

De behandeling van narcolepsie

T R E F W O O R D E N

NARCOLEPSIE; TRICYCLISCHE ANTIDEPRESSIVA; STIMULANTIA; GHB.

Door G.J. Lammers en S. Overeem

Samenvatting

De behandeling van narcolepsie bestaat uit leefadviezen die al dan niet worden aangevuld met medicatie. Hoewel de huidige behandeling zuiver symptomatisch is, wordt bij de meerderheid van de patiënten een forse afname van de klachten bereikt. In dit artikel worden de leefadviezen, de beschikbare medicamenten zowel als de te verwachten effecten systematisch beschreven.

Voor de toekomst biedt de recente ontdekking dat narcolepsie veroorzaakt wordt door een tekort aan hypocretine (ook wel orexine genoemd) voor het eerst zicht op een oorzakelijke behandeling.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2003;104(6):371-376)

Inleiding

Zoals in het vorige nummer van TNN reeds werd besproken, is narcolepsie een invaliderende aandoening die gekenmerkt wordt door overmatige slaperigheid overdag, kataplexie, hypnagoge hallucinaties, slaapparalyse, een gestoorde nachtelijke slaap en frequent ook overgewicht.^{1,2}

De oorzaak van narcolepsie is een gestoorde hypocretinetransmissie. Dit leidt onder andere tot een gestoorde balans tussen de monoamines en acetylcholine, ten nadele van de monoamines. De huidige symptomatische farmacotherapie compenseert het relatieve monoaminetekort.

Doel van de behandeling

Oorzakelijke behandeling of preventie is het ultieme doel voor elke aandoening. Hoewel de recente ontdekkingen met betrekking tot de oorzaak van narco-

lepsie hier voor het eerst enig zicht op bieden, zal voorlopig met symptomatische therapie genoeg moeten worden genomen. Dit betekent naast leefadviezen chronische medicamenteuze behandeling en het accepteren van restklachten en/of bijwerkingen, ook bij een optimale therapie. In de meeste gevallen is het zoeken naar een optimum tussen effectiviteit en eventuele bijwerkingen. Het is nuttig dit tevoren met de patiënt te bespreken om onterechte verwachtingen te voorkomen. Overigens moeten deze kanttekeningen niet resulteren in te veel terughoudendheid. Het is de ervaring van de auteurs dat artsen (ook neurologen) ertoe neigen de impact van de klachten van narcolepsie op het leven van narcolepsiepatiënten te onderschatten en de potentiële risico's van de medicamenteuze behandeling te overschatten.

Behandeling

Niet-medicamenteuze behandeling

Narcolepsiepatiënten moet geadviseerd worden regelmaat aan te brengen in hun leven: het aanhouden van vaste tijden van 's avonds naar bed gaan en 's ochtends opstaan. Geplande dutjes op vaste tijden en voorafgaande aan situaties waarin een goede alertheid vereist is, zijn zinvol. Vaak wordt aangeraden korte dutjes te doen (rond de 15 minuten). De optimale duur, de frequentie en de tijdstippen van deze geplande dutjes is echter niet bekend en kent vermoedelijk duidelijke individuele verschillen.³⁻⁵

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met narcolepsie gevoeliger zijn voor de slaapverwekkende eigenschappen van koolhydraten.⁶ Vermijding van uitgebreide koolhydraat houdende maaltijden wordt daarom aangeraden. Er zijn geen andere life-styleadviezen of niet-medicamenteuze adviezen waarvan bewezen is dat zij nuttig zijn.⁷

Ondanks deze maatregelen zullen de klachten van de meeste mensen met narcolepsie nog zodanig zijn dat aanvullende farmacotherapie geïndiceerd is.

Medicamenteuze behandeling

Medicamenteuze behandeling moet niet in de plaats komen van de bovenbeschreven adviezen, maar gezien worden als een aanvullende therapie. Traditioneel wordt bij de behandeling van narcolepsie onderscheid gemaakt tussen de behandeling

Tabel 1. Overzicht van gangbare doses van enkele veel gebruikte medicijnen voor de behandeling van narcolepsie.

Middel	Dagelijkse dosis (mg)	Aantal doses
methylfenidaat	10 - 60	2 - 4
modafinil	200 - 400	1 - 2
clomipramine	10 - 150	1 - 3
imipramine	10 - 150	1 - 3
fluvoxamine	100 - 300	1 - 2
fluoxetine	20 - 60	1
gammahydroxyboterzuur	3 - 9 gram	2 nachtelijke doses

van de overmatige slaperigheid enerzijds en de REM-slaapdissociatiefenomenen (kataplexie, hypnagoge hallucinaties en slaapparalyse) anderzijds. Deze strikte scheiding is enigszins artificieel, maar het is wel zo dat de meeste medicamenten overwegend een van de beide verlichten. De behandeling moet zich in eerste instantie richten op de meest invaliderende klacht. Het is raadzaam met lage doses te starten en zo nodig op geleide van het effect de dosis te verhogen. Verder kan het nuttig zijn de tijdstippen van inname (van middelen met een korte werkingsduur) aan te passen aan de momenten, waarop de patiënt de meeste last heeft. Combinaties van verschillende medicamenten zijn vaak noodzakelijk.

Voor een overzicht van de gangbare doses van enkele veel gebruikte medicijnen voor de behandeling van narcolepsie wordt verwezen naar *Tabel 1* op pagina 372.

Behandeling van verhoogde slaapneiging

Stimulantia zijn van oudsher de middelen van eerste keuze.⁸ Met uitzondering van modafinil (Modiodal® in Nederland en Provigil® in België) behoren de stimulantia tot de amfetamineachtigen. Alle amfetamineachtigen bevorderen de afgifte en remmen de heropname van de catecholamines (dopamine en (nor)adrenaline) en in mindere mate van serotonine.⁹ In Nederland is er slechts één geregistreerd, te weten methylfenidaat (Ritalin® in Nederland; Rilatine® in België). De werking van methylfenidaat start snel (na ongeveer 30 minuten) en is kort (na 3 à 4

uur is het uitgewerkt), hetgeen voor- en nadelen heeft. Voordeel is dat het situatiegericht kan worden ingezet, bijvoorbeeld voor een belangrijke bijeenkomst of op het moeilijkste moment van de dag. Nadeel is dat er geen algeheel effect over de dag is en patiënten soms een ernstige dip ervaren als het middel is uitgewerkt. Uiteraard kan dit opgevangen worden door bijvoorbeeld elke 4 uur een dosis te nemen, maar dat heeft het nadeel dat er dan al initieel hogere doses gegeven moeten worden. In de meeste landen van de wereld zijn er naast methylfenidaat diverse andere stimulantia beschikbaar, onder andere dexamfetamine, metamfetaminen en methylfenidaat met geregleerde afgifte. Sinds kort is een methylfenidaat met geregleerde afgifte onder de naam Concerta ook in Nederland en België op de markt voor de behandeling van ADHD, maar wordt niet vergoed. Efedrine werd in het verleden veel gebruikt, maar is in onbruik geraakt vanwege het veel ongunstiger bijwerkingenprofiel.

De individuele gevoeligheid voor amfetamine (-achtigen) en daarmee de effectiviteit, het optreden van bijwerkingen en de eventuele gewenning verschilt sterk van persoon tot persoon. Het al dan niet ontstaan van bijwerkingen en gewenning bepaalt in belangrijke mate het succes van de behandeling. De belangrijkste, mede dosisafhankelijke, bijwerkingen zijn: prikkelbaarheid, gejaagdheid, nervositeit, hoofdpijn en sympathische stimulatie. Ongeveer eenderde van de patiënten heeft last van gewenning, hetgeen aanleiding geeft tot het gebruik van hogere doses.^{9,10} Verslaving is eigenlijk nooit aan de orde

bij narcolepsiepatiënten.¹⁰ Hypertensie treedt vermoedelijk zelden op als bijwerking, ten minste bij het gebruik van de normale therapeutische doses.¹¹ Dit geldt ook voor de inductie van psychoses en hallucinaties.⁹ In de praktijk heeft ongeveer 75% van de patiënten baat bij een van de amfetamineachtige stimulantia (afzonderlijk onderzoek voor alleen methylfenidaat is nooit gedaan), al zal de verhoogde slaapneiging vrijwel nooit geheel verdwijnen.⁹ Narcolepsiepatiënten zullen met medicatie vooral in staat zijn activiteiten beter en langer vol te houden zonder overmand te worden door slaap. Met name in provocerende omstandigheden zal een verhoogde kans op in slaap vallen, blijven bestaan. Modafinil is sinds enkele jaren in Nederland beschikbaar gekomen. Het werkingsmechanisme is niet opgehelderd. Grootchalige gerandomiseerde placebocontroleerde studies hebben de effectiviteit aangetoond.¹²⁻¹⁴ Een rechtstreekse vergelijking van modafinil met methylfenidaat of een andere amfetamineachtige werd echter nooit gemaakt. De inschatting is dat het middel qua effectiviteit vergelijkbaar is met de amfetamineachtigen, zij het dat op individueel niveau duidelijke verschillen kunnen zijn in reactie op de beide middelen. Het belangrijkste verschil met methylfenidaat is de veel langere werkingsduur en het minder frequent optreden van bijwerkingen, patiënten zijn met name minder vaak prikkelbaar en gejaagd.^{12,13,15} Overigens zijn er wel degelijk patiënten die een voorkeur hebben voor een behandeling met methylfenidaat. Daarnaast geldt voor vrouwen die orale anticonceptie gebruiken dat ze geen sub-50-pil moeten gebruiken in combinatie met modafinil, aangezien door leverenzyminductie lagere oestrogenspiegels in het bloed kunnen ontstaan.¹⁶ Hoewel wereldwijd een verschuiving te zien is naar het gebruik van modafinil als middel van eerste keuze, moet in Nederland op last van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) eerst gestart worden met methylfenidaat. Slechts als methylfenidaat te weinig effectief is of forse bijwerkingen geeft, mag overgegaan worden op modafinil. Deze richtlijn is met name door kostenoverwegingen ingegeven. Combinatietherapie van modafinil met methylfenidaat is mogelijk. Er wordt wel gesteld dat met modafinil een 'basislaag' gelegd kan worden, waarbij dan zo nodig op delen van de dag extra methylfenidaat gegeven kan worden. Hoewel dit theoretisch aantrekkelijk is, zijn de auteurs toch voor enige terughoudendheid met betrekking tot

het toepassen van deze combinatie, aangezien hier nooit enig onderzoek naar is gedaan. Over langetermijneffecten en/of eerder of juist later optreden van gewenning is niets bekend.

Een aparte vermelding verdient mazindol. Deze eetlustremmer die ook tot de stimulantia gerekend wordt en decennia lang werd gebruikt voor de behandeling van narcolepsie, werd enkele jaren geleden van de markt gehaald. De reden hiervoor was dat mazindol als eetlustremmer obsoleet geraakt was en van verwante eetlustremmers meldingen kwamen van ernstige bijwerkingen (hartklepafwijkingen en pulmonale hypertensie).^{17,18} Het voordeel van mazindol voor de behandeling van narcolepsie is dat het zowel de verhoogde slaapneiging als de kataplexie bestrijdt en dit bovendien bij sommige patiënten krachtiger doet dan elk van de andere beschikbare medicamenten. Om die reden wordt mazindol nog wel eens voorgeschreven bij patiënten die onvoldoende op de geregistreerde middelen reageren. Naar de mening van de auteurs moet dit echter alleen in gespecialiseerde centra gebeuren en met geregelde cardiale controle (waaronder echografie van het hart).

Behandeling van kataplexie, hypnagoge hallucinatie en slaapparalyse

De meeste studies naar de effectiviteit van medicamenten voor de REM-slaapdissociatiefenomenen hebben zich geconcentreerd op kataplexie. In het algemeen helpen de medicamenten die effectief zijn voor de bestrijding van kataplexie, echter ook tegen hypnagoge hallucinaties en slaapparalyse.

Tricyclische antidepressiva (TCAs), met name clomipramine (Anafranil®) en imipramine (Tofranil®), zijn vermoedelijk het meest effectief.¹⁹ Deze middelen zijn heropnameremmers van noradrenaline en serotonine, en krachtige onderdrukkers van REM-slaap. Een clomipraminedosis van slechts 10 mg kan soms al verrassend effectief zijn en wordt over het algemeen goed verdragen. Net als bij de stimulantia is het belangrijkste probleem bij het voorschrijven van TCAs de grote kans op het optreden van bijwerkingen en de mogelijkheid van het ontwikkelen van gewenning. De bijwerkingen worden vooral door (bijkomende) anticholinerge effecten bepaald. Het meest frequent zijn klachten over een droge mond, toegenomen zweetsecretie, obstipatie, seksuele disfunctie (met name bij mannen: zowel impotentie, uitgesteld orgasme, als erectie- en ejaculatiestoornissen), gewichtstoename en urineretentie.

Vanwege de bijwerkingen zijn vele alternatieve

behandelingen onderzocht. Met name serotonineheropnameremmers (SSRI's), zoals fluoxetine (Prozac®), femoxitine (Femodene® in België) en fluvoxamine (Fevarin® in Nederland; Dumirox® in België).^{20,21} Al deze middelen blijken antikataleptische eigenschappen te hebben, waarbij veelal relatief hogere doseringen dan van de TCA's nodig zijn. Inderdaad blijkt in de praktijk dat deze middelen vaak beter verdragen worden, zeker in vergelijking met hogere doses TCA's. Overigens is het aannemelijk gemaakt dat de effectiviteit van SSRI's met name wordt verklaard door de adrenergeheropnameremming van de desmethylmetabolieten.²² Verder wordt venlafaxine (Efexor®), een noradrenaline/serotonineheropnameremmer, soms met succes toegepast, al zijn hier geen studies over gepubliceerd.

Het gebruik van antidepressiva moet nooit acuut gestopt worden, vanwege de kans op een ernstige 'reboundtoename' van de kataplexie. In sommige gevallen kan er een zó ernstige situatie ontstaan dat gesproken wordt van een 'status kataplecticus'.²³

Gammahydroxyboterzuur (GHB), geen antidepressivum maar een kortwerkend hypnoticum, waarvan 2 nachtelijke doses (één bij het naar bed gaan en één 3 tot 4 uur later) genomen moeten worden, is eveneens effectief voor de bestrijding van de REM-slaapdissociatiefenomenen en kan bovendien een verbetering van de nachtelijke slaap geven (zie *Behandeling van gestoorde nachtelijke slaap*). Het werkingsmechanisme van GHB is niet opgehelderd, wel komen GHB en GHB-receptoren van nature voor in het menselijk lichaam.²⁴ Hoewel GHB al sinds het eind van de jaren '70 van de vorige eeuw wordt toegepast, zijn pas de laatste jaren uitgebreide gerandomiseerde placebogecontroleerde studies naar GHB verricht.²⁵⁻²⁷ In deze studies bleek het middel zeer effectief en slechts weinig bijwerkingen te vertonen, zeker bij de in de aanvankelijke studies gebruikte nachtelijke dosis van 30 mg/kg. In de latere studies werden doseringen tot 9 gram per nacht gebruikt, onafhankelijk van het lichaamsgewicht. Dit leidt zowel tot een grotere effectiviteit als tot meer bijwerkingen: ongeveer 30% van de patiënten kreeg last van 'duizeligheid' en misselijkheid, sporadisch trad ook urine-incontinentie op.^{25,27}

Op grond van deze studies werd GHB vorig jaar in Amerika door de 'Food and drug administration' (FDA) geregistreerd als medicament voor de behandeling van kataplexie. Dit ondanks de grote zorg over het wereldwijd waargenomen misbruik van GHB als 'party drug' en 'date-rape drug' in de uitgaanswereld en het optreden van enkele fatale

intoxicaties, waarbij vaak niet alleen forse doses GHB maar vaak ook forse hoeveelheden alcohol en/of andere drugs werden gebruikt.²⁸ Vanwege deze problemen is oplettendheid bij het voorschrijven geboden en lijkt het verstandig GHB door artsen in gespecialiseerde centra te laten voorschrijven. Hoewel er nooit vergelijkende studies zijn verricht en er zeker individuele verschillen zijn, hebben de auteurs de indruk dat GHB van de beschikbare middelen voor de bestrijding van kataplexie de gunstigste verhouding van effectiviteit/bijwerkingen heeft. GHB kan in Nederland aan patiënten met narcolepsie worden voorgeschreven, maar het is (nog) niet geregistreerd. Op korte termijn zal een groot West-Europees onderzoek starten ter voorbereiding op de registratie in Europa.

Naast de therapeutische effecten van de hier beschreven middelen, zou op theoretische gronden van bepaalde medicijnen een kataplexie-inducerend of -luserend effect mogen worden verwacht. In de literatuur is dit van slechts een middel bekend, namelijk prazosine (Minipress®): een α -1-antagonist die gebruikt wordt voor de behandeling van hypertensie.²⁹

Behandeling van gestoorde nachtelijke slaap

De gestoorde nachtelijke slaap is voor sommige patiënten één van de, zo niet de (na behandeling overgebleven) belangrijkste klacht, mede omdat deze klacht moeilijk te behandelen is. Een aanhoudend effect bij chronisch gebruik is eigenlijk alleen van GHB te verwachten, al geeft het niet bij alle patiënten een verbetering en kan op termijn een afname van het effect optreden.²⁴⁻²⁷ Opmerkelijk is overigens dat een duidelijke verbetering of verslechtering van de nachtelijke slaap niet altijd goed correleert met een afname van de problemen overdag.³⁰ Kortdurende gunstige effecten van triazolam zijn beschreven.³¹ Sommige patiënten rapporteren gunstige effecten van cannabis. Hiernaar is nooit onderzoek verricht, zodat het nut en de eventuele (langetermijn-) bijwerkingen onbekend zijn.

Zwangerschap

Voor vrijwel alle hier beschreven medicamenten geldt, met als mogelijke uitzonderingen de TCA's en SSRI's, dat de risico's van het gebruik tijdens de zwangerschap onduidelijk zijn. Dit is de reden dat geadviseerd moet worden om te proberen de medicatie af te bouwen voordat men probeert zwanger te worden.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Start met leefadviezen.
- 2 Het aanbieden van farmacotherapie voor narcolepsie is altijd gerechtvaardigd. Het blijkt dat de impact van de klachten veelal wordt onderschat, terwijl de eventuele risico's van medicatie worden overschat.
- 3 Houd er rekening mee dat er grote individuele verschillen zijn in gevoeligheid voor de verschillende beschikbare medicamenten.
- 4 Begin bij het voorschrijven van methylfenidaat en tricyclische antidepressiva met lage doses en verhoog zo nodig op geleide van het effect en eventuele bijwerkingen.
- 5 Combinatietherapie voor de behandeling van narcolepsie is vaak noodzakelijk.

Conclusie

Ondanks het ontbreken van een oorzakelijke therapie voor narcolepsie is met de huidige symptomatische behandelingen veel winst te halen. Vanwege grote individuele verschillen in gevoeligheid voor de verschillende beschikbare middelen, zal steeds individueel moeten worden nagegaan welke (combinatie van) medicamenten en welke doseringen de beste ratio van effectiviteit/bijwerkingen hebben.

Referenties

1. Lammers GJ, Overeem S, Frolich M. Nieuwe inzichten in de pathogenese van narcolepsie. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2003;104:269-75.
2. Overeem S, Mignot E, Van Dijk JG, Lammers GJ. Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:78-105.
3. Mullington R, Broughton R. Scheduled naps in the management of daytime sleepiness in narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 1993;16:444-56.
4. Roehrs T, Zorick F, Wittig R, Paxton C, Sicklesteel J, Roth T. Alerting effects of naps in patients with narcolepsy. *Sleep* 1986;9:194-9.
5. Rogers AE, Aldrich MS. The effect of regularly scheduled naps on sleep attacks and excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. *Nurs Res* 1993;42:111-7.
6. Bruck D, Armstrong S, Coleman G. Sleepiness after glucose in narcolepsy. *J Sleep Res* 1994;3:171-9.
7. Garma L, Marchand F. Non-pharmacological approaches to the treatment of narcolepsy. *Sleep* 1994;17(Suppl):97-102.
8. American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use of stimulants in the treatment of narcolepsy.

Sleep 1994;17:348-51.

9. Mittleman MM, Aldrich MS, Koob GF, Zarcone VP. Narcolepsy and its treatment with stimulants. *ASDA standards of practice. Sleep* 1994;17:352-71.

10. Parkes JD, Dahlitz M. Amphetamine prescription. *Sleep* 1993;16:201-3.

11. Wallin MT, Mahowald MW. Blood pressure effects of long-term stimulant use in disorders of hypersomnolence. *J Sleep Res* 1998;7:209-15.

12. Broughton RJ, Fleming JA, George CF, Hill JD, Kryger MH, Moldofsky H, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology* 1997;49:444-51.

13. US Modafinil multicenter study group. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. *Ann Neurol* 1998;43:88-97.

14. US Modafinil multicenter study group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy: US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Neurology* 2000;54:1166-75.

15. Laffont F, Mayer G, Minz M. Modafinil in diurnal sleepiness. A study of 123 patients. *Sleep* 1994;17(Suppl):113-5.

16. Robertson P, DeCory HH, Madan A, Parkinson A. In vitro inhibition and induction of human hepatic cytochrome P450 enzymes by modafinil. *Drug Metab Dispos* 2000;28:664-71.

17. Iijima S, Sugita Y, Teshima Y, Hishikawa Y. Therapeutic effects of mazindol on narcolepsy. *Sleep* 1986;9:265-8.

18. Ryan DH, Bray GA, Helmcke F, Sander G, Volaufova J, Greenway F, et al. Serial echocardiographic and clinical evaluation of valvular regurgitation before, during, and after treatment with fenfluramine or dexfenfluramine and mazindol or phentermine. *Obes Res* 1999;7:313-22.

19. Hishikawa Y, Ida H, Nakai K, Kaneko Z. Treatment of nar-

- colepsy with imipramine (tofranil) and desmethylimipramine (pertofran). *J Neurol Sci* 1966;3:453-61.
20. Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol* 1997;52:27-78.
21. Schachter M, Parkes JD. Fluvoxamine and clomipramine in the treatment of cataplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:171-4.
22. Nishino S, Arrigoni J, Shelton J, Dement WC, Mignot E. Desmethyl metabolites of serotonergic uptake inhibitors are more potent for suppressing canine cataplexy than their parent compounds. *Sleep* 1993;16:706-12.
23. Parkes, J.D. *Sleep and its disorders*. W.B. Saunders Company; 1985.
24. Mamelak M, Scharf MB, Woods M. Treatment of narcolepsy with gamma-hydroxybutyrate. A review of clinical and sleep laboratory findings. *Sleep* 1986;9:285-9.
25. A 12-month, open-label, multicenter extension trial of orally administered sodium oxybate for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2003;26:31-5.
26. Lammers GJ, Arends J, Declerck AC, Ferrari MD, Schouwink G, Troost J. Gammahydroxybutyrate and narcolepsy: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep* 1993;16:216-20.
27. 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;25:42-9.
28. Zvosec DL, Smith SW, McCutcheon JR, Spillane J, Hall BJ, Peacock EA. Adverse events, including death, associated with the use of 1,4-butanediol. *N Engl J Med* 2001;344:87-94.
29. Aldrich MS, Rogers AE. Exacerbation of human cataplexy by prazosin. *Sleep* 1989;12:254-6.
30. Broughton R, Dunham W, Weisskopf M, Rivers M. Night sleep does not predict day sleep in narcolepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:67-70.
31. Thorpy MJ, Snyder M, Aloe FS, Ledereich PS, Starz KE. Short-term triazolam use improves nocturnal sleep of narcoleptics. *Sleep* 1992;15:212-6.

Correspondentieadres auteurs:

Dr. G.J. Lammers, neuroloog
Dr. S. Overeem, onderzoeker

Leids Universitair Medisch Centrum
 Staf Neurologie, K5Q
 Postbus 9600
 2300 RC Leiden
 Tel: 071-5262895
 Fax: 071-5248253
 E-mail: G.J.Lammers@lumc.nl

Correspondentie gaarne richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict en financiële vergoeding: dr. G.J. Lammers heeft vergoedingen ontvangen voor adviezen aan Organon Nederland en voor het verstrekken van onderzoeksgegevens aan Orphan Medical.