

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a narkolepszia diagnosztikájáról és terápiajáról

hatályos: 2017.03.07 –

2017. EüK. 4. szám EMMI szakmai irányelv 1

Típusa: klinikai egészségügyi szakmai irányelv

Azonosító: 002037

Érvényesség időtartama: 2020. 12. 31.

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Neurológia Tagozat

Dr. Szakács Zoltán, neurológus, szomnológus, a Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság elnöke, társszerző

Dr. Faludi Béla, neurológus, klinikai neurofiziológus, szomnológus, a Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság főtitkára, társszerző

Dr. Köves Péter, neurológus, szomnológus, a Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság vezetőségi tagja, társszerző

Dr. Várszegi Mária, neurológus, szomnológus, a Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság vezetőségi tagja, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Pszichiátria, pszichoterápia Tagozat

Dr. Németh Attila, tagozatvezető

2. Házirosvostan Tagozat

Dr. Szabó János, tagozatvezető

3. Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat

Prof. Dr. Balla György, tagozatvezető

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői dokumentáltan egyetértenek.”

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

1. Betegszervezet

–

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

1. Egyéb szervezet

–

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

1. Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság

Dr. Szakács Zoltán

Dr. Faludi Béla

Dr. Köves Péter

Dr. Várszegi Mária

Független szakértő(k):

–

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör: Narkolepszia

Ellátási folyamat szakasza(i): Jelen irányelv a narkolepszia betegség jellemzőinek bemutatását követően a fenti kórképek diagnosztikai lépéseit, lehetőségeit, valamint a terápiás ajánlásokat tartalmazza.

Az irányelv nem foglalkozik prevenció és rehabilitációs kérdésekkel.

Érintett ellátottak köre: Narkolepsziában szenvedő felnőttek

Érintett ellátók köre

Szakterület: 0905 alvásmedicina

1800 pszichiátria

6301 háziiorvosi ellátás

6302 házi gyermekorvosi ellátás

6303 felnőtt és gyermek (vegyes) háziiorvosi ellátás

Egyéb specifikáció: Nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

A narkolepszia olyan, mind az alvást, mind az ébrenlétet érintő összetett szabályozási zavar, ami főleg az alvás- ébrenlét ritmus ultradián szabályozást, elsősorban a REM fázist és az ébresztőrendszert érinti. A kórkép lényege a REM alvás (Rapid Eye Movement =álom-fázis) közvetlen, jellegében és szerkezetében is atípusos, repetitív betörése az éber állapotba, az ébrenlét vigilancia szintjének csökkenése, a NREM alvás felszínessége és mindkét alvásfázist egyaránt érintő gyakori ébredések, a 24 órás alvástartam változatlansága mellett.

A hiperszomnia – az ébrenlét fenntartásának tartós nehezítettségét jelenti a napközbeni aktivitás időszaka alatt – gyakori panasz, a felnőtt lakosság 9%-át érinti. A teljesítmény- és kognitív deficit mellett megnöveli a fatális vagy súlyos közlekedési és munkahelyi balesetek számát. Igazolása és megoldása minden életkorban és csoportban fontos, kiemelkedő azonban a balesetveszélyes foglalkozási körökben (több műszak, járművezetés, operátorok stb.).

2. Rövidítések

DA dopamin

EEG elektroencefalogram

ENG-EMG elektroneurográfia-elektromiográfia

EDS kóros napközbeni aluszékonyság

EOG elektrookulogram

GABA gamma-amino vajsav

GHV gamma-hidroxy-vajsav

HLA humán leucocyta antigén

MR mágneses rezonancia vizsgálat

EFNS Neurológiai Társaságok Európai Szövetsége

ICSD	alvászavarok nemzetközi osztályozása
MSLT	multiplex alváslatencia teszt
MWT	multiplex ébrenmaradási teszt
NREM	lassú hullámú alvás
OSAS	obstruktív alvási apnoe
PSG	poliszomnográfia
PLMS	periodikus lábmozgás alvásban
PLMD	periodikus lábmozgás zavar
RBD	REM alvás-függő magatartás zavar
REM	álomfázis
SOL	NREM alvás latencia
TMN	tuberomamilláris mag
NS	Ullanlinna narcolpesia skála

3. Bizonyítékok szintje

A-szintű bizonyíték

Az adatok több randomizált klinikai vizsgálatból, ezeken alapuló meta-analysisekből, vagy tudományos igényű gyűjtött klinikai adatfeldolgozásból származnak; hasznosságát vagy hatékonyságát több különböző szubpopulációban is vizsgálták.

B-szintű bizonyíték

Az adatok egyetlen randomizált klinikai vizsgálatból, vagy több nem-randomizált tanulmányból, vagy ezeken alapuló tudományos igényű adatfeldolgozásból származnak. Az eljárásnak vagy terápiának a hasznát csak néhány szubpopulációban értékelték.

C-szintű bizonyíték

A bizonyítékok szakértők egybehangzó véleményén, vagy esetismertetések eredményein alapulnak, vagy a megfelelő szintű ellátás részét képezik. Az adatokat csak egyes szubpopulációkban értékelték.

Megjegyzés: B és C bizonyíték-szintek nem azt jelentik, hogy a javaslat nincs eléggé alátámasztva. Számos fontos klinikai kérdés nem lehet klinikai vizsgálat tárgya. Annak ellenére, hogy a kérdéssel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre randomizált klinikai vizsgálati eredmények, világos és egyértelmű egyetértés létezik az eljárás vagy a terápia hasznosságáról vagy eredményességéről.

4. Ajánlások rangsorolása

I. osztályú ajánlás

Az eljárás/terápia haszna jóval meghaladja annak kockázatát, alkalmazása szükséges, indokolt.

Ila. osztályú ajánlás

Az eljárás/terápia haszna meghaladja annak kockázatát; az ajánlás nyomatékosabbá tételéhez a kérdésre fókuszált további vizsgálatok szükségesek. A kezelés/terápia alkalmazása ésszerű, hasznos lehet, támogatott.

IIb. osztályú ajánlás

Az eljárás/terápia haszna valószínűleg meghaladja annak kockázatát, vagy legalábbis a haszon/kockázat arány kiegyenlített. Az ajánlás nyomatékosabbá tételéhez a kérdés szélesebb aspektusait vizsgáló további tanulmányok szükségesek; további klinikai adatok megismerése segítene az ajánlás megerősítésében. Az eljárás/terápia alkalmazása megfontolható, ésszerű lehet.

III. osztályú ajánlás

Az eljárás/terápia nem segít, nincs bizonyított haszna; akár káros lehet a beteg számára. Alkalmazása nem javasolt, esetleg káros.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

A narkolepszia az alvásmedicina tárgykörébe tartozó betegség. Az alvásmedicina az alvászavarok diagnosztikájával, terápiájával foglalkozó önálló szakterület. Végzéséhez alvásmedicina szakértője (szomnológia) licenc szükséges.

Az irányelv témaválasztását indokolja a jelen kórkép gyakorisága, valamint az alvászavarok, köztük a narkolepszia megfelelő ismeretének hiányosságai.

A témaválasztás fontosságát indokolják a kórképek következményei is. Ezek közé a fokozott nappali aluszékonyosság (foglalkozás-egészségügyi vonatkozások, gépjárművezetői alkalmasság kérdése), kognitív változások tartoznak.

A narkolepszia Európában és Észak Amerikában a lakosság 0.03–0.07%- át érinti. Ez azt jelenti, hogy minden 2000 ember közül egy narkolepszia beteget találunk. Ez az USA-ban 125 ezer, Angliában 20 ezer, Magyarországon 5000 beteget jelenthet. Ez a szám alábecsült. Oka az, hogy a narkolepsiát nem ismerik fel, a klinikai megnyilvánulásokat epilepsiának, TIA-nak, depresszióknak, schizophreniának, myastheniának tartják. A prevalencia az egyes országok között nagyságrendbeli eltérést mutat, (Japánban 1/600, USA-Európa 1/4000, Izrael 1/500 000) ami jelenleg is folyó kutatások tárgya. Európában ma a narkolepszia prevalenciája a neurológiai betegségek között az amyotrophiás lateralsclerosis és a sclerosis multiplex közé tehető.

A narkolepszia általában a pubertás korban és a fiatal felnőttkorban jelentkezik, egyaránt érintve mindkét nemet. Az incidencia 15 és 30 év közötti csúcsot mutat: A betegek 70–80%-ában az első tünetek a 25. életév előtt – leggyakrabban a pubertás körül – jelentkeznek. A narkolepszia azonban nem kizárt gyermek és kisgyermekkorban, de közép- és időskorban sem. Férfiak és nők érintettsége minden életkorban egyforma.

2. Felhasználói célcsoport

Az alvásmedicina licenc számos alapszakmára ráépíthető, emiatt a célcsoport is számos szakmát képvisel. Ezek a következők: neurológia, pszichiátria, gyermekgyógyászat, valamint a háziorvostan.

Alapvető célcsoport a hatókörben részletezett szakmák orvosai, napi gyakorlatukhoz igyekeznek az irányelv a legújabb bizonyítékokra épülő ajánlásokat tenni. További célja, hogy a döntéshozók, ellátásszervezők részére áttekinthető irányvonalat biztosítson, amely a szolgáltatások tervezéséhez a legújabb bizonyítékokra épülő támpontot nyújt. Javasolható minden betegnek és hozzátartozóiknak, betegképviselők és civil szervezetek számára, akik az irányelv elolvasásával összefoglaló szakmai tájékoztatást kapnak a hazai ellátás lépéseiről.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

Azonosító: –

Cím: A narkolepszia diagnosztikájáról és terápiájáról

Nyomtatott verzió: Egészségügyi Közlöny, 2008. 3. szám

Elektronikus elérhetőség: <https://kollegium.aeek.hu>

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k):

Timothy I. Morgenthaler, Vishesh K. Kapur, Terry M. Brown, Todd J. Swick, Cathy Alessi, R. Nisha Aurora, Brian Boehlecke, Andrew L. Chesson Jr., Leah Friedman, MA, Rama Maganti, Judith Owens, Jeffrey Pancer, Rochelle Zak, ; Standards of Practice Committee of the AASM

Tudományos szervezet: American Academy of Sleep Medicine

Cím:

Practice Parameters for the Treatment of Narcolepsy and other Hypersomnias of Central Origin

Megjelenés adatai: Sleep 2007; Vol. 30. No. 12. 2007. 1705-1711.

Elérhetőség: www.aasm.org

Szerző(k):

Clete A. Kushida, MD, Michael R. Littner, Timothy Morgenthaler, Cathy A. Alessi, Dennis Bailey, Jack Coleman, Jr., Leah Friedman, Max Hirshkowitz, Sheldon Kapen, Milton Kramer, Teofilo Lee-Chiong, Daniel L. Loubé, Judith Owens, Jeffrey P. Pancer, Merrill Wise,

Tudományos szervezet: American Academy of Sleep Medicine

Cím: Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and Related Procedures: An Update for 2005

Megjelenés adatai: Sleep 2007; Vol. 28. No. 4. 2005. 499-519.

Elérhetőség: www.aasm.org

Szerző(k): Jürgen Fischer et al

Tudományos szervezet: ESRS

Cím: Standard Procedures for adults in accredited sleep medicine centre sin Europe

Megjelenés adatai: J. Sleep Res. 2011

Elérhetőség: www.esrs.eu

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvvel.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

A narkolepszia klinikai megnyilvánulásának alapja a klasszikus klinikai tetrád:

1.

A napközbeni aluszékonyság különböző klinikai megnyilvánulásai és az automatikus cselekvésekkel járó amnesztikus epizódok.

2. A cataplexia.

3. A hypnagog hallucinációk.

4. Az alvásparalízis képezik.

E jellemzők hasonlatosak a REM alvás jellemzőihez, de patofiziológiájukban különböznek is azoktól. További tünetek még a felszínes, fragmentált alvás (a „pentád” ötödik tagja) és sokszor a klinikai panaszokat elfedő, másodlagosan kifejlődő pszichopatológiai jelenségek. Számítani kell arra, hogy a betegek életének egy-egy szakaszát más és más tünetkombináció, vagy – kezeletlen esetben az élethosszig tartó aluszékonyság mellett – hosszabb ideig csak egy-egy önállóan jelentkező tünet uralja. A narkolepszia betegek körében magas a részben alváshoz kötődő repetitív fejfájások (cluster fejfájás, migrén) gyakorisága, kis részükre jellemző a magasabb testsúly is.

Diagnosztika

Ajánlás1

A potenciálisan narkolepsiában szenvedő betegek esetében a diagnózis felállítása a beteg fizikai jellemzőin és a panaszain nyugvó alapos vizsgálat és alvásdiagnosztika alkalmazásával érhető el. (Standard) [7]

A klinikai tünetek elemzésénél bizonyítottan minimálisan 6 hónapja jelentkező EDS, cataplexia, hipnagóg hallucinációk, alvászparalízis, normális 24 órás alvásigény mellett gyakori éjszakai ébredések igazolják narkolepszia jelenlétét.

A diagnosztika alapvető feladata az az EDS-t okozó alvászbetegségek kizárása, az egyes formák igazolása, narkolepszia esetében az (egyres tüneteit, illetve tünetkapcsolódásait) utánzó kórképek kizárása, valamint a másodlagos kórképek okainak igazolása.

Ajánlás2

A diagnózishoz szakorvosi és kiegészítő vizsgálatok (neurológia, pszichiátria, epileptológia, klinikai laboratórium) szükségesek. (Ajánlott) [7]

Szakorvosi vizsgálatok [belgyógyászati rutinvizsgálat, neurológiai státusz (különösen a másodlagos kórképek felfedezése céljából)].

Ajánlás3

A narkolepsiás beteg tüneteinek és panaszainak kiértékeléshez elengedhetetlen validált kérdőívek, használata. (Standard) [7,20]

– Ullanlinna Narcolepsy Score (UNS)

Hublin és mtsai szerint két nagy vizsgálatban az UN kérdőív szenzitivitása 100%, specificitása 98,8%-nak bizonyult. A N/C betegeket jól elkülönítette az idiopathiás hyperszomniában, illetve az alvászfragmentálódás szindrómában szenvedőktől.

– Bassetti féle módosított változat

Bassetti az UN kérdőív fenti értékeit sorrendben 98%-nak és 56%-nak találta. Módosított kérdőívvel (melyben a cataplexiára részletesebb kérdéseket tett fel az azt kiváltó affektusokra és élethelyzetekre vonatkozóan, a szenzitivitás 96%-nak, a specificitás 98%-nak bizonyult.

Klinikai skálák a nappali aluszékonyság és kimerültség mértékének becslésére

– Epworth aluszékonyság skála 8 jellemző élethelyzetben szubjektíven értékelt alvászékonyságra kérdez rá. Jelenleg ez a legszélesebb körben alkalmazott, validált kérdőív. A betegek megbecülik elbóbiskolásuk valószínűségét egy 4 pontos skálán (0=soha-tól a 3=erősen valószínű-ig). A 8 szituációra adott pont értékek összege adja a teszt eredményét. 10 (különösen 12 pont) felett kóros aluszékonyságra utal.

– Fatigue Severity Scale=FSS skálát Krupp és munkatársai dolgozták ki és validálták a kimerültség mérésének céljából. Kilenc kérdésből áll, ezeket az igen és a nem válaszok függvényében egy 1–7 közötti skálán kell megválaszolni. 4-et meghaladó átlagérték (teljes pontszám osztva a kérdések számával) már közepes kimerültségre utal.

– Egyéb skálák

Az életminőség alakulására számos kérdőív használatos, ezek közül leggyakrabban alkalmazott az SF-36 (36 kérdéses rövidített egészség felmérő skála).

Ajánlás4

A narkolepsziás beteg alvás-ébrenlét szokásainak feltérképezése céljából alvásnapló használata. (Ajánlott) [7]

Segítségével szubjektív vetületben napról napra, akár heteken át követhetők az alvásperiódusok, napközbeni alvásrohamok, alvás-aktivitás arányok, a gyógyszerbevétel idejének hatása a tünetek alakulására, kijelölhetők a kronoterápia szabályozó időpontjai. Jó beteg-orvos kapcsolatot, a beteg megfelelő felvilágosítását feltételezi, azt tovább erősíti. Hatékonyabb aktigráfiával együtt.

A diagnózis pontosításához elengedhetetlenek az alvásmedicina centrumokban elvégezhető standardizált vizsgálatok.

Ajánlás5

A poliszomnográfia az alvásbetegségek teljes körű vizsgálatát lehetővé tévő eszköz, amelyet alvási diagnosztikai központban, a minimumfeltételek szerinti tárgyi és személyi feltételek teljesítése mellett lehet végezni. (Standard) [47,48]

Az MSLT-t megelőző éjszakán lehetőleg elvégzendő, az MSLT procedúra szerves tartozéka.

Célja:

1. Alvásfragmentáló állapotok (OSAS, UARS, PLMD, bruxizmus) igazolása és alvásdepriváció kizárása.
2. A jellemző alvásstruktúra kimutatása.

Ajánlás6

Az alvásvizsgálatot alvásmedicinában jártas szakasszisztens folyamatos felügyelete mellett, legalább 12 nm alapterületű hang- és fényszigetelt egyéni alvószobában, lehet végezni. (Standard) [48]

A poliszomnográf legalább az alábbi fiziológiai jellemzőket rögzíti az SRBD-k esetében:

- alvásminőség és struktúra (EEG, EOG, áll-EMG)
- légzési erőfeszítés (mellkasi és hasi)
- légáramlás (nazális vagy oro-nazális, valamint thermistor és nyomás alapú)
- véroxigén szint (SpO₂)
- pulzus
- EKG
- testpozíció
- horkolás

- infravörös videomegfigyelés
- intercom (elektromos beteg-személyzet kommunikációs csatorna)
- opcionálisan: láb EMG
- opcionálisan: terápiaeszközök adatait rögzítő csatornák

Ajánlás7

A poliszomnográfias vizsgálat rögzített adatai alapján a leletezést szomnológus szakorvos végezheti el, amelyből elkészíti a részletes diagnosztikai jelentést. (Konszenzus) [47]

Narkolepszia esetében normális alvásszerkezet, gyakoribb ébredések találunk.

Ajánlás8

A diagnózis felállítása, a nappali alvászavarok mértékének objektív megítélése, valamint a REM alvófázis napközbeni kóros (idő előtti) megjelenésének diagnosztizálása céljából MSLT vizsgálatot kell végezni.(Standard) [4]

MSLT (Multiplex Sleep Latency Test, multiplex alváslatencia teszt)

A hiperszomniák mindegyik formájának diagnózisához szükséges elsőrendű vizsgálat. Eredményessége érdekében a rendkívül szigorú kritériumrendszer pontos betartása szükséges. Szigorú előírások betartásával, alváslaboratóriumi módszerekkel és környezetben végezhető objektív tesztek során az ébrenlét és alvás átmenetnek a tartamát, a NREM alvás (kezdet) és a REM kezdet latenciát mérik a nap során 4 (5) alkalommal, kötelezően egy poliszomnográfival kontrollált éjszakai alvás után.

MSLT esetén mind az instrukció, mind a környezet az alvást elősegítő. (Az O1-A2 és O2-A1 EEG, valamint supra- és infraorbitális EOG csatornák az ébrenlét és REM jobb elkülönítésére ajánlják a háttéraktivitás, valamint a REM-re jellemző horizontális-paroxizmális szemmozgások jobb detektálása céljából.)

Az aluszékonyság enyhe fokára 10–13 perces, közepes mértékére 5–9 perces, súlyos formájára 5 percnél rövidebb alváslatencia átlagértékek utalnak. A teszt az ellenőrző statisztikai vizsgálatok szerint megbízható, ez azonban csak a standardok szigorú betartása esetén áll fenn. A négy tesztből legalább kettőben jelentkező alváskezdeti REM fázis (soREM) – megfelelő – egyéb klinikai kritériumok teljesedése esetén – narkolepsiára utal. Amennyiben egy soREM van csak, az általában az első teszt során jelenik meg. Súlyos OSAS és alvásdepriváció esetében is jelentkezhet soREM.

Ajánlás9

Liquor hypocretin-1 szint mérés. (Standard) [7]

Narkolepszia esetében Liquor hypocretin-1 szint <110 pikog/ml.

Ajánlás10

A hajlam kimutatására genetikai vizsgálatokra is lehetőség van. (Ajánlott) [35]

A narkolepszia esetek többsége sporadikus, azonban a betegek elsőrendű családtagjainak 1–2%-a enyhe narkolepszia-kataplexia szindrómát, 2–4%-a az ahhoz hasonló enyhe szimptomákat mutat. A rokonok között 20–25% panaszodik kóros álomosságról, mentális deficittünetekről. E körben a narkolepszia-kataplexia előfordulása 20–80-szor gyakoribb, mint az általános népességben. Egyetétű ikrekben a narkolepszia-kataplexia konkordancia viszont csak 25–31%, ami egyéb (másodlagos, külső) faktorok lényegi szerepére is utal.

A narkolepszia statisztikailag bizonyítható módon kötődik a 6-os kromoszómán elhelyezkedő humán leukocita antigén 3-as osztályához, ezen belül a HLA DQB1 0602 allélhez, mely az ilyen szempontból nem érintett amerikai és európai átlagnépesség 12–38, nem cataplexiás narkolepsiában és idiopátiás hiperszomniában szenvedők 35–56, a narkolepszia-cataplexia (N/C) betegek 85–93%-ában található meg. Megtalálták azokat a genetikai alcsoportokat is (DR2 alatt), melyek a kaukázusi, afro-amerikai, amerikai, ázsiai népességben jelezhetik a narkolepszia irányában mutató hajlamot. A genetikai vizsgálatok még nem kerültek be az obligát diagnosztikai feltételek közé.

Ajánlás11

Elsősorban diff-dg igény esetén szekunder esetekben, utánzó kórképek kizárása céljából laboratóriumi vizsgálatok kell végezni. (Ajánlott) [7]

Gyógyszerszint (status cataplecticus)

(REM depresszióhoz vezető SSRI, nSSRI és triciklikus antidepresszánsok, stimulánsok hirtelen kihagyása status kataplektikust válthat ki.)

Vércukor, fe, tvk, ferritin, vesefunkciók, TSH

Gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket:

steroidok, antibiotikumok.

Betegségek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket:

máj- és veseelégtelenség, cukorbetegség.

Képzelt vizsgálatokra a rutin ajánlásban nincs igény, szekunder kórképek okainak eljárása esetén szükségesek lehetnek.

Ajánlás12

Diagnosztikai algoritmus (Standard) [7]

A narcolepsia diagnosztikai kritériuma

A) Akaratától függetlenül fellépő, hirtelen alvásrohamok és izomgyengeségre utaló panaszok.

B) Legalább 3 hónapja észlelt, visszatérő napközbeni alvásepizódok.

C) Akaratlan, többnyire affektusok által kiváltott, többnyire szimmetrikusan az egész posturális izomzatra, vagy csak egy körülírt izomterületre kiterjedő (fej előrebillenés, térdroggyanás) 5–10

másodpercg tartó, 2 perc tartamot ritkán meghaladó hirtelen izomtónus vesztés (cataplexia).
Alternatívaként a liquor hypocretin-1 szintje kisebb, mint 110 pg/ml.

D) Egyéb járulékos tünetek: alvásparalízis, hypnagog hallucinációk, EDS megnyilvánulásai.

E) Jellemző poliszomnográfias leletek: alváslatencia <10 perc, REM latencia <20 perc, multiplex alváslatencia teszt során <8 perces átlag alváslatencia érték, az 5 tesztből legalább kettőben alváskezdeti REM fázis.*

F) HLA-DR2 / DQW1 pozitivitás.**

G) Nincs olyan neurológiai, pszichiátriai kórkép, illetve gyógyszerhatás, ami a panaszokat, illetve a poligráfias leleteket magyarázza.

*Kizárandók: REM depriváció, drogmegvonás, alkoholabúzus.

**A HLA-DR2 pozitivitás az átlagnépesség 10–35%-ában, az EDS-ben szenvedők 60%-ában, a narcolepsiások csaknem 100%-ában jelen van. Önmagában nem klinikai bizonyítéka a narcolepsiának, csupán a genetikai hajlam jele.

Minimális diagnosztikai kritériumok: B+C+E vagy A+D+E+G

Terápia

1. Gyógyszeres kezelés

A hiperszomniák esetén a gyógyszeres kezelés csak a megfelelő diagnosztika és differenciál-diagnosztika eredményeképpen, biztos kórisme alapján kezdhető el. Tekintettel arra, hogy tartós és rendszerint kombinált kezeléstről van szó, számos előnyös kombinációt, kontraindikációt és elővigyázatossággal kezelendő életállapotot tartunk számon.

A gyógyszeres kezelés kapcsán négy terület kerül szóba:

- Aluszékonyságot csökkentő gyógyszerek (mindegyik csoportban).
- Cataplexia ellenes gyógyszerek (narkolepszia-cataplexia szindróma, alvásparalízis esetében).
- Az alvás folyamatosságát javító szerek.
- Az infradián alvás-ébrenlét ritmust befolyásoló gyógyszerek (rekurráló hiperszomniákban).

Ajánlás¹³

Az EDS megoldására szolgáló gyógyszerek az I. táblázat mutatja. (Standard) [32]

Vastag betűvel a hazánkban elérhető, *dőlt betűvel* az amfetamin derivátumok.

Vegyületnév	DD (mg)	T _{1/2} (h)	Ajánlás szintje*	Jellemző mellékhatások	Abúzus tolerancia, pszichés dependencia
-------------	------------	----------------------	---------------------	---------------------------	--

Modafinil	200– 800	10–12	Bázisterápia	Fejfájás, feszültség, gyógyszer interakciók (P450)	Nincs
GHV nátrium sója	4500– 9000	0.5–1	Bázisterápia	Hányinger, fejfájás, szédülés, enuresis nocturna, alvajárás. OSAHS- ban nem ajánlott.	Lehet
Methylphendiat	10– 150	8–12	Ajánlott	Feszültség, tremor, palpitáció, RR emelkedés, kóros szimpatikotónia étvágytalanság.	Van
<i>Dextroamphetamin*</i>	50– 100	10–30	Ajánlott	Feszültség, tremor, palpitáció, RR emelkedés, kóros szimpatokitónia étvágytalanság.	Van
<i>Methamphetamine*</i>	5–100	12–34	Ajánlott	palpitáció, RR emelkedés, kóros szimpatokitónia hányás, étvágytalanság	Van
Selegilin	20–40	9–14	Választható	Hányinger, szájszárazság, zavartság, szédülés	Nincs

Ajánlás14

Cataplexiás rohamok (és disszociált REM jellemzők) gátlására használt szerek. (Standard) [32]

Vegyületnév	DD(mg)	T1/2(h)	Ajánlás szintje	Jellemző mellékhatás
-------------	--------	---------	--------------------	----------------------

Triciklikus antidepresszánsok

clomipramin	50–250	32	Ajánlott	Szájszárazság, izzadás, aluszékonyság
imipramin	50–300	6–20	Választható	Szájszárazság, dysuria, székrekedés, aluszékonyság
protryptilin	5–30	67–89	Ajánlott	Szájszárazság, dysuria, székrekedés

SSRI

fluoxetin	20–60		Ajánlott	Fejfájás, szexuális diszfunkció, szájszárazság
-----------	-------	--	----------	--

nSSRI

venlafaxin	37,5–375	3–7	Ajánlott	Fejfájás, szájszárazság, hányinger, inszomnia, RR emelkedés
------------	----------	-----	----------	---

Egyéb

GHV nátrium sója	4500–9000	0.5–1	Bázisterápia (narkolepszia)	Hányinger, fejfájás, szédülés, Enuresis nocturna, alvajárás. OSAHS-ban nem ajánlott.
selegilin	20–40	9–14	Választható	Hányinger, szájszárazság, zavartság, szédülés, poszturális hypotensio

Ajánlás15

Alternatív gyógyszeres kezelés. (Ajánlott) [49]

Alternatív gyógyszerek a narkolepszia tüneteire nincsenek. Az adenosin receptorokat blokkoló koffein narkolepsziában hatástalan.

Amennyiben a narkolepsziához PLMS társul, dopamin agonista terápia vezethető be.

A RBD és lidérces álmok kezelésére egyelőre az antikataleptikus hatású antidepresszánsok alkalmasak. Akupunktúra bizonyított hatással nem rendelkezik.

A tartós gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos tudnivalók

Gyógyszerek mellékhatásai

Amphetamin derivátumok

Pszichózis, hypertonia hajlam, angina pectoris, cerebrovaszkuláris betegségre való hajlam, glaucoma, Tourette sy. családi előfordulása, terhesség, szoptatás (grav IV szopt II) esetén, illetve 6 év alatt ellenjavallt.

Antidepresszánsok

Glaucoma, prostata hypertrophia, COPD, légzésdepresszió, ritmuszavarok esetén és 6 éves kor alatt nem javasolt (grav. IV szopt. II).

Modafinil

Gyógyszerinterakciók (P450 enzim aktivációt okoz), májbetegség esetén nem javallt.

Modafinil és GHV esetében a evidencia szintű biztos adat a teratogenitására vonatkozó, vagy anyatejbe való átterülésére még nincs. Az eltelt idő rövidegére tekintettel azonban mind a terhesség, mind a szoptatás idején egyelőre ellenjavallatnak számít. Amennyiben gyógyszer adása elkerülhetetlen, vagy már folyamatban van, terhességben a lehető legalacsonyabb dózis alkalmazása, a nem gyógyszeres technikák preferálása, a gyógyszer szintkiugrások elkerülése lehetnek az alapelvek.

6 éves kor alatt megfelelő dózisban a modafinilt alkalmazzák. Itt különösen nagy a felelőssége az objektív és pontos diagnosztikának és a nem gyógyszeres módszerek lehető legpontosabb kiaknázásának.

Lithium

Tartós alkalmazása hypothyreosishoz vezethet.

Karbamazepin, valproát

Májfunkciók, thrombocyta szám, fehérvérsejtszám-kontrollok szükségesek.

Lehetséges interakciók

a) A szindrómákra adott gyógyszerek közötti – kombinációt gátló – interakciókkal kapcsolatosan kevés a tapasztalat. Ennek oka részben a kombinációk sokfélesége és az egyes hatékony szerek (modafinil, GHV) bevezetése óta eltelt idő rövidegége. Közlések vannak arra nézve, hogy a modafinil együtt adható stimulánsokkal, azok szükséges mennyisége ebben az esetben csökkenthető, áttérés stimulánssról modafinilre zavarmentesen végrehajtható.

b) Selegilin kezelésnél a tyraminmentes diéta (vörösbor, sajt, hering, csirkemáj) szükséges a súlyos hypertenzív reakció megelőzése céljából.

c) Amphetamin derivátumok egyikről másokra való áttérés wash out nélkül veszélyes.

d) Stimulánsok, antidepresszánsok, modafinil kapcsán P450-146 enzim indukció lehetséges.

Lehetséges szövődmények

- Status cataplecticus (clomipramin, amfetamin derivátumok hirtelen elhagyása).
- Tolerancia, hozzászokás, hypertonia, cardio-cerebravaszkuláris kórképek, pszichózis, hallucinózis (amfetamin derivátumok).
- Gyógyszerinterakciók (P450 miatt) (modafinil, antidepresszánsok, stimulánsok).
- Hypertoniás reakció tyramin mentes diéta nélkül (selegilin).
- Anaesthesia (ld. ott).

Szövődmények kezelése

Megelőzés az ismert szövődmények lehetőségének elkerülése (pontos kórelőzményi adatok) révén, a terápia (várható mellékhatások) szoros kontrollja, az ajánlási sor és a titrálás módszerének betartása, az esetleges diéta (tyramin selegilin esetében) betartása, az ellenjavallatok ismerete jelent megoldást.

Speciális terápiás helyzetek

a) **Anaesthesia:** A P450-206 cytochrom enzim indukcióhoz vezető modafinil, stimulánsok, antidepresszánsok befolyásolhatják az altatók hatását. A tirciklikus antidepresszánsok fokozhatják az atropin és az epiéphrin hatását. Ketamin alkalmazása mind a stimulánsok, mind az antidepresszánsok esetében hipertenzív reakcióval fenyeget. Az elkerülhetetlen anaesthesia esetében több lehetőség adódik:

A gyógyszerek előzetes csökkentése (1) módosítása (2) átmeneti kihagyása (3) változatlan gyógyszerelés (4) a bevált narcolpesia gyógyszerek mellett kevesebb veszéllyel járó anaesthesia forma választása.

b) **A hypersomnia (narkolepszia) terhesség és szoptatás időszakában** történő gyógyszeres kezelése sok tekintetben még megválaszolatlan kérdés. Itt különösen nagy a diagnosztika felelőssége (egyéb EDS okozó tényezők feltárása, cataplexiát utánzó kórképek, állapotok felismerése), valamint a nem gyógyszeres megoldások minden lehetőségének kimerítése. A stimulánsok, antidepresszánsok, selegilin grav. II, szopt. IV jelzést viselnek, a modafinil és GHV esetében pedig még nincs elég adat ennek pontos meghatározására. Végső esetben marad a lehető legalacsonyabb dózisok alkalmazása és a kiugró vérszintek kikerülése (ajánlott).

c) **Hypersomnia (narkolepszia) kezelése gyermekkorban.** Szigorú diagnosztikai kritériumok teljessége és a nem gyógyszeres lehetőségek hatástalansága esetén modafinil alkalmazható megfelelő dózisban (ajánlott).

d) Bizonyos esetekben a rövid és hosszú T1/2 idejű szerek kombinációja sikeres lehet (utóbbiak: SR amphetaminok, új generációs modafinil) (választható).

2. Nem gyógyszeres kezelés

Ajánlás16

A narkolepszia nem gyógyszeres kezelésének ajánlott formái. (Ajánlott) [49]

Kronoterápia, magatartás- és viselkedés terápia, alváshigiénés tréning, gyógytorna, fizikai aktivitás rendjének elsajátítása, alváshigiénés szabályok.

A narkolepszia mint krónikus betegség gondozást igényel, Fontos, hogy a beteg tisztában legyen betegségével, közreműködjön a terápiás protokollok kivitelezésében, maga és környezete tisztában legyen annak céljaival, az esetleges várható mellékhatások természetével. Mindezek mellett speciális, egyénre és betegségre szabott törődésre szorul, amit legjobban az alváslaboratóriumok köré szervezett, a specialistaival együttműködő beteg érdekvédelmi csoportok képesek biztosítani.

Általános intézkedések

a) Gépjárművezetés. Hivatásos jogosítványt nem kaphatnak. Az A kategóriás jogosítvány megítélése egyéni. Az EU országainak felében 5 éves panasz- és tünetmentesség esetén engedélyezik. Többségükben nincsenek világos szabályok.

b) Munkaköri korlátozások. Egyéni. Általában a betegséget provokáló feltételeket támasztó munkakörök kerülése szükséges (több műszak, fegyveres szolgálat, veszélyes gépek, magasban való munkavégzés).

c) Katonai szolgálat. A narkolepszia, idiopátiás hiperszomnia és recidíváló hiperszomniák alkalmatlanságot jelentenek.

A kezelés várható időtartama/Prognózis

A betegek többségében a gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelés tünetmentességhez, a klinikai tünetek jelentős életminőség-javuláshoz vezető mérséklődéséhez vezethetnek. A mentális, affektív és szociális deficit megszűnik/ javul. A munkaképesség megtartható. A gyógyszerelés évekig (élethosszig) tarthat a kezelőorvos megítélése szerint.