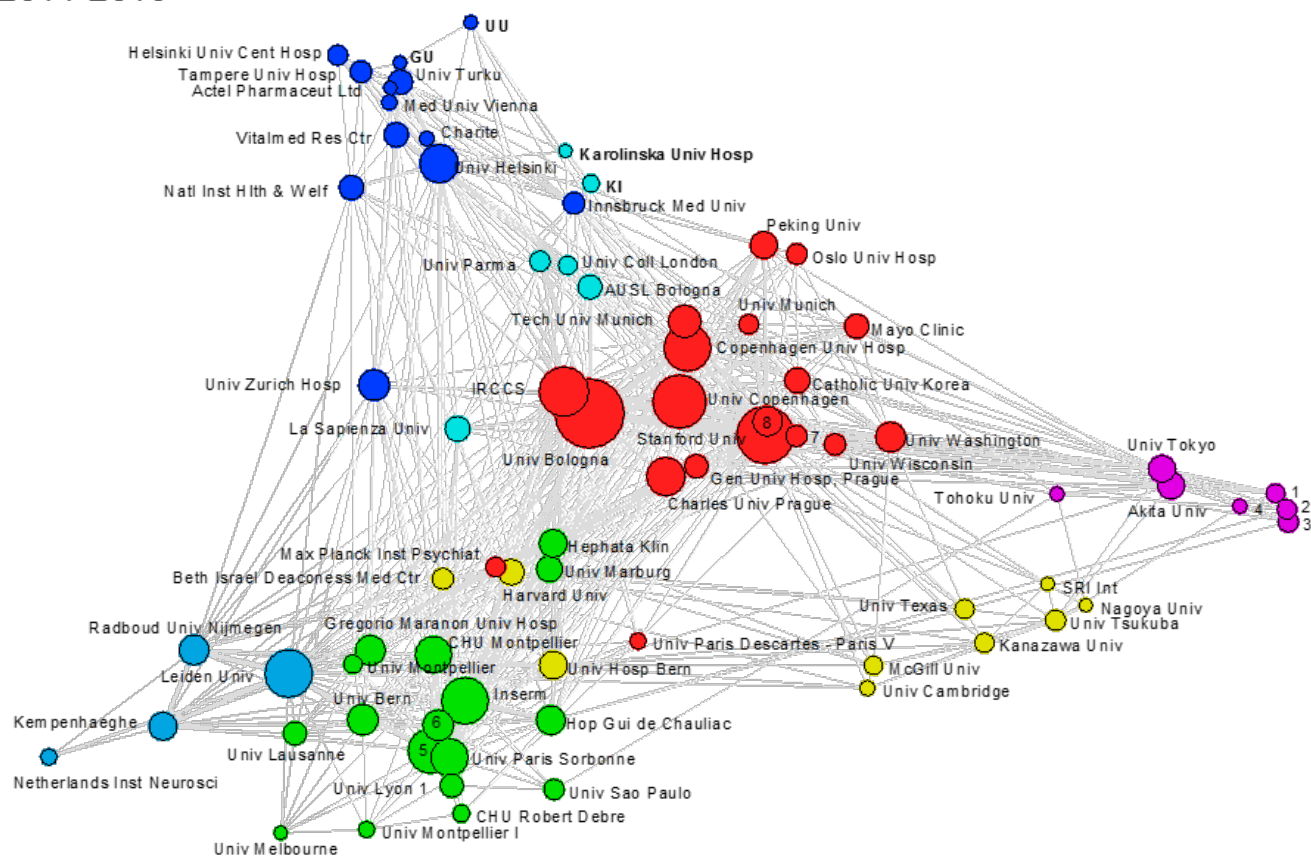
⁸ Grupperingen är skapad genom en klusteranalys i programmet Vosviewer (www.vosviewer.com)

2006-2010



Figur 4. Nätverkskarta över organisationer med minst 10 sampublikationer 2006–2010

2011-2015



- | | |
|---|--------------------------|
| 1 Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science | GU=Göteborgs universitet |
| 2 Japan Somnol Ct | UU=Uppsala universitet |
| 3 Tokyo Medical University | KI=Karolinska institutet |
| 4 Kumamoto University | |
| 5 Pitié-Salpêtrière Hospital | |
| 6 Hop Robert Debre | |
| 7 Beijing University | |
| 8 University Montreal | |

Figur 5. Nätverkskarta över organisationer med minst 10 sampublicationer 2011–2015. Svenska lärosäten är markerade med fet stil.

Sammanfattningsvis visar den bibliometriska analysen att USA är ledande inom narkolepsiforskningen med Stanford University som den främsta organisationen. USA har, förutom den största produktionen av narkolepsiartiklar, även en medelcitering som ligger över världsmedelvärdet. Efter upptäckten av sambandet mellan Pandemrix och narkolepsi har produktionen av narkolepsiartiklar ökat kraftigt i de nordiska länderna från att tidigare ha legat på en låg nivå. Det framgår även av analysen att fler organisationer publicerar och sampublicerar sig under den senaste femårsperioden jämfört med tidigare.

Svensk forskning och kunskapspridning


Som framgår av den bibliometriska kartläggningen har svensk forskning inom narkolepsi ökat från en tidigare låg nivå. Det ökade intresset för narkolepsi beror naturligtvis på en ökad medvetenhet om sjukdomen tillsammans med att flera uppenbara forskningsfrågeställningar uppstod i och med sambandet mellan narkolepsi och Pandemrix. I syfte att få en förklaring till sambandet tog Läkemedelsverket initiativ till forskningsprojekt med relevanta svenska forskargrupper. Resultaten från dessa studier har dels publicerats separat och i en sammanfattande artikel [20]. Även om forskningsresultaten med relevans för sjukdomen narkolepsi har ökat i Sverige är det viktigt att understryka att det ofta har handlat om uppdragsforskning. Det finns fortfarande ett mycket begränsat antal forskare och läkare som arbetar aktivt med forskning kring sjukdomen.

Sedan Vetenskapsrådets förra rapport från 2012 [1] publicerades har inga nya centra för behandling och forskning om narkolepsi bildats och vårdprogram liknande de som finns för flera diagnoser inom cancerområdet saknas. Sedan 2012 har däremot Narkolepsiregistret startats upp. De läkare som Vetenskapsrådet har tillfrågat vittnar om att det är svårt att få tid och pengar till samordnade insatser. Däremot har det skapats ett informellt nätverk där vissa läkare med nyckelkompetenser inom narkolepsi lägger en hel del tid på att ge råd till kollegor.

Under 2012 påbörjade den Nationella Funktionen Sällsynta Diagnoser (NFSD) på uppdrag av Socialstyrelsen ett arbete med att samordna, koordinera och sprida information inom området sällsynta diagnoser. Narkolepsi är en av många utvalda sjukdomar som inkluderats.

BILAGOR

Bilaga 1. Regeringsuppdraget

 REGERINGEN	Regeringsbeslut 2016-10-19	III:4 U2016/04443/F
Utbildningsdepartementet	Vetenskapsrådet Box 1035 101 38 Stockholm	VETENSKAPSRÅDET Ink: 2016 -11- 01 Der: 1.1.2-2016-7062 Namn: Anne Vallstedt Heer

*Kopie: Jan Bolin
Per Hyenstrand
Ann Fust
Dan Holtstam*

Uppdrag att genomföra en kartläggning av forskning med relevans för uppkomst och behandling av sjukdomen narkolepsi

Regeringens beslut

Regeringen ger Vetenskapsrådet i uppdrag att göra en uppföljning av den kartläggning av forskning med relevans för uppkomst och behandling av sjukdomen narkolepsi som Vetenskapsrådet genomförde 2011–2012. Vetenskapsrådet ska också med utgångspunkt från kartläggningen identifiera kunskapsluckor inom området.

Närmare om uppdraget

Uppdraget ska utföras efter samråd med Läkemedelsverket, Folkhälsomyndigheten och Narkolepsiföreningen Sverige och andra berörda samt med enskilda nationella och internationella experter.

Vetenskapsrådet får för uppdragets genomförande använda 200 000 kronor 2016. Kostnaderna ska belasta utgiftsområde 9 Hälsovård, sjukvård och social omsorg, anslaget 1:6 Bidrag till folkhälsa och sjukvård, anslagsposten 29 Ordnat införande och strukturerad uppföljning. Medlen utbetalas efter rekvisition ställd till Kammarkollegiet. Rekvisitionen ska ske senast den 1 december 2016. Medel som inte har utnyttjats ska återbetalas till Kammarkollegiet senast den 31 maj 2017. Vid samma tidpunkt ska en ekonomisk redovisning över använda medel lämnas till Kammarkollegiet. Rekvisition, återbetalning och redovisning ska hänvisa till det diarienummer som detta beslut har.

Regeringen avser att avsätta 400 000 kronor 2017 för genomförandet av uppdraget. Medlen utbetalas under förutsättning att riksdagen beviljar medel för ändamålet.

Postadress 103 33 Stockholm	Telefonväxel 08-405 10 00	E-post: u.registrator@regeringskansliet.se
Besöksadress Drottninggatan 16	Telefax 08-723 11 92	

Uppdraget ska redovisas till Regeringskansliet (Utbildningsdepartementet med kopia till Socialdepartementet) senast den 30 april 2017.

Bakgrund

I juni 2009 deklarerade Världshälsoorganisationen (WHO) en pandemi som orsakats av influensaviruset A(H1N1). En omfattande vaccinationskampanj inleddes i Sverige och 60 procent av den svenska befolkningen vaccinerades med Pandemrix. Med början i januari 2010 fick Läkemedelsverket en ökad mängd biverkansrapporter om narkolepsi efter vaccinering med Pandemrix. Läkemedelsverket har i studier konstaterat att det finns en ökad risk att insjukna i narkolepsi efter pandemivaccineringen.

Vetenskapsrådet kartlade 2011–2012 forskning med relevans för uppkomst och behandling av narkolepsi och genomförde en analys av kunskapsluckorna på området. I december 2012 presenterades rapporten The Swedish Research Council's Mapping of Research Relevant to the Etiology and Treatment of the Disease Narcolepsy. I rapporten konstaterades bl.a. att en stor del av forskningen inom narkolepsiområdet sker i USA och Europa, men även i Japan och Kina.

Skälen för regeringens beslut

Regeringen anser att det finns ett behov av att följa upp och uppdatera den studie som Vetenskapsrådet genomförde 2011–2012. Vetenskapsrådet bör därför få i uppdrag att genomföra en uppdaterad kartläggning av forskningsområden med relevans för uppkomst och behandling av sjukdomen narkolepsi samt med utgångspunkt från kartläggningen identifiera kunskapsluckor inom området, vilket kan ligga till grund för övervägande av framtida insatser.

På regeringens vägnar



Helene Hellmark Knutsson



Karin Schmekel

Bilaga 2. Samrådande organisationer och konsulterade experter

Samrådande organisationer

Läkemedelsverket, Nils Feltelius

Svenska narkolepsiföreningen, Marie Olsson, Loita Jahnsson

Folkhälsomyndigheten, Salumeh Bastami, Mia Brytting, AnnaSara Carnahan, Andreas Jacks, Ann Lindstrand, Anette Richardsson, Sharon Kuhlmann-Brenzon, Adam Roth

Intervjuade internationella experter

Poul Jennum, Professor/läkare, Rigshospitalet Glostrup, Danmark

Emmanuel Mignot, Professor/läkare, Stanford University, USA

Judith A. Owens, Professor/läkare, Boston Children's Hospital, Boston, USA

Markku Partinen, Professor/läkare, Helsinki Sleep Clinic and Research Centre, Finland

Giuseppe Plazzi, Professor/läkare, Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, Bologna, Italien

Thomas Scammell, Professor/läkare, Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, USA

Intervjuade nationella experter

Fredrik Granath, Universitetslektor, KI, Stockholm

Tove Hallböök, Docent/överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

Anne-Marie Landtblom, Professor/överläkare, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Markus Maeurer, Professor/överläkare, KI/KS, Stockholm

Tomas Olsson, Professor/överläkare, KI/KS, Stockholm

Deltagande experter vid hearing den 13 mars 2017

Mia Brytting, Enhetschef, enheten för laborativ virus- och vaccinävervakning, Folkhälsomyndigheten

Nils Feltelius, Docent och vetenskaplig rådgivare, Läkemedelsverket

Anne-Marie Landtblom, Professor/överläkare, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Lena Leissner, Professor/överläkare, Universitetssjukhuset i Örebro, Örebro

Britta Lundgren, Professor i etnologi, Umeå universitet

Markus Maeurer, Professor/överläkare, KI/KS, Stockholm

Marie Olsson, Narkolepsiföreningen

Tomas Olsson, Professor/överläkare, KI/KS, Stockholm

Markku Partinen, Professor/läkare, Helsinki Sleep Clinic and Research Centre, Finland

Eva Svanborg, Professor emerita/överläkare, Linköpings universitet, Linköping

REFERENSLISTA

1. Vetenskapsrådet, *The Swedish Research Council's mapping of research relevant to the etiology and treatment of the disease narcolepsy*. 2012.
2. Läkemedelsverket, *A registry based comparative cohort study in four Swedish counties of the risk for narcolepsy after vaccination with Pandemrix – A first and preliminary report, by the Medical Products Agency*. 2011.
3. Läkemedelsverket, *Occurrence of narcolepsy with cataplexy among children and adolescents in relation to the H1N1 pandemic and Pandemrix vaccinations* 2011.
4. ECDC, *Narcolepsy in association with pandemic influenza vaccination (a multi-country European epidemiological investigation)*. September 2012.
5. Mignot, E., et al., *Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups*. *Am J Hum Genet*, 2001. 68(3): p. 686-99.
6. Miyagawa, T., et al., *New susceptibility variants to narcolepsy identified in HLA class II region*. *Hum Mol Genet*, 2015. 24(3): p. 891-8.
7. Ollila, H.M., et al., *HLA-DPB1 and HLA class I confer risk of and protection from narcolepsy*. *Am J Hum Genet*, 2015. 96(1): p. 136-46.
8. Tafti, M., et al., *Narcolepsy-Associated HLA Class I Alleles Implicate Cell-Mediated Cytotoxicity*. *Sleep*, 2016. 39(3): p. 581-7.
9. Hallmayer, J., et al., *Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus*. *Nat Genet*, 2009. 41(6): p. 708-11.
10. Han, F., et al., *TCRA, P2RY11, and CPT1B/CHKB associations in Chinese narcolepsy*. *Sleep Med*, 2012. 13(3): p. 269-72.
11. Toyoda, H., et al., *A polymorphism in CCR1/CCR3 is associated with narcolepsy*. *Brain Behav Immun*, 2015. 49: p. 148-55.
12. Bomfim, I.L., et al., *The immunogenetics of narcolepsy associated with A(H1N1)pdm09 vaccination (Pandemrix) supports a potent gene-environment interaction*. *Genes Immun*, 2017.
13. Ambati, A., et al., *Increased beta-haemolytic group A streptococcal M6 serotype and streptodornase B-specific cellular immune responses in Swedish narcolepsy cases*. *J Intern Med*, 2015. 278(3): p. 264-76.
14. Aran, A., et al., *Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset*. *Sleep*, 2009. 32(8): p. 979-83.
15. Dauvilliers, Y., et al., *Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy*. *Sleep*, 2010. 33(11): p. 1428-30.
16. Koepsell, T.D., W.T. Longstreth, and T.G. Ton, *Medical exposures in youth and the frequency of narcolepsy with cataplexy: a population-based case-control study in genetically predisposed people*. *J Sleep Res*, 2010. 19(1 Pt 1): p. 80-6.
17. Han, F., et al., *Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China*. *Ann Neurol*, 2011. 70(3): p. 410-7.
18. Vaarala, O., et al., *Antigenic differences between AS03 adjuvanted influenza A (H1N1) pandemic vaccines: implications for pandemrix-associated narcolepsy risk*. *PLoS One*, 2014. 9(12): p. e114361.
19. Ahmed, S.S., et al., *Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2*. *Sci Transl Med*, 2015. 7(294): p. 294ra105.
20. Feltelius, N., et al., *A coordinated cross-disciplinary research initiative to address an increased incidence of narcolepsy following the 2009-2010 Pandemrix vaccination programme in Sweden*. *J Intern Med*, 2015. 278(4): p. 335-53.
21. Partinen, M., et al., *Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination*. *Lancet Neurol*, 2014. 13(6): p. 600-13.
22. Bergman, P., et al., *Narcolepsy patients have antibodies that stain distinct cell populations in rat brain and influence sleep patterns*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014. 111(35): p. E3735-44.
23. Kawashima, M., et al., *Anti-Tribbles homolog 2 (TRIB2) autoantibodies in narcolepsy are associated with recent onset of cataplexy*. *Sleep*, 2010. 33(7): p. 869-74.
24. Saariaho, A.H., et al., *Autoantibodies against ganglioside GM3 are associated with narcolepsy-cataplexy developing after Pandemrix vaccination against 2009 pandemic H1N1 type influenza virus*. *J Autoimmun*, 2015. 63: p. 68-75.
25. Bernard-Valnet, R., et al., *CD8 T cell-mediated killing of orexinergic neurons induces a narcolepsy-like phenotype in mice*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016. 113(39): p. 10956-61.

26. Crocker, A., et al., *Concomitant loss of dynorphin, NARP, and orexin in narcolepsy*. *Neurology*, 2005. 65(8): p. 1184-8.
27. Peyron, C., et al., *A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains*. *Nat Med*, 2000. 6(9): p. 991-7.
28. Thannickal, T.C., et al., *Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy*. *Neuron*, 2000. 27(3): p. 469-74.
29. Mahoney, C.E., et al., *GABAergic Neurons of the Central Amygdala Promote Cataplexy*. *J Neurosci*, 2017. 37(15): p. 3995-4006.
30. Läkemedelsverket, *Läkemedelsbehandling av narkolepsi – ett kunskapsdokument*. 2013.
31. Landsting, S.K.o., *NLT-gruppens rekommendation till landstingen gällande landstingsstöd för behandling med natriumoxibat (Xyrem®)*. 2011-12-20.
32. Svenska neuroregister Årsrapport 2015-2016.pdf
33. Szakacs, A., *Narcolepsy in children: Relationship to the H1N1 influenza vaccination, association with psychiatric and cognitive impairments and consequences in daily life*. 2016.
34. Mahoney, C.E., et al., *GABAergic neurons of the central amygdala promote cataplexy*. *J Neurosci*, 2017.
35. Fredriksen, K., et al., *Sleepless in Chicago: tracking the effects of adolescent sleep loss during the middle school years*. *Child Dev*, 2004. 75(1): p. 84-95.
36. Poli, F., et al., *High prevalence of precocious puberty and obesity in childhood narcolepsy with cataplexy*. *Sleep*, 2013. 36(2): p. 175-81.
37. Flores, N.M., et al., *The Humanistic and Economic Burden of Narcolepsy*. *J Clin Sleep Med*, 2016. 12(3): p. 401-7.
38. Ingravallo, F., et al., *The burden of narcolepsy with cataplexy: how disease history and clinical features influence socio-economic outcomes*. *Sleep Med*, 2012. 13(10): p. 1293-300.
39. Jennum, P., et al., *Health, social, and economic consequences of narcolepsy: a controlled national study evaluating the societal effect on patients and their partners*. *Sleep Med*, 2012. 13(8): p. 1086-93.
40. Lecendreux, M., et al., *Narcolepsy Type 1 Is Associated with a Systemic Increase and Activation of Regulatory T Cells and with a Systemic Activation of Global T Cells*. *PLoS One*, 2017. 12(1): p. e0169836.
41. Weinhold, S.L., et al., *The effect of intranasal orexin-A (hypocretin-1) on sleep, wakefulness and attention in narcolepsy with cataplexy*. *Behav Brain Res*, 2014. 262: p. 8-13.
42. Nagahara, T., et al., *Design and Synthesis of Non-Peptide, Selective Orexin Receptor 2 Agonists*. *J Med Chem*, 2015. 58(20): p. 7931-7.
43. Liu, M., et al., *Orexin gene transfer into the amygdala suppresses both spontaneous and emotion-induced cataplexy in orexin-knockout mice*. *Eur J Neurosci*, 2016. 43(5): p. 681-8.

Denna rapport är en uppföljning av den kartläggning av forskning med relevans för uppkomst och behandling av sjukdomen narkolepsi, som genomfördes 2011–2012. De områden med kunskapsbrister som konstaterades 2012 kvarstår. I den nya rapporten anges kunskapsläget och behoven inom dessa områden. Narkolepsi är en ovanlig sjukdom där longitudinella studier på behandlingseffekter och biverkningar av olika läkemedelsbehandlingar saknas. Trots de framsteg som gjorts, har forskarna inte ännu fullt ut identifierat de underliggande mekanismerna bakom sjukdomen narkolepsi. De behandlingsalternativ som finns fokuserar på att lindra symptomen. Uppföljningen visar att det internationella forskningsarbetet har ökat. Rapporten bör läsas tillsammans med den tidigare rapporten, som på vissa punkter ger en mer utförlig bild.



Västra Järnvägsgatan 3 | Box 1035 | 101 38 Stockholm | Tel 08-546 44 000 | vetenskapsradet@vr.se | www.vr.se

Vetenskapsrådet har en ledande roll för att utveckla svensk forskning av högsta vetenskapliga kvalitet och bidrar därmed till samhällets utveckling. Utöver finansiering av forskning är myndigheten rådgivare till regeringen i forskningsrelaterade frågor och deltar aktivt i debatten för att skapa förståelse för den långsiktiga nyttan av forskningen.