

Noch keine Krankheitsmodifikation, aber symptomatische Therapien

Primäre Symptome der Narkolepsie sind exzessive Schläfrigkeit während des Tages, Kataplexie und REM-assoziierte Phänomene, die zusammen das Alltagsleben der Betroffenen, ihre Arbeitsfähigkeit und ihre Lebensqualität massiv beeinträchtigen. Eine neue Leitlinie der European Academy of Neurology (EAN) und anderer Fachgesellschaften ordnet die publizierte Evidenz zum Management der Erkrankung, gibt auf dieser Basis Empfehlungen und benennt den Forschungsbedarf. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt können keine krankheitsmodifizierenden, sehr wohl aber mehrere symptomatische Therapien empfohlen werden.

Narkolepsie wird heute als seltene Autoimmunerkrankung des Gehirns verstanden, die in aller Regel eine lebenslange Behandlung erfordert. Dabei kommt es durch eine T-Zell-Reaktion zum Untergang von Neuronen im Hypothalamus, die für den allgemeinen Grad der ZNS-Aktivierung (Arousal) verantwortlichen Hypokretine produzieren. Hypokretine fördern Wachphasen und unterdrücken REM-Schlaf. Hauptsymptom der Narkolepsie ist eine exzessive Tagesschläfrigkeit, die sich mit anfallsartig auftretendem imperativem Schlafdrang äussert. Hinzu kommt bei mehr als 80% der Betroffenen Kataplexie, häufig ausgelöst durch emotionale Stressoren. Der plötzliche Verlust des Muskeltonus kann zu Stürzen führen. Weitere häufige Symptome sind Halluzinationen beim Einschlafen oder Aufwachen sowie Schlafparalysen. Darüber hinaus kann eine Vielzahl anderer neurologischer und neuropsychiatrischer Symptome auftreten. Der Erkrankung dürfte meist eine genetische Prädisposition zugrunde liegen, eine familiäre Häufung ist jedoch selten. Neben der zuvor beschriebenen Narkolepsie vom Typ 1 gibt es die deutlich seltenere Narkolepsie vom Typ 2, die ohne Kataplexie auftritt und nicht immer mit einem Mangel an Hypokretinen assoziiert ist (1).

Die European Academy of Neurology (EAN) hat gemeinsam mit der European Sleep Research Society (ESRS) und dem European Narcolepsy Network (EU-NN) aktualisierte evidenzbasierte Guidelines für das Management dieser Erkrankung bei Kindern und Erwachsenen erstellt und durch Expertenstatements ergänzt (2). Diese Statements ersetzen die evidenzbasierten Empfehlungen in allen Fragen, zu denen es keine ausreichende Evidenz gibt.

Auswahl an Medikamenten erlaubt individualisierte Therapie

Erfreulicherweise gab es in den vergangenen Jahren nicht nur deutliche Fortschritte im Verständnis der Ätiopathologie und der Klinik der Krankheit, sondern es

kamen auch mehrere neue Medikamente auf den Markt, die erstmals eine individualisierte Behandlung möglich machen.

Die Guideline wurde nach der GRADE-Methodologie (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) anhand einer Reihe von PICO-Fragen erstellt. Dabei steht P für Population/Patient/Problem, I für Intervention, C für Comparison und O für Outcome. Mit anderen Worten: In welcher Population ist welche Intervention womit vergleichbar, um welches Ziel zu erreichen? GRADE gilt in der Erstellung von Leitlinien als besonders stringente Methodologie. Insgesamt wurden 10 247 Referenzen evaluiert, 308 Studien bewertet und schliesslich 155 tatsächlich berücksichtigt. Anhand dieser Evidenz wurde versucht, 5 Gruppen von PICO-Fragen zu beantworten, nämlich

1. Gibt es krankheitsmodifizierende pharmakologische Therapien für Narkolepsie, die die Hypokretintransmission wiederherstellen oder den Krankheitsprozess umkehren können?
2. Können nicht pharmakologische Therapien die Symptome der Narkolepsie bessern?
3. Können pharmakologische Therapien die Symptome der Narkolepsie bessern?
4. Können nicht pharmakologische oder pharmakologische Massnahmen Komorbiditäten und/oder die Lebensqualität von Patienten mit Narkolepsie verbessern?
5. Können pharmakologische Therapien die Symptome der Narkolepsie bei Kindern bessern?

Hinsichtlich der ersten PICO-Fragegruppe ortet das Guidelinekomitee vor allem Forschungsbedarf. Auf der Basis der heute verfügbaren Evidenz könne nämlich keine der potenziell krankheitsmodifizierenden Therapien empfohlen werden. Sehr wohl orten die Experten hier jedoch Potenzial. So könnten in Zukunft immunmodulatorische Therapien auf der Basis monoklonaler Antikörper eingesetzt werden, um den langsamen Ver-

lust von hypokretinproduzierenden Neuronen aufzuhalten. Allerdings betonen die Autoren, dass die potenziellen Nebenwirkungen dieser Therapien noch qualitativ hochwertige Studien erforderten, ehe entsprechende Empfehlungen gegeben werden könnten. Des Weiteren wird auf die neue Gruppe der selektiven Hypokretin-Rezeptor-Agonisten hingewiesen, von denen sich die ersten bereits in Studien beim Menschen befinden. Die ersten bekannten Ergebnisse dieser Studien versprechen Potenzial für die Zukunft.

Nicht pharmakologische Massnahmen und symptomatische Therapie

Empfohlen werden hingegen nicht pharmakologische Massnahmen zur Besserung der Symptomatik bei Narkolepsie (PICO-Fragegruppe 2). Dies beinhaltet vor allem kurze, geplante Schlafphasen während des Tages (daytime naps), da diese sowohl subjektiv als auch objektiv die Schläfrigkeit während des Tages bei Patienten unter medikamentöser Therapie wie auch bei medikamentennativen Patienten reduzieren. Darüber hinaus werden generelle Lebensstilmassnahmen wie Gewichtskontrolle und körperliche Bewegung empfohlen, obwohl die Evidenz zu diesem Thema schwächer ist. Betroffenen wird zudem geraten, Kontakt zu Selbsthilfegruppen und Patientenorganisationen aufzunehmen. Umfangreiche Empfehlungen gibt die Leitlinie zur PICO-Fragegruppe 3, also zur symptomatischen Therapie der Narkolepsie. Hier können auf der Basis randomisierter, kontrollierter Studien mehrere Substanzen zur Behandlung der verschiedenen Manifestationen der Erkrankung empfohlen werden (*Abbildung*). Das betrifft die exzessive Schläfrigkeit während des Tages (excessive daytime sleepiness, EDS), die sich in verschiedenen Formen wie Schlafattacken, Hypersomnie oder «roboterhaftem» Verhalten äussern kann. Starke Empfehlung besteht für Modafinil, Pitolisant, Natriumoxybat (sodium oxybate, SXB) und Solriamfetol. Darüber hinaus haben Methylphenidat und Amphetaminderivate schwache Empfehlungen. Da keine Head-to-Head-Studien existieren, kann keine weitere Differenzierung vorgenommen werden. Zudem betonen die Autoren, dass die Datenlage zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit der genannten Substanzen schwach sei. Für die Praxis wird empfohlen, Therapieerfolg und Nebenwirkungen regelmässig zu evaluieren und bei Bedarf die Therapie anzupassen. Für die Überprüfung des Therapieerfolgs stehen validierte Instrumente wie der Multiple-Sleep-Latency-Test und der Maintenance-of-Wakefulness-Test zur Verfügung. Stimulierende Antidepressiva werden zur Behandlung der EDS nicht empfohlen, da klinische Studien fehlen und nicht systematisierte Beobachtungen allenfalls minimale Effekte zeigen.

Die Leitlinie empfiehlt die medikamentöse Behandlung der moderaten bis schweren Kataplexie, von der mehr als die Hälfte der Narkolepsiepatienten betroffen ist. Empfohlen werden SXB, Venlafaxin und Clomipramin jeweils mit starker Empfehlung sowie Pitolisant mit schwacher Empfehlung. Auch zur Behandlung der Kataplexie fehlen direkte Vergleichsstudien. Eine solche wird explizit für den Vergleich zwischen Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) und Natriumoxybat gefordert.

Zur Behandlung eines bei Narkolepsie häufig gestörten

Nachtschlafs (disturbed nighttime sleep, DNS) besteht lediglich eine schwache Empfehlung für Natriumoxybat. Schwache Empfehlungen bestehen des Weiteren für Natriumoxybat sowie für Antidepressiva in der Behandlung von Schlafstörungen sowie hypnagogen/hypnopompischen Halluzinationen. Entsprechende Studien werden gefordert.

Keine spezifischen Empfehlungen für das Management von Komorbiditäten

Hinsichtlich der PICO-Fragegruppe 4 wird generell empfohlen, Komorbiditäten der Narkolepsie so zu behandeln, wie die komorbid auftretenden Erkrankungen ohne Narkolepsie behandelt würden. Das betrifft sowohl die bei Narkolepsie häufigen psychiatrischen Komorbiditäten als auch andere Schlafstörungen (Schlafapnoe, Restless-Legs-Syndrom usw.). Spezifische Studien zur Behandlung dieser Erkrankungen im Kontext einer Narkolepsie existieren nicht. Hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität werden keine spezifischen Empfehlungen gegeben. Es wird betont, dass bei wirksamer Behandlung der Narkolepsie eine sichere Teilnahme am Strassenverkehr möglich sein könne. Das hängt allerdings von der Bereitschaft der Betroffenen ab, ihre Symptome selbst zu monitorisieren und daraus gegebenenfalls Konsequenzen zu ziehen. Die gesetzlichen Grundlagen dafür sind in den verschiedenen europäischen Ländern unterschiedlich.

Narkolepsie tritt bei etwa der Hälfte der Erkrankten vor dem Alter von 18 Jahren auf. Nicht selten sind bereits junge Kinder betroffen. Hinsichtlich der Behandlung von Kindern (PICO-Fragegruppe 5) unterscheiden sich die Empfehlungen von jenen für Erwachsene. Nicht pharmakologische Massnahmen müssen dem Entwicklungsstand der Kinder angepasst werden. Für die Behandlung der Tagesschläfrigkeit besteht eine starke Empfehlung für geplante kurze Schlafphasen im Lauf des Tages sowie für Natriumoxybat. Modafinil, Methylphenidat, Pitolisant und Amphetaminderivate haben schwache Empfehlungen. Kataplexie bei Kindern kann mit Natriumoxybat (starke Empfehlung) und Antidepressiva (schwache Empfehlung) behandelt werden. Es wird betont, dass Daten und Empfehlungen zu den Effekten dieser Therapien auf die Entwicklung während der Pubertät fehlten. Ein sorgfältiges Monitoring wird daher gefordert.

Auf der Basis dieser Evidenz werden in einem zweiten Teil der Guideline Empfehlungen in Form eines Algorithmus (Pathway) konkretisiert, der unterschiedliche Symptomkombinationen und auch mögliche Kombinationstherapien umfasst. Dabei handelt es sich um einen Expertenkonsensus, da zu zahlreichen Fragestellungen, wie zum Beispiel den möglichen Kombinationen der genannten Medikamente, keine ausreichende Evidenz aus klinischen Studien besteht. ●

Reno Barth

Quellen:

1. Bassetti CLA et al.: Narcolepsy – clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2019;15:519-539.
2. Bassetti CLA et al.: European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol.* 2021;28:2815-2830.