

Søvnvansker og intervensjoner hos personer med MS

LIV MARIE RØNHØVDE¹, KRISTINE YTREHUS-LYNUM¹, LARS BØ^{2,3}, HÅVARD KALLESTAD^{1,4}, SIMEN BERG SAKSVIK^{4,5}

¹Sentral enhet for forskning innovasjon og utvikling, St.Olavs Hospital, Universitetssykehuset i Trondheim | ²Neuro-SysMed, neurologisk avdeling, Haukeland Universitetssjukehus | ³Klinisk institutt, Universitetet i Bergen | ⁴Institutt for psykisk helse, Norges Teknisk Naturvitenskapelige Universitet | ⁵Rehabiliteringsklinikken, St.Olavs Hospital, Universitetssykehuset i Trondheim

Personer med multipel sklerose (MS) rapporterer ofte kroniske søvnvansker (insomni), fatigue, kognitive vansker og psykiske vansker. Det er få personer med MS som får tilbudt kognitiv adferdsterapi for insomni, som er den anbefalte behandlingen for insomni. I en ny randomisert kontrollert studie planlegger vi i Trondheim Sleep Group å undersøke effekten av en digital versjon av kognitiv adferdsterapi for insomni (dCBT-I) for personer med MS. I studien samarbeider vi med Norsk MS-register og biobank, Neuro-SysMed og Nasjonalt kvalitets- og kompetansenettverk for multipel sklerose (MS).

Søvnvansker forekommer ofte hos personer med neurologiske lidelser og er forbundet med negativ påvirkning på daglig fungering (1). Årsakene til søvnvansker hos personer med neurologiske lidelser er enda ikke tilstrekkelig kartlagt, men det er foreslått at neurodegenerative, betennelsesrelaterte, iskemiske, eller traumatiske prosesser kan få direkte konsekvens for hjerneområder som er involvert i å regulere søvn. I tillegg kan neurologiske symptomer, smerter, psykiske lidelser, eller spesifikke medikamenter være knyttet til utviklingen av søvnvansker som insomni (2). Insomni kjennetegnes av betydelige vansker med å sovne eller opprettholde stabil nattesøvn, og medfølgende dagtidssymptomer som bekymring for lengden og/eller kvaliteten på søvnen, utmattelse, omfattende trøtthet, og kognitive, sosiale eller emosjonelle symptomer (3).

Multipel sklerose (MS) er en kronisk neurologisk sykdom som medfører betennelse i sentralnervesystemet og er én av de vanligste årsakene til funksjonstap hos unge voksne (4,5). Sykdommen

debuterer oftest i alderen 20 til 40 år, med en gjennomsnittlig debutalder på 34 år (6). MS utvikler seg ofte over tid; flertallet opplever angrep som innebærer periodevis forverring av sykdommen, mens et mindretall erfarer en vedvarende og gradvis forverring av funksjon (5). Utviklingen kjennetegnes av varierte symptomer som påvirker fysisk, kognitiv, emosjonell og sosial fungering (6,7). Det eksisterer per dags dato ikke behandling som kan forebygge MS eller fullstendig stoppe sykdomsutviklingen (8).

Over 2 millioner mennesker lever med MS på verdensbasis (5,9). Per 31.12.2023 hadde 14 706 personer i Norge MS og 14 258 individer er registrert i Norsk MS-register og biobank, hvorav 12 765 var i live (5). Norsk MS-register blir brukt til å kvalitetssikre helsetjenestene som personer med MS mottar, i tillegg til å være en viktig kilde til data i relevante forskningsstudier (5). Fatigue er et av de vanligste symptomene ved MS - opptil 90 % rapporterer om dette, og symptomet er den vanligste årsaken til varig uførhet for denne pasientgruppen (9). Per dags dato finnes det få eller ingen dokumenterte behandlinger for fatigue. Fatigue og søvnvansker opptrer ofte samtidig hos personer med MS, og over 50 % beskriver søvnforstyrrelser eller misnøye med egen søvn (9). Allikevel vet vi enda ikke nok om omfanget av søvnvansker hos personer med MS, ei heller i hvilken grad disse vanskene bidrar til funksjonstap. Nyere kunnskap antyder at søvnforstyrrelser kan bidra til å forverre eksisterende MS-symptomer og at normalisering av søvn er forbundet med mindre inflammasjon og lavere symptomtrykk (10,11).

Kognitiv atferdsterapi for insomni (CBT-I) er den anbefalte behandlingstilnærmingen for insomni (12,13). CBT-I består av komponenter som fokuserer på psykologiske og kognitive aspekter av søvnvansker (eks. overdreven bekymring), og atferdsendring i form av søvnrestriksjon og stimuluskontroll (12). Nyere studier antyder at metoden er effektiv ved samtidige nevrologiske lidelser (14). Selv om CBT-I er ansett som gullstandarden ved behandling av insomni er det nasjonalt og internasjonalt anerkjent at for få pasienter får tilbud om behandlingen. Det at få klinikere kjenner eller praktiserer metoden er ansett som én mulig årsak til at behandlingstilbudet ofte uteblir. Som med all annen psykoterapi vil et poliklinisk behandlingstilbud også medføre betydelige kostnader i en allerede presset sektor.

For å imøtekomme disse utfordringene har man utviklet digitale og hjemmebaserte versjoner av CBT-I (dCBTI-I). dCBTI-I muliggjør hel-digitale og individtilpassede tilbakemeldinger basert på informasjonen brukeren av programmet legger inn, for eksempel daglige søvndagbøker og gjennomføring av en rekke «moduler» med psykoedukasjon tilsvarende informasjonen man ville mottatt i en fysisk behandlingssituasjon. Det blir brukt en digital versjon av dCBTI-I kalt Sleep Healthy Using The Internet (SHUTi), som man kan lese mer om på studienettsiden, digital-sovn.no. Eksisterende studier antyder at dCBTI-I kan være en effektiv behandlingsmåte, og dCBTI-I er anerkjent i de europeiske retningslinjene for behandling av insomni (12). Rundt én av tre som mottar behandlingen digitalt kan oppleve betydelig bedring i symptomer i løpet av ni uker og behandlingseffekten er funnet å vare utover behandlingsperioden (for eksempel målt ved 18 måneder etter intervensjon) (15). Ved å tilby dCBTI-I er håpet

å kunne nå flere mennesker med den anbefalte behandlingsmetoden for søvnvansker.

Til tross for at CBT-I er en etablert og godt dokumentert ikke-medikamentell metode for å behandle søvnvansker, er det lite kunnskap om hvilken effekt fysisk eller digital CBT-I har ved insomni hos personer med MS. Til nå har få studier utforsket hvor effektiv metoden er ved samtidig MS-sykdom, men de foreløpige resultatene er lovende og antyder en reduksjon av insomni og fatigue etter gjennomgått behandling (16,17). De eksisterende studiene har imidlertid små utvalg og det er utfordrende å trekke konklusjoner på bakgrunn av den tilgjengelige informasjonen.

Vi vet heller ikke om spesifikke sykdomsmekanismer eller symptomer ved MS kan gjøre behandlingen vanskeligere å gjennomføre. Dette er spesielt relevant for helautomatisk dCBTI-I som kan være et kostnadseffektivt alternativ. Samtidig må vi undersøke om det kan gå på bekostning av effektivitet og gjennomføring, noe vi blant annet jobber med å kartlegge i andre pasientgrupper, for eksempel personer som mottar behandling i spesialisthelsetjenesten (18).

Det er derfor behov for randomiserte kontrollerte studier (RCT) med større utvalg for å øke kunnskapen om hvilken effekt CBT-I har ved søvnvansker hos personer med MS.

Det er derfor behov for randomiserte kontrollerte studier (RCT) med større utvalg for å øke kunnskapen om hvilken effekt CBT-I har ved søvnvansker hos personer med MS. Forskning fra Norge viser også at dCBTI-I kan gi en reduksjon av fatigue (15,19). Det er derfor også relevant å undersøke om forandringer i fatigue og psykisk helse hos personer med MS kan være påvirket av endret søvnkvalitet etter behandling. Gullstandarden for å besvare slike vitenskapelige spørsmål vil være mediasjonsanalyser i et RCT-design (20). Trondheim Sleep Group ved St. Olavs Hospital HF og Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU) gjennomfører



for tiden en RCT med fokus på ikke-medikamentell behandling av insomni hos personer med MS. Forskningsgruppen vår samarbeider med Norsk MS-register og biobank, Neuro-SysMed og Nasjonalt kvalitets- og kompetansenettverk for multipel sklerose (MS) og hovedmålet med en ny pågående studie er å undersøke om dCBT-I kan være effektivt for å redusere søvnevansker og fatigue hos personer med MS. Vi sammenligner intervensjonsgruppen med en tilsvarende gruppe som mottar psykoedukasjon basert på oppdaterte råd om søvn og gode søvnavaner.

Et annet mål er å gjennomføre en større studie enn det som eksisterer per dags dato og derfor vil vi rekruttere 550 personer med MS. Med brede inklusjonskriterier ønsker vi å oppnå et utvalg som er mer representativt for MS-populasjonen. Et større og bredere utvalg tillater oss også å gjennomføre mer omfattende statistiske analyser og videre undersøke effekten av dCBT-I på andre symptomer knyttet til insomni eller MS. Vi er blant annet interessert i effekten dCBT-I kan ha på psykisk helse, utmattelse, kognitiv fungering og livskvalitet. Dette er faktorer som spiller en viktig rolle for personer med MS, men som også er forbundet med søvnevansker når man tidligere har studert personer uten nevrologiske lidelser (21). Vi er også interesserte i hvordan dCBT-I påvirker søvn og våkenhetsrytmen til denne pasientgruppen.

REFERANSER:

1. Hillman D, Mitchell S, Streatfeild J, Burns C, Bruck D, Pezzullo L. The economic cost of inadequate sleep. *Sleep*. 2018 Aug 1;41(8).
2. Mayer G, Happe S, Evers S, Hermann W, Jansen S, Kallweit U, et al. Insomnia in neurological diseases. *Neurological Research and Practice*. 2021 Mar 10;3(1):15.
3. Riemann D, Benz F, Dressle RJ, Espie CA, Johann AF, Blanken TF, et al. Insomnia disorder: State of the science and challenges for the future. *Journal of Sleep Research*. 2022;31(4):e13604.
4. Feigin VL, Amanuel AA, Kalkidan HA, Foad AA, Abdishakur MA, Semaw FA, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017 Nov;16(11):877–97.
5. Norsk MS-Register og Biobank. Norsk multipel sklerose register og biobank, Årsrapport 2023, Med plan for forbedringstiltak for 2024. Haukeland universitetssjukehus: Helse Bergen; 2024 Jun p. 1–104.
6. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attakk- og sykdomsmodulerende behandling av multipel sklerose [nettdokument] [Internet]. Oslo: Helsedirektoratet; 2024 Apr p. 1–46. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/multipel-sklerose>
7. Hughes AJ, Dunn KM, Chaffee T. Sleep Disturbance and Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: a Systematic Review. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Jan 29;18(1):2.
8. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):169–80.
9. Bhattarai J "Jackie," Patel KS, Dunn KM, Brown A, Opelt B, Hughes AJ. Sleep disturbance and fatigue in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*. 2023;9(3):20552173231194352.
10. Alghanimy A, Work LM, Holmes WM. The glymphatic system and multiple sclerosis: An evolving connection. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Mar; 83:105456.
11. Irwin MR. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nat Rev Immunol*. 2019 Nov;19(11):702–15.
12. Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti CLA, et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *Journal of Sleep Research*. 2023;32(6):e14035.
13. Helse Bergen. Nasjonal anbefaling for utredning og behandling av insomni. Bergen: Helse Bergen; 2018 p. 1–7.
14. de Bergeyck R, Geoffroy PA. Insomnia in neurological disorders: Prevalence, mechanisms, impact and treatment approaches. *Revue neurologique*. 2023 Oct;179(7):767–81.
15. Vedaa Ø, Hagatun S, Kallestad H, Pallesen S, Smith ORF, Thorndike FP, et al. Long-Term Effects of an Unguided Online Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia. *J Clin Sleep Med*. 2019 Jan 15;15(1):101–10.
16. Siengsukon CF, Beck ES, Drerup M. Feasibility and Treatment Effect of a Web-Based Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia Program in Individuals with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2021;23(3):107–13.
17. Siengsukon CF, Alshehri M, Williams C, Drerup M, Lynch S. Feasibility and Treatment Effect of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Individuals with Multiple Sclerosis: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 May;40:101958.
18. Kallestad H, Saksvik S, Vedaa Ø, Langsrud K, Morken G, Lydersen S, et al. Digital cognitive-behavioural therapy for insomnia compared with digital patient education about insomnia in individuals referred to secondary mental health services in Norway: protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2021 Jun 27;11(6):e050661.
19. Hagatun S, Vedaa Ø, Harvey AG, Nordgreen T, Smith ORF, Pallesen S, et al. Internet-delivered cognitive-behavioral therapy for insomnia and comorbid symptoms. *Internet Interv*. 2018 Jun;12:11–5.
20. Freeman D, Sheaves B, Waite F, Harvey AG, Harrison PJ. Sleep disturbance and psychiatric disorders. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jul;7(7):628–37.
21. Palagini L, Hertenstein E, Riemann D, Nissen C. Sleep, insomnia and mental health. *Journal of Sleep Research*. 2022;31(4):e13628.