

28

KLINICKÝ STANDARD PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU NARKOLEPSIE

PŘEHLED DOPORUČENÍ

LISTOPAD 2011

Vývojové týmy

Klinický standard (KS) byl vyvíjen členy České neurologické společnosti ČLS JEP a ČSVSSM, za metodické pomoci a vedení pracovníků Národního referenčního centra a Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity Brno, s použitím literárních pramenů a zahraničních guidelines.

Autorský tým		
Hlavní autor	Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.	ČNS ČLS JEP, ČSVSSM
Spoluautoři	Prof. MUDr. Soňa Nevšímalová, DrSc.	ČNS ČLS JEP, ČSVSSM
Garant	Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.	ČNS ČLS JEP, ČSVSSM
Konzultanti	–	–
Oponent	MUDr. Miroslav Moráň	ČNS ČLS JEP, Společnost pro klinickou neurofyzilogii ČLS JEP, ČSVSSM
Interní garant	Bc. et Bc. Martina Pátá	Národní referenční centrum

Vydání dokumentů klinického standardu

KS je vydáván ve čtyřech částech a to části odborné, technické, určené pro pacienty a přehled doporučení. Všechny doposud vydané části naleznete na <https://kvalita.nrc.cz/standardy/>.

Prohlášení o účelu, autorských právech a podmínkách distribuce klinického standardu

Dokument byl vytvářen a formulován jako soubor doporučení vycházejících z nejnovějších vědeckých poznatků a s cílem podpořit zvyšování kvality péče. V důsledku toho není vhodné jej používat jako právně závazný dokument, protože se zabývá problematikou přirozeně variabilní s výskytem četných výjimek.

Klinický standard je předmětem autorských práv dle Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) v platném znění. Souhlas s používáním a šířením souvisejících dokumentů o klinickém standardu je upraven dohodou mezi autorským týmem a Národním referenčním centrem.

Klinický standard byl vytvořen s podporou projektu Interní grantové agentury MZ ČR (IGA, č. 10650–3).

ÚVOD

Tento dokument vznikl pro možnost snadného a přehledného přístupu ke klíčovým doporučením dokumentu KKNEU0028 Klinický standard pro diagnostiku a léčbu narkolepsie, který je v plné odborné verzi dostupný na <https://kvalita.nrc.cz/standardy/>.

Dokument je určen lékařům níže uvedených oborů, dále pracovníkům zdravotních pojišťoven, studentům zdravotnických oborů.

Obory, kterých se KS týká: 209 – Neurologie, 001 – Praktické lékařství pro dospělé, 002 – Praktické lékařství pro děti a dorost, 205 – Tuberkulóza a respiračního lékařství, 210 – Dětská neurologie, 305 – Psychiatrie, 306 – Dětské psychiatrie

Doporučená doba účinnosti dokumentu je dva roky od data vydání, kterým je u tohoto dokumentu listopad 2011. V případě potřeby může být dokument aktualizován dříve. Za sledování aktuálnosti KS je po dobu této účinnosti odpovědný jeho garant prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc. (karel.sonka@seznam.cz).

KLASIFIKACE VYDANÝCH DOPORUČENÍ

Ke klasifikaci vydaných doporučení terapeutických intervencí byl použit systém doporučený EFNS Task Force [7] s modifikací dle SIGN.

Klasifikace průkaznosti studií (kvalita důkazu)

Třída I	<p>Prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná klinická studie s dostatečným počtem pacientů se skrytým hodnocením cílového parametru (outcome) provedená v reprezentativní vzorku populace nebo systematická analýza (review) prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií se skrytým hodnocením cílového parametru v reprezentativní populaci.</p> <p>Požadavky vyžadované u provedených studií: (a) skrytá randomizace (b) jasná definice primárního cíle (outcome) (c) jasná definice vylučujících a vstupních kritérií (d) přihlídnutí ke ztrátám (dropouts) a výměnám mezi skupinami (crossovers) včetně nízkého počtu takto postižených případů, který by snížil potenciál pro zkreslení (bias) (e) základní charakteristiky porovnaných souborů jsou uvedeny, přibližně ekvivalentní nebo jsou případné rozdíly adekvátně statisticky korigovány</p>
Třída II	<p>Prospektivní kohortová párovaná studie v reprezentativní populaci se skrytým hodnocením cílového parametru, které splňují požadavky a-e nebo randomizované, kontrolované studie v reprezentativní populaci, které nesplňují kritéria a-e.</p>
Třída III	<p>Všechny další kontrolované studie (včetně dobře definovaných kontrol přirozeného průběhu či pacientů sloužících jako vlastní kontroly) v reprezentativní populaci, kde hodnocení cílového parametru je nezávislé na léčbě pacienta</p>
Třída IV	<p>Průkaz z nekontrolovaných studií, případových studií či názoru expertů</p>

Klasifikace doporučení (síla doporučení)

Úroveň A	<p>(zhodnocené jako efektivní, neefektivní či škodlivý postup) vyžaduje nejméně jednu přesvědčivou studii třídy I nebo dvě konzistentní a přesvědčivé studie třídy II</p>
Úroveň B	<p>(pravděpodobně efektivní, neefektivní či škodlivý postup) vyžaduje nejméně jednu přesvědčivou studii třídy II study nebo naprostý průkaz třídy III</p>
Úroveň C	<p>(možná efektivní, neefektivní nebo škodlivý postup) vyžaduje nejméně dvě přesvědčivé studie třídy III</p>
Úroveň D*	<p>úroveň správné klinické praxe „Good practice point“: průkaz třídy IV</p>

*modifikováno dle SIGN, 2002

PŘEHLED DOPORUČENÍ

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
Kvalifikační a technické požadavky			
1.	Diagnostika narkolepsie probíhá na specializovaném pracovišti provádějícím polysomnografii, včetně MSLT (pracoviště s tzv. spánkovou laboratoří), které je také schopno zajistit HLA DQB1*0602 typizaci, strukturální vyšetření mozku a případně vyšetření mozkomíšního moku na hypocretin/orexin-1 ¹ .	IV/D	[3, 18]
2.	Diferenciální diagnostika stavů s nadměrnou denní spavostí patří do kompetence Centra diagnostiky a léčby poruch spánku.	IV/D	-
3.	Léčba narkolepsie od potvrzení diagnózy do nastavení správné terapie – redukce denní spavosti a případně počtu a intenzity kataplexií – probíhá v Centru diagnostiky a léčby poruch spánku, dále pak pokračuje v Centru či u ambulantního specialisty.	IV/D	-
Proces péče			
Narkolepsie s kataplexií			
4.	Nadměrná denní spavost (EDS) je základním příznakem narkolepsie a každý nemocný s EDS, která není jednoznačně vysvětlitelná jinou chorobou, by měl být vyšetřen noční polysomnografií a Testem mnohočetné latence usnutí – MSLT k potvrzení nebo vyloučení narkolepsie s kataplexií, resp. jiné formy narkolepsie.	IV/D	[1]
5.	Jednoznačná kataplexie v anamnéze je druhým základním příznakem narkolepsie s kataplexií, který ji jednoznačně odlišuje od narkolepsie bez kataplexie. Jistota přítomnosti kataplexie je nejdůležitější příznak narkolepsie s kataplexií.	IV/D	[1]
6.	MSLT: Průměrná latence usnutí ≤ 8 minut potvrzuje nadměrnou denní spavost – EDS a je jedním z diagnostických kritérií narkolepsie s kataplexií.	II/B	[1]
7.	MSLT: Počet SOREmp ≥ 2 potvrzuje EDS narkoleptického typu a je jedním z diagnostických kritérií narkolepsie s kataplexií.	II/B	[1]
8.	Mozkomíšní mok: Hladina hypocretinu/orexinu-1 ≤ 110 pg/ml nebo \leq třetina průměru normálních hodnot je alternativním diagnostickým kritériem narkolepsie s kataplexií.	I/A	[1]
9.	Alela HLA DQB1*0602 pozitivní a *0603 negativní silně podporují diagnózu narkolepsie s kataplexií.	I/A	[1, 10, 15]
10.	Pokud stav nelze lépe vysvětlit jinou poruchou spánku, interní nebo neurologickou chorobou, používáním návykové látky anebo závislostí, může se jednat o narkolepsii s kataplexií.	IV/D	[1]

¹ Toto vyšetření se v současné době v ČR neprovádí, v indikovaných případech je nutné nechat vyšetření provést v zahraničí.

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
Narkolepsie bez kataplexií			
11.	Nadměrná denní spavost – EDS je základním příznakem narkolepsie a každý nemocný s EDS, která není jednoznačně vysvětlitelná jinou chorobou, by měl být vyšetřen noční polysomnografií a Testem mnohočetné latence usnutí – MSLT k potvrzení nebo vyloučení narkolepsie bez kataplexie resp. jiné formy narkolepsie.	IV/D	[1]
12.	Nepřítomnost typické kataplexie v anamnéze odlišuje narkolepsii bez kataplexie od narkolepsie s kataplexií.	IV/D	[1]
13.	MSLT: Průměrná latence usnutí ≤ 8 minut potvrzuje nadměrnou denní spavost – EDS a je jedním z diagnostických kritérií narkolepsie bez kataplexie.	II/B	[1]
14.	MSLT: Počet SOREMP ≥ 2 potvrzuje EDS narkoleptického typu a je jedním z diagnostických kritérií narkolepsie bez kataplexie.	II/B	[1]
15.	Pokud stav nelze lépe vysvětlit jinou poruchou spánku, interní nebo neurologickou chorobou, používáním návykové látky anebo závislostí, může se jednat o narkolepsii bez kataplexie.	IV/D	[1]
Narkolepsie sekundární jiné chorobě			
16.	Nadměrná denní spavost – EDS je základním příznakem narkolepsie a každý nemocný s EDS, která není jednoznačně vysvětlitelná jinou chorobou, by měl být vyšetřen noční polysomnografií a Testem mnohočetné latence usnutí – MSLT k potvrzení nebo vyloučení narkolepsie sekundární jiné chorobě resp. jiné formy narkolepsie.	IV/D	[1]
17.	Jednoznačná kataplexie v anamnéze nebo průměrná latence usnutí při MSLT ≤ 8 minut a počet SOREM při MSLT ≥ 2 nebo hladina hypocretinu/orexinu-1 v mozkomíšním moku ≤ 110 pg/ml nebo \leq třetina průměru normálních hodnot.	IV/D	[1]
18.	Přítomnost jiné choroby, která spavost a případně další příznaky narkolepsie vyvolává.	IV/D	[1]
19.	Praktický lékař nebo ambulantní specialista odesílá ke komplexnímu vyšetření nemocné se spavostí, která zjevně nesouvisí s poruchou dýchání ve spánku (spánkovou apnoí), a případně s dalšími symptomy naznačujícími možnost narkolepsie na pracoviště provádějící polysomnografii včetně MSLT (pracoviště s tzv. spánkovou laboratoří).	IV/D	-
Léčba			
Symptomatická léčba nadměrné denní spavosti			
20.	Pacientovi je doporučeno plánovat „preventivní“ krátké spánky v denní době.	II/B	[3]

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
21.	Lékem první volby je modafinil v dávce 200–400 mg podávaný v jedné ranní dávce, anebo ve dvou – ráno a v poledne. Dávka se titruje od nejnižší k optimální.	I/A	[2, 3, 4, 5, 8, 17, 21, 22, 27]
22.	Lékem druhé volby je metylfenidát v dávce 10–60 mg/den. Podává se v 1 až 3 denních dávkách (jedna dávka by neměla být u neretardovaného methylfenidátu vyšší než 20 mg).	II/B	[3, 16]
23.	Oxybát sodný 4,5–9 g/den snižuje denní spavost, ale až po několika týdnech podávání. Oxybát sodný se podává ve dvou dávkách – těsně před ulehnutím a pak za 2,5 až 4 hodiny po první dávce. Oxybát sodný se titruje od dávky 3 g/den po 1,5 g ve 2týdenních intervalech do optimální dávky. Oxybát sodný není v indikaci léčba spavosti v ČR registrovaný.	I/A	[3, 23, 25, 26]
Symptomatická léčba kataplexií			
24.	Klomipramin v dávce 12,5–75 mg/den je v ČR lék volby pro potlačování kataplexie. Při nízkém dávkování se používá neretardovaný preparát, při vysokém retardovaný. Podává se ráno. Titruje se od 25 mg do vyšší (případně poloviční) dávky v týdenních až 4týdenních intervalech. V těhotenství je lepší tuto léčbu vynechat, nebo v případě těžkých kataplexií omezit.	III/C	[3, 9]
25.	Oxybát sodný je jediný lék registrovaný v ČR pro léčení kataplexie. Podává se v celkové dávce 4,5–9 g/den rozdělené do dvou dávek – těsně před ulehnutím a za 2,5 až 4 hodiny po první dávce. Oxybát sodný se titruje od dávky 3 g/den po 1,5 g ve 2týdenních intervalech do optimální dávky. Přes jednoznačný důkaz o účinnosti a bezpečnosti a přes fakt, že je to jediný lék registrovaný v této indikaci, není doporučován jako lék první volby. Je to jednak jeho finanční náročností (omezenou dostupností ve zdravotnickém systému ČR), a pak potenciálně obtížně zvládaným nočním podáváním a dietními a stravovacími omezeními.	I/A	[3, 11, 23, 24, 27]
26.	Venlafaxin v dávce 150–375 mg/den je hodně doporučován k potlačování kataplexie, přestože jeho efekt nezdokumentovala žádná studie. Má relativně málo vedlejších účinků.	IV/D	[3, 19]
27.	Tianeptin lze podat v dávce 12,5 mg/den (jednou denně ráno) až 37,5 mg/den (tříkrát denně). Snášení tianeptinu je dobré.	IV/D	[19]
28.	Citalopram 20 mg/den nebo escitalopram 10 mg/den v jedné ranní dávce bývají dostatečně účinné, ale někdy přinášejí nežádoucí účinky.	IV/D	[3, 20]
29.	Fluoxetin 20–60 mg se podává v jedné ranní dávce, ale jeho snášení nebývá dobré.	III/C	[3, 13]
30.	Selegilin v dávce 10–40 mg/den je vyhrazen pro jinak obtížně léčitelné nemocné, protože má řadu kontraindikací.	II/B	[3, 12, 14]

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
Symptomatická léčba nekvalitního nočního spánku			
31.	Benzodiazepiny a nebenzodiazepinové ligandy benzodiazepinového receptoru (zolpidem) se podávají na zlepšení kvality nočního spánku u narkolepsie. Jejich efekt je prověřen lety používání, ale vzhledem k nedostatečným informacím o vlivu trvalého dlouhodobého podávání, není jejich nepřerušovaná dennodenní aplikace obecně doporučována.	IV/D	[3]
32.	Oxybát sodný je jediný lék s prokázaným účinkem na kvalitu nočního spánku u narkolepsie s kataplexií, ale není v této indikaci registrován. Podává se v celkové dávce 4,5-9 g/den rozdělené do dvou dávek – těsně před ulehnutím a za 2,5 až 4 hodiny po první dávce. Oxybát sodný se titruje od dávky 3 g/den po 1,5 g ve 2týdenních intervalech do optimální dávky.	I/A	[3, 6, 23, 24, 26]
Hodnocení efektu léčby u pacienta			
33.	Základní informací o efektu léčení je reference nemocného – jeho subjektivní hodnocení denní spavosti respektive jejich změn. Kvantifikovanou informaci získáme, když nemocný vyplní Epworthskou škálu spavosti.	IV/D	-
34.	Pro hodnocení ovlivnění kataplexií je důležitý jejich počet za časovou jednotku a jejich tíže (jaká část těla je postižena a jaké je trvání kataplexií).	IV/D	-
Výsledky			
35.	Pro zjištění počtu nemocných s diagnózou narkolepsie a jejich léčení je vhodné sledování počtu hospitalizací pro diagnózu G47.1 a G47.4 z výkazů pro zdravotní pojišťovny a ve vybraných Centrech sledování počtu nově diagnostikovaných a dispenzarizovaných nemocných s narkolepsií (s kataplexií a bez kataplexie) a s idiopatickou hypersomnií.	IV/D	-
36.	Ve specializovaných Centrech dlouhodobě sledovat vybrané parametry u nemocných s narkolepsií (s kataplexií a bez kataplexie) a s idiopatickou hypersomnií.	IV/D	-
37.	Zajištění nového sběru dat je vhodné a nezbytné pro zpracování potřebného spektra ukazatelů a je určeno pro pracoviště splňující požadavky na centralizaci péče.	IV/D	-

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Odkaz na literaturu
Koncentrace péče			
38.	<p>Diagnostika všech nemocných s narkolepsií bude probíhat v jednom z následujících pracovišť (splňujících kvalifikační předpoklady viz příloha 1²):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centrum pro poruchy spánku a bdění, neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha, • Centrum pro poruchy spánku, Nemocnice České Budějovice, a.s., • Centrum pro poruchy spánku a bdění FN Ostrava, Centrum pro léčbu a diagnostiku poruch spánku a bdění FN Brno Bohunice, • Centrum pro poruchy spánku Nemocnice Na Homolce, Praha. 	IV/D	-
39.	<p>Léčení většiny nemocných s narkolepsií bude probíhat v jednom z následujících pracovišť:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centrum pro poruchy spánku a bdění, neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha • Centrum pro poruchy spánku, Nemocnice České Budějovice, a.s., • Centrum pro poruchy spánku a bdění FN Ostrava, Centrum pro léčbu a diagnostiku poruch spánku a bdění FN Brno Bohunice, • Centrum pro poruchy spánku Nemocnice Na Homolce, Praha. 	IV/D	-
40.	Centrum pro poruchy spánku a bdění, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha bude určeno jako koordinující centrum uvedených 5 center.	IV/D	-
41.	Každé centrum určené pro diagnostiku a léčbu narkolepsie by mělo ošetřit 10 pacientů s touto diagnózou za rok.	IV/D	-

² Viz odborná část KS na <https://kvalita.nrc.cz/standardy/>

ODKAZY NA LITERATURU

Odkazy obsahují pouze literaturu přímo uvedenou u klíčových doporučení, kompletní seznam je uveden v odborné části KS.

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2. Besset A, Chetrit M, Carlander B, Billiard M. Use of modafinil in the treatment of narcolepsy: a long term follow-up study. *Neurophysiol Clin* 1996; 26: 60-66.
3. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, Pollmacher T, Reading P, **Sonka K**. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1035-1048.
4. Billiard M, Besset A, Montplaisir J, Laffont F, Goldenberg F, Weill JS, Lubin S. Modafinil: a double-blind multicenter study. *Sleep* 1994; 17(suppl): 107-112.
5. Billiard M, Nicolet A, Dauvillier Y, Carlander B. Modafinil: The European experience. In: Bassetti C, Billiard M, Mignot E, eds. *Narcolepsy and hypersomnia*. Informa, New York 2007: 561-570.
6. Black J, Pardi D, Hornfeldt CS, Inhaber N. The nightly administration of sodium oxybate results in significant reduction in the nocturnal sleep disruption of patients with narcolepsy. *Sleep Med*. 2009 Sep; 10(8): 829-35..
7. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; 11: 577-581.
8. Broughton RJ, Fleming JAE, George CFP, Hill JD, Kryger MH, Moldofsky H, Montplaisir JY, Morehouse RL, Moscovitch A, Murphy WF. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology* 1997; 49: 444-451.
9. Guilleminault C, Raynal D, Takahashi S, Carscadon M, Dement W. Evaluation of short-term and long-term treatment of the narcolepsy syndrome with clomipramine hydrochloride. *Acta Neurol Scand* 1976; 54: 71-87.
10. Hor H, Kutalik Z, Dauvilliers Y, Valsesia A, Lammers GJ, Donjacour CE, Iranzo A, Santamaria J, Peraïta A, Adrados R, Vicario JL, Overeem S, Arnulf I, Theodorou I, Jennum P, Knudsen S, Bassetti C, Mathis J, Lecendreux M, Mayer G, Geisler P, Benetó A, Petit B, Pfister C, Bürki JV, Didelot G, Billiard M, Ercilla G, Verduijn W, Claas FH, Vollenwider P, Waeber G, Waterworth DM, Mooser V, Heinzer R, Beckmann JS, Bergmann S, Tafti M. Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet*. 2010 Sep; 42(9): 786-9.
11. Huang YS, Guilleminault C. Narcolepsy: action of two gamma-aminobutyric acid type B agonists, baclofen and sodium oxybate. *Pediatr Neurol*. 2009 Jul; 41(1): 9-16.
12. Hublin C, Partinen M, Heinonen E, Puuka P, Salmi T. Selegiline in the treatment of narcolepsy. *Neurology* 1994; 44: 2095-2101.
13. Langdon N, Bandak S, Shindler J, Parkes JD. Fluoxetine in the treatment of cataplexy. *Sleep* 1986; 9: 371-372.
14. Mayer G, Meier-Ewert K, Hephata K. Selegiline hydrochloride treatment in narcolepsy. A double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18: 306-319.
15. Mignot E, Lin L, Rogers W, Honda Y, Qiu X, Lin X, Okun M, Hohjoh H, Miki T, Hsu S, Leffell M, Grumet F, Fernandez-Vina M, Honda M, Risch N. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet*. 2001 Mar; 68(3): 686-99.
16. Mitler MM, Shafor R, Hajdukovich R, Timms RM, Browman CP. Treatment of narcolepsy: objective studies on methylphenidate, pemoline, and protriptyline. *Sleep*. 1986; 9(1 Pt 2): 260-4.

17. Modafinil: The U.S. experience. In: Bassetti C, Billiard M, Mignot E, eds. Narcolepsy and hypersomnia. Informa, New York 2007: 571-582.
18. Pevernagie D; Steering Committee of European Sleep Research Society. European guidelines for the accreditation of Sleep Medicine Centres. J Sleep Res. 2006 Jun; 15(2): 231-8.
19. Smith M, Parkes JD, Dahlitz M. Venlafaxine in the treatment of the narcoleptic syndrome. J Sleep Res 1996; 5(suppl.1): 217.
20. **Šonka K**, Kemlink D, Pretl M. Cataplexy treated with escitalopram – clinical experience. Neuro Endocrinol Lett 2006; 27: 174-176.
21. U.S. Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. Ann Neurol 1998; 43: 88-97.
22. U.S. Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy. Neurology 2000; 54: 1166-1175.
23. U.S. Xyrem® Multicenter Study Group. A 12-month, open-label multi-center extension trial of orally administered sodium oxybate for the treatment of narcolepsy. Sleep 2003; 26: 31-35.
24. U.S. Xyrem® Multicenter Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. Sleep 2002; 25: 42-49.
25. U.S. Xyrem® Multicenter Study group. Sodium oxybate demonstrates long-term efficacy for the treatment of cataplexy in patients with narcolepsy. Sleep Med 2004; 5: 119-123.
26. Xyrem® International Study Group. A double-blind, placebo-controlled study demonstrates sodium oxybate is effective for the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. J Clin Sleep Med 2005a; 1: 391-397.
27. Xyrem® International Study Group: Further evidence supporting the efficacy of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double blind, placebo controlled study in 228 patients. Sleep Med 2005b; 6: 415-421.
28. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, Pollmacher T, Reading P, **Sonka K**. EFNS guidelines on management of narcolepsy. Eur J Neurol 2006; 13: 1035-1048.