

SchlafCollege - Teil 3: Dein Schlaf – Dein Tag: Insomniebehandlung neu denken

Kursleitung: Prof. Dr. med. Göran Hajak, MBA



Hinweis

Diese CME ist beendet.

Für das aktuelle Kursangebot klicken Sie hier:

<< Aktuelle CME von LeitMed Campus >>

Vorstellung

Prof. Dr. med. Göran Hajak, MBA

Facharzt für Neurologie, Psychiatrie, Schlafmedizin

 Chefarzt der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Sozialstiftung Bamberg





Interessenkonflikte

Die Kursleitung hat in den letzten 5 Jahren Zuwendungen (z. B. Vortragshonorare, Forschungsgelder oder Einkünfte aus Beratertätigkeiten) von folgenden Unternehmen erhalten:

Board of Physicians, Boehringer
Ingelheim, Bristol Myers Squibb,
Elsevier, EuMeCom, FEO, Gedeon
Richter, Georg Thieme, Heel,
Hexal, Hikma, Idorsia, JanssenCilag, Jazz, Johnson & Johnson,
Lundbeck, Medice, Medfora,
Medau, Medical Tribune,
MedScape, MedTrix, Merz,
Neuraxpharm, Otsuka, Pfizer,
Recordati, Repha, Rovi, SanofiAventis, Schwabe, Servier,
Springer, UCB, Urban & Fischer,
Zeller



Agenda

- Orexin System: Dirigent der Vigilanz
- Hyperarousal als Angriffspunkt der Therapie
- Daridorexant: Ein dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist
 - Pharmakokinetisches Profil
 - Wirkmechanismus und klinische Studien
 - Verträglichkeit, Rebound und Tolerabilität
- Fazit

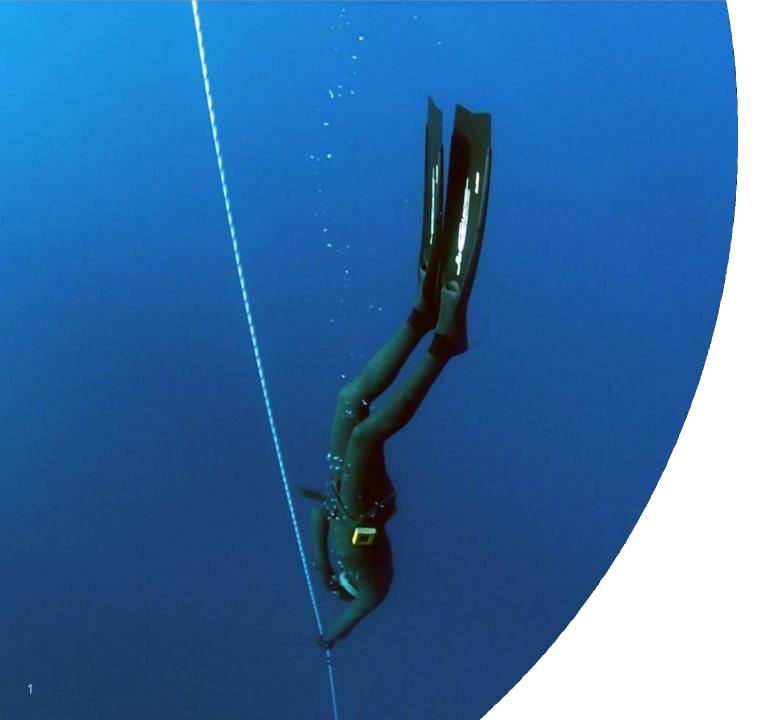


Orexin System: Dirigent der Vigilanz









Deep Dive

Wo und wie hilft das Orexin System in der Schlafregulation



Neuropeptide in der Schlaf-Wach-Regulation

Die unterschiedlichste Klasse von Signalmolekülen des Gehirns 1,2

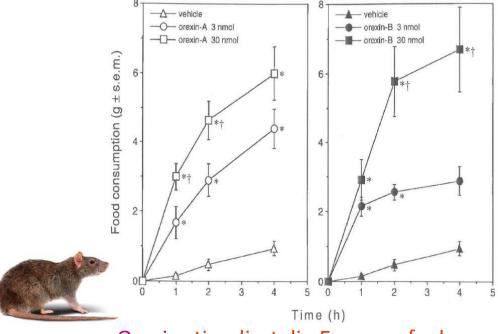
- Es gibt ungefähr 70 kodierende Gene dieser bioaktiven Neuropeptide
- Es sind kleine Proteinmoleküle aus 3–100 Aminosäurebestandteilen
- Sie sind in Vesikeln gespeichert und werden aus allen Teilen des Neurons freigesetzt
- Sie binden an G-gekoppelte Rezeptoren, erhöhen die Calcium-Konzentration und verändern die Membranerregbarkeit, Transkription und Synaptogenese

- Galanin
- **Melanin-konzentrierendes Hormon**
- **Vasoaktiv intestinales Polypeptid**
- **Neuropeptid S**
- **Neuropeptid Y**
- **Substanz P**
- Orexin

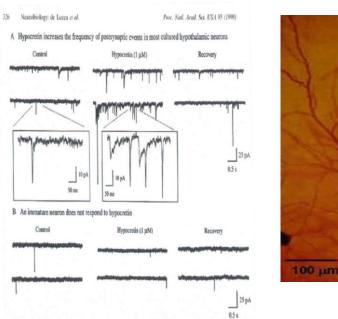


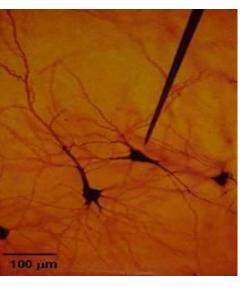
Orexin und Orexin Rezeptoren = Hypocretin und Hypocretin Rezeptoren^{1,2,3}

Zwei Neuropeptide, die Essverhalten und neuronale Erregung regulieren



Orexin stimuliert die Essensaufnahme nach intracerebroventrikulärer Injektion von Orexin A and B in frei gefütterten Ratten¹

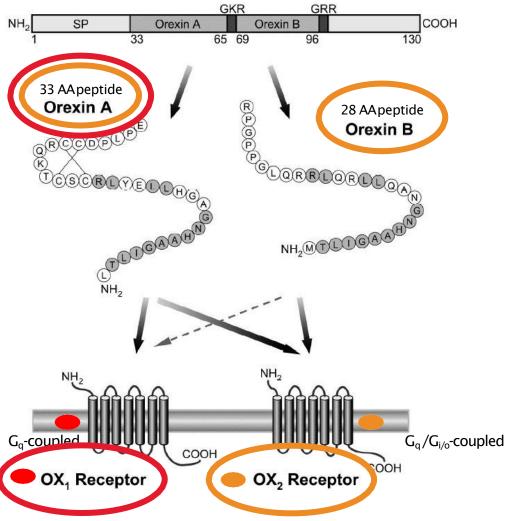


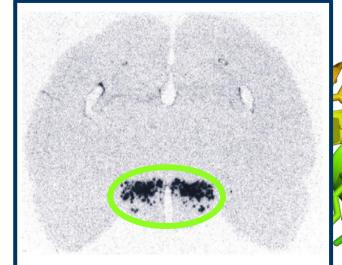


Hypocretin erhöht die Frequenz postsynaptischer Ereignisse in Kulturen hypothalamischer Neurone²

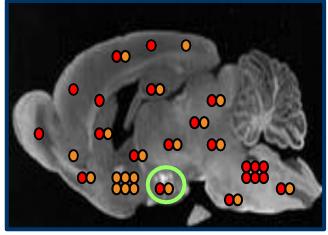
Das Orexin System: Zwei Peptide, zwei Rezeptoren¹

Prepro-orexin (prepro-hypocretin)





Orexin – Ein Neuropeptid



Orexin

~70,000 Orexinproduzierende Zellen im Hypothalamus²

Die Rezeptoren sinch im Gehirn verteilt^{3,4}



Orexin fehlt bei der Schlafanfallserkrankung Narkolepsie

Voxel-based morphometric magnetic resonance imaging

ExzessiveTagesschläfrigkeit

Narkolepsie^{1,2}, at als CHESS

Cataplexy

Hallucinations

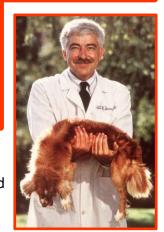
Excessive daytime sleepiness

Sleep paralysis

Sleep disruption

Orexin fehlt im Nervenwasser³ und im menschlichen Gehirn⁴

> William Dement mit kataplektischem Hund

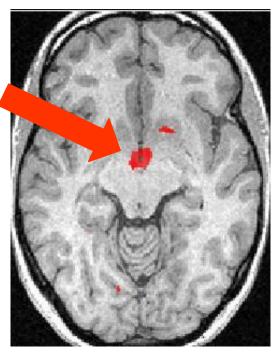


Verminderte Zahl Orexinproduzierender Neurone⁵



HypothalamusCerebellar vermis

Verlust grauer Substanz im Hypothalamus⁵

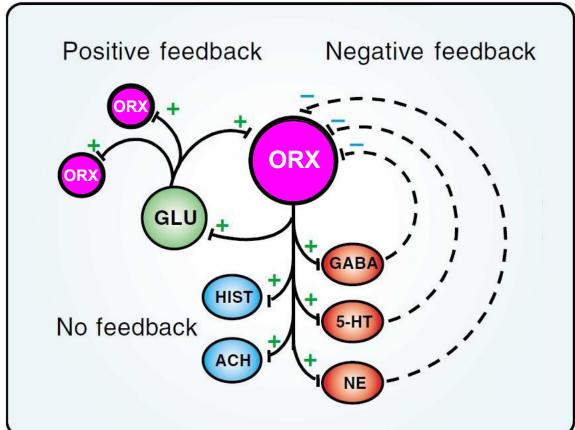


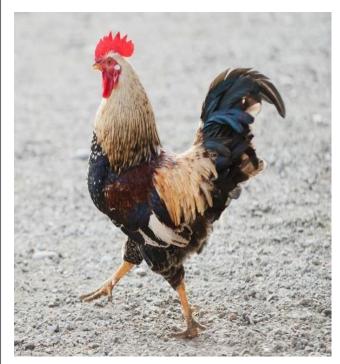
Hypothalamus bilateral Nucleus accumbens right



Das Orexin System: Der Dirigent der Vigilanz¹







"Orchestrating sleep-wake functions in the brain"

Neurophilosophische Schlussfolgerung

- Wenn es ein aktives, neuronales System im Körper gibt, das uns wach macht und hält
- > und dessen Ausfall zu unwillkürlichem und nicht widerstehbarem Schlaf führt,
- ist der Grundzustand des Menschen das Schlafen und nicht das Wachen
- und das Wachsystem stellt vor allem sicher, dass wir wach werden und wach bleiben können,
 - o um uns zu ernähren
 - und fortzupflanzen.



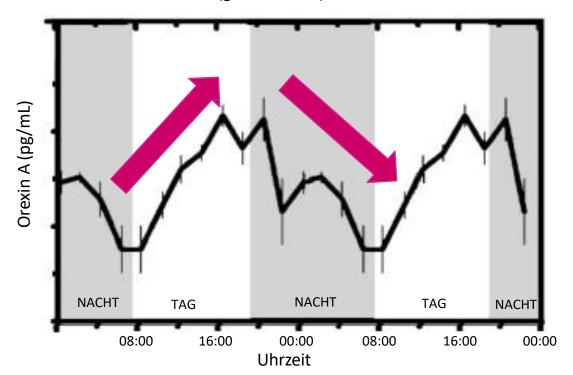
Das Orexin System: Dirigent der Vigilanz¹

Orexin stabilisiert den Wachzustand während Tagesperioden

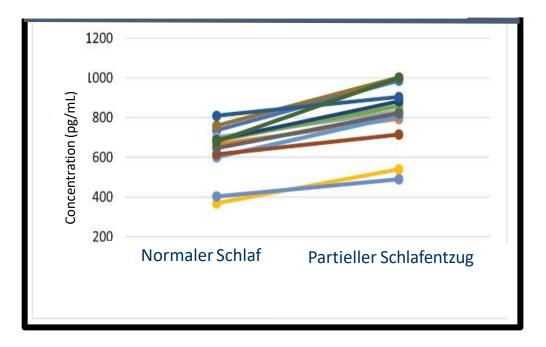
Orexin-Spiegel des Gehirns steigen im Tagesverlauf an, um den homöostatisch zunehmenden Schlafdruck abzufangen und den Wachzustand zu erhalten und sinken nachts ab, wenn der Schlafdruck abnimmt



Orexin A Liquor-Level sind hoch am Tag (weisser Balken) und niedriger in der Nacht (graue Balken) von Primaten³



Orexin A Liquor-Level steigen beim Menschen unter Schlafentzug an⁴



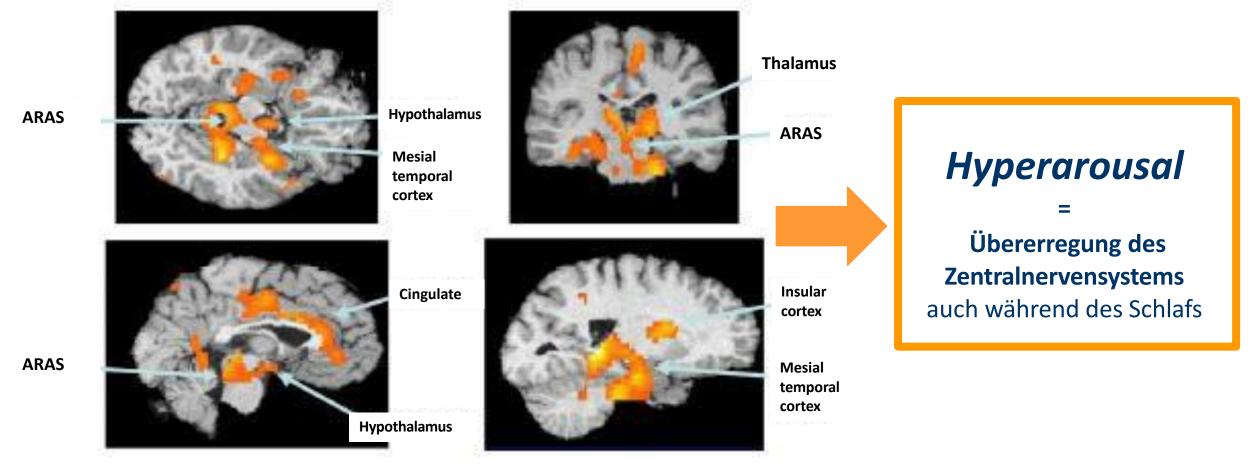


Warum bietet sich die chronische Insomnie als Ziel für Orexin-modulierende Pharmaka an?



Funktionelle Bildgebung zeigt eine nächtliche, neuronale Übererregung bei schlafenden Insomniepatienten¹

Im Schlaf erhöhte Stoffwechselaktivität bei Insomnie vs guten Schläfern



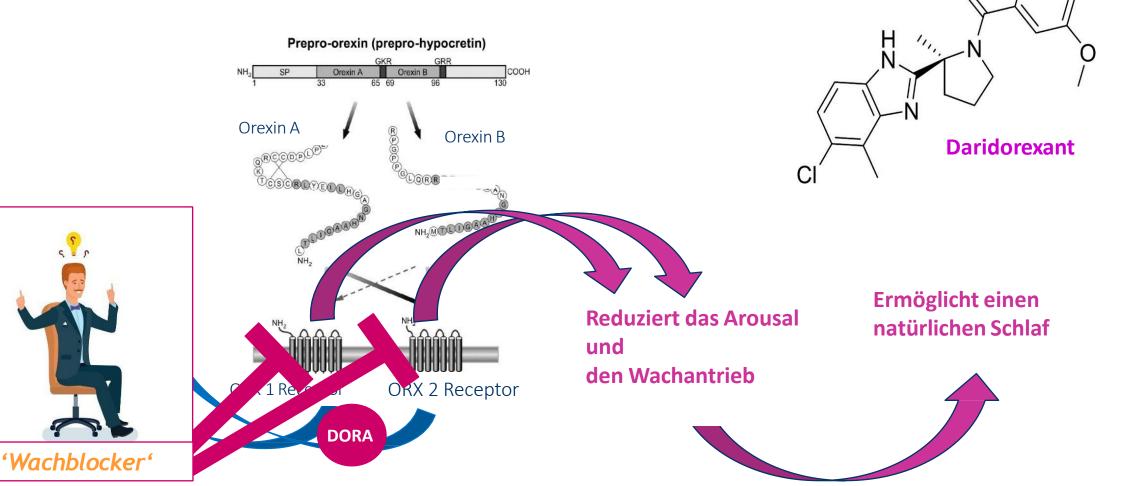


Hyperarousal als Angriffspunkt der Therapie

Hyperarousal als Angriffspunkt der Therapie:

Die Rezeptorblockade durch Orexinantagonist

Daridorexant = Dualer Orexin Rezeptor Antagonist⁶





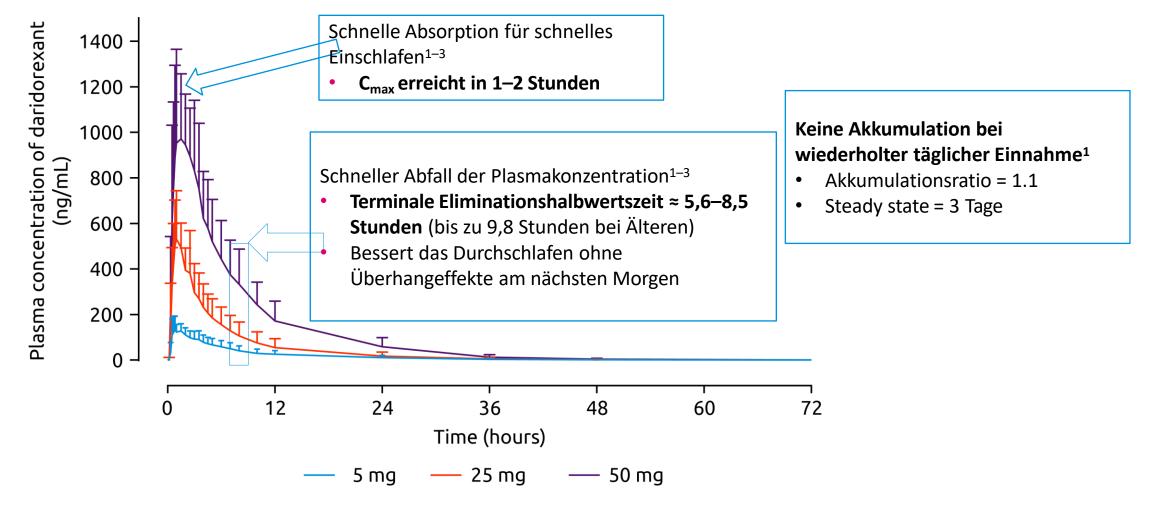
Daridorexant:
Ein dualer OrexinRezeptor-Antagonist



Pharmakokinetisches Profil



Daridorexants pharmakokinetisches Profil wurde den Bedürfnissen der Patienten angepasst





Wirkmechanismus und klinische Studien

Daridorexants wesentliche klinische Studien: Einschluss von 1854 Patienten

DE-IDO-000

Mignot E, Mayleben D, Fietze I, Leger D, Zammit G, Bassetti CLA, Pain S, Kinter DS, Roth T on behalf of the investigators. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurology* 2022;21:125–39

- Zwei multizentrische , randomisierte, doppel-blinde Placebo-kontrollierte Phase-3 Studien
- In 156 Zentren
- In 17 Ländern
- Interactive response technology (1:1:1)
- Daridorexant **50 mg, 25 mg oder Placebo** (Studie 1)
- Daridorexant 25 mg, 10 mg oder Placebo (Studie 2)
- Medikationseinnahme abends über 3 Monate
- Verlängerungsstudie bis zu **1 Jahr**²

1854 Patienten

- DSM-5 Insomnia disorder
- Insomnie Schweregrad-Index ≥15 entsprechend mittelschwerer oder schwerer Insomnie
- Chronische >10 Jahre bestehende Insomniediagnose
- ~5,5 Stunden Schlaf pro Nacht
- Alter ≥18 Jahre

Placebo, N=618

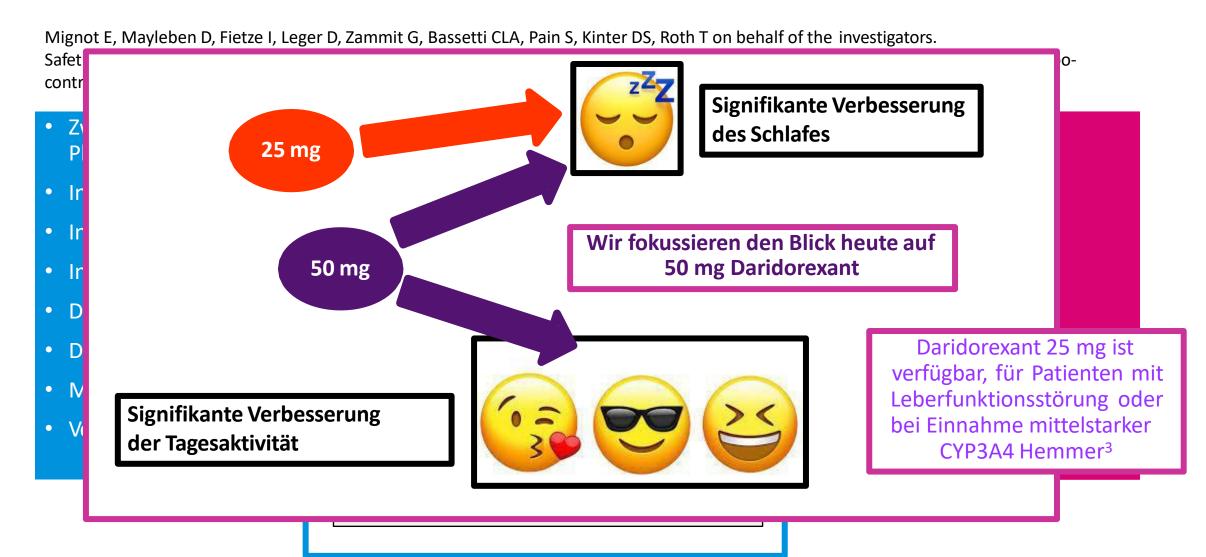
Daridorexant 10 mg, N=307

Daridorexant 25 mg, N=619

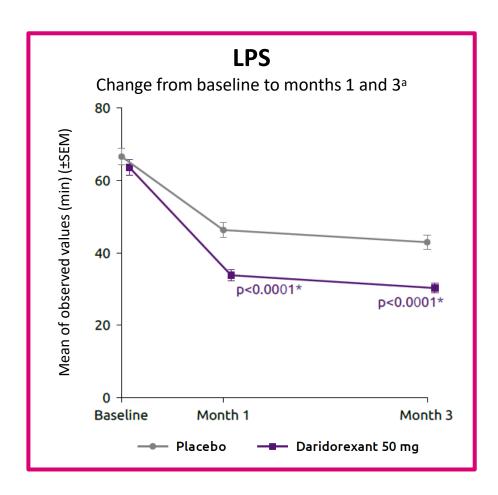
Daridorexant 50 mg, N=310



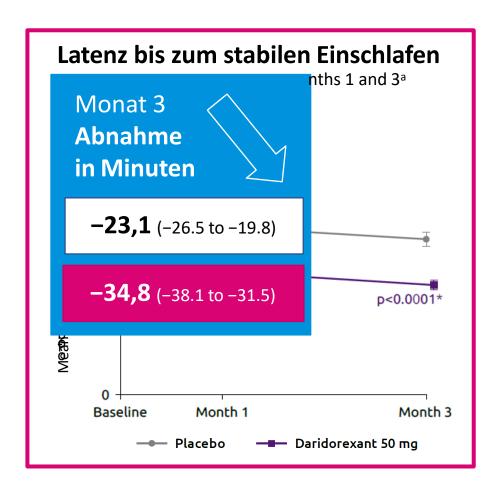
Daridorexants wesentliche klinische Studien: Einschluss von 1854 Patients



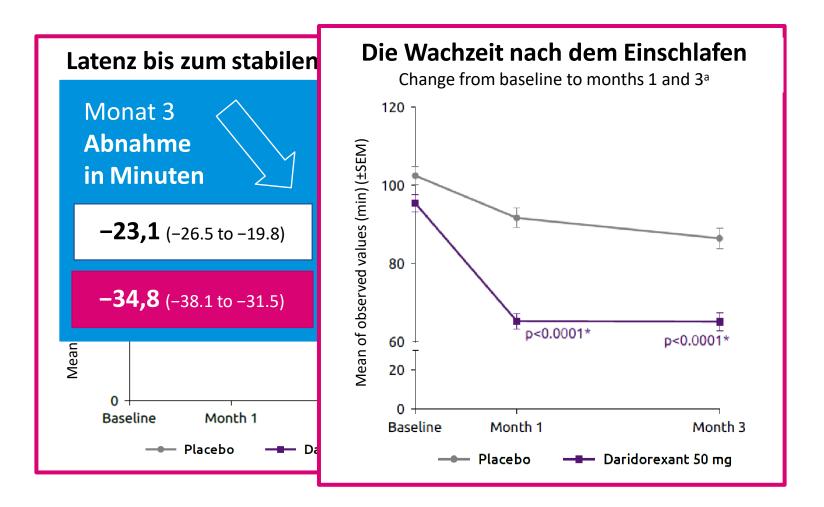




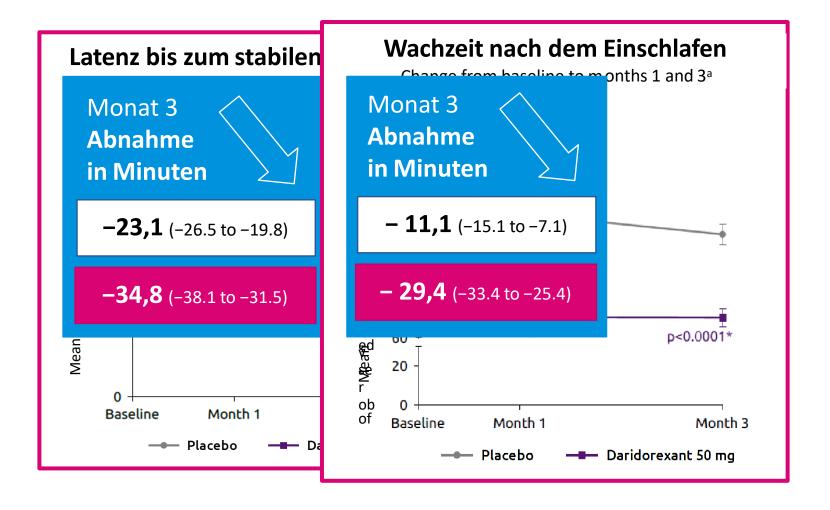




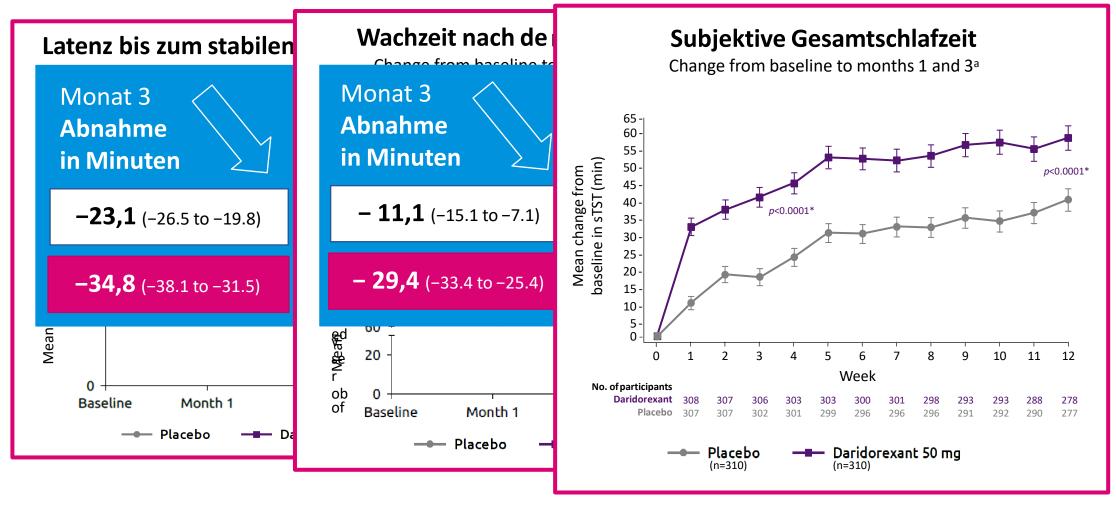






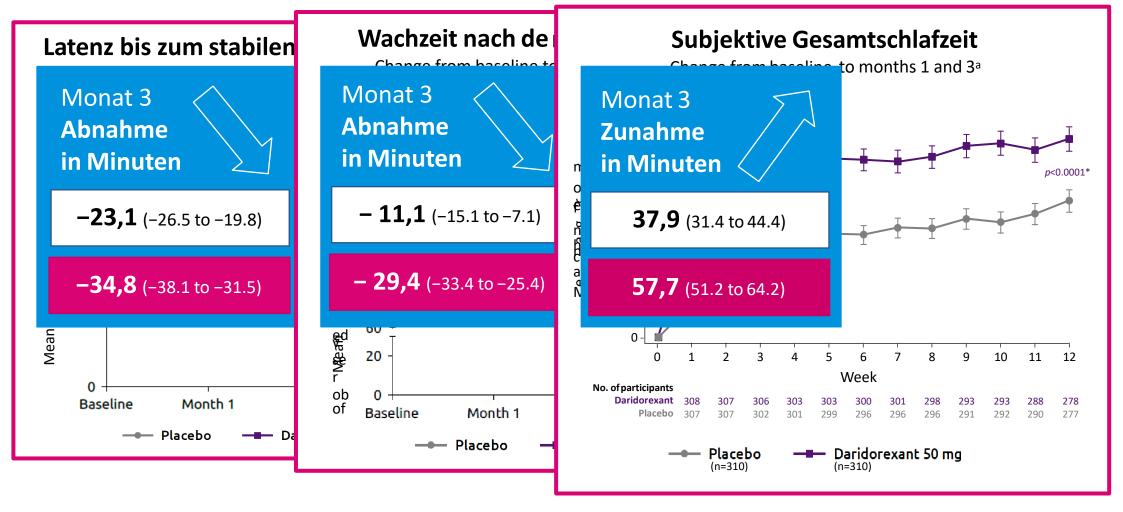






*Statistically significant vs placebo after multiplicity adjustment; aStatistical testing was only performed at months 1 and 3 as predefined outcome pointsSEM = standard error of the mean **1.** Mignot E *et al. Lancet Neurol* 2022;21:125–39; 2. Kunz D et al. CNS Drugs 2022.





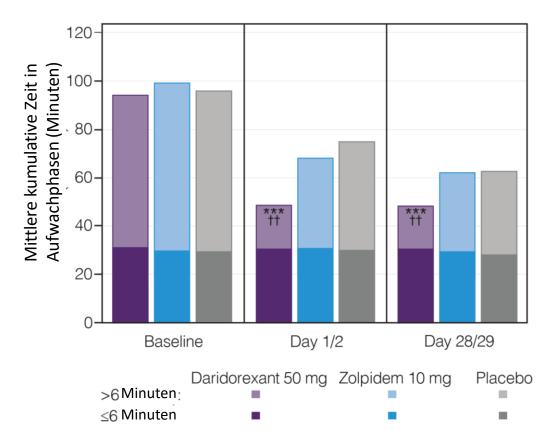




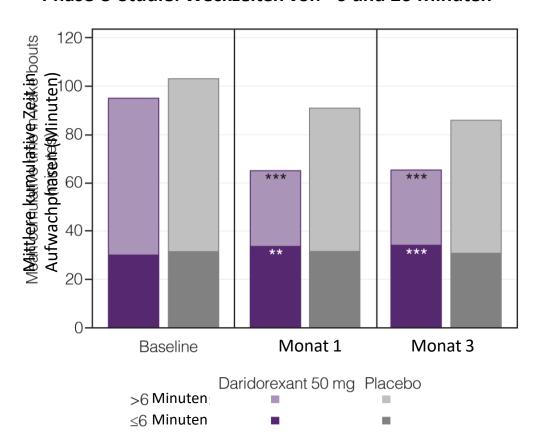


Reduzierung der langen Aufwachphasen > 6 Minuten¹

Phase-2-Studie: Wachphasen von >6 und ≤6 Minuten



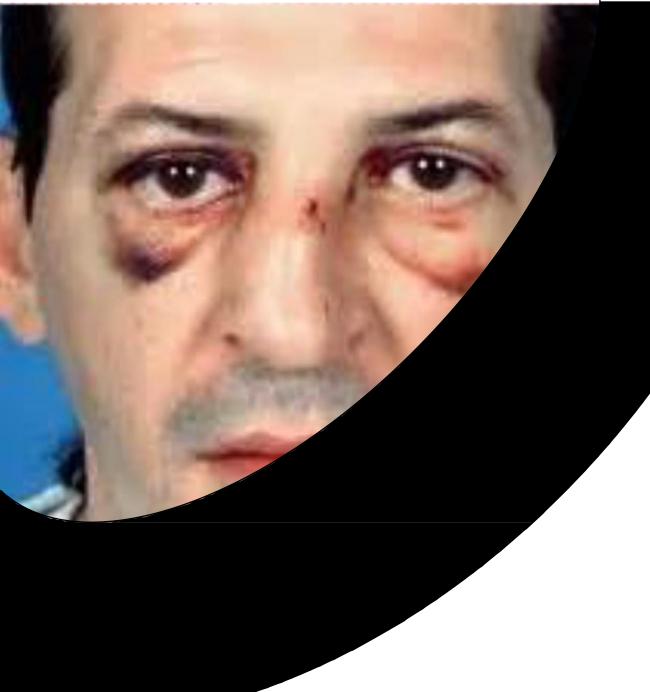
Phase-3-Studie: Weckzeiten von >6 und ≤6 Minuten



Daridorexant 50 mg verringerte signifikant die Gesamtwachzeit der langen Aufwachphasen (> 6 Minuten) im Vergleich zu Zolpidem und Placebo



Verträglichkeit, Rebound und Tolerabilität



Verträglichkeit

Risiken von üblichen Hypnotika

- Sturz
- Missbrauch
- Rebound
- Abhängigkeit
- Lebensgefahr durch unerwünschte Wirkungen



Daridorexant Rebound und Tolerabilitätsprofil



Kein Hinweis auf Reboundinsomnie

basierend auf WASO, LPS, und sTST Messungen während der Placebo run-out Phase^{1,a}



Keine Entzugssymptome

während der Placebo run-out Phase¹



Keine Hinweise auf behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, die auf ein Missbrauchspotenzial hindeuten¹

Unerwünschte Ereignisse (UE)¹

	Daridorexant 50 mg (n=308)	Daridorexant 25 mg (n=310)	Placebo (n=309)
Probanden mit ≥1 UE, n (%)	116 (38)	117 (38)	105 (34)
UEs, die zum Behandlungsabbruch führten, n (%)	3 (1)	7 (2)	10 (3)
Probanden mit ≥1 schwerwiegendem UE, n (%)	3 (1)	2 (1)	7 (2)
Probanden mit einem aufgetretenen UE (≥2% in	jeder Gruppe), n (%)		
Nasopharyngitis	20 (6)	21 (7)	20 (7)
Kopfschmerzen	19 (6)	16 (5)	12 (4)
Unbeabsichtigte Überdosierung	8 (3)	4 (1)	5 (2)
Müdigkeit	7 (2)	7 (2)	2 (1)
Schwindel	7 (2)	6 (2)	2 (1)
Übelkeit	7 (2)	1 (<1)	3 (1)
Schläfrigkeit	5 (2)	11 (4)	6 (2)
Sturz	1 (<1)	1 (<1)	8 (3)
Infektion der oberen Atemwege	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)
Beurteilte UEs, n (%) ^a			
Exzessive Tagesschläfrigkeit	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
Schlafparalyse	1 (<1)	1 (<1)	0
Halluzinationen	0	1 (<1)	0
Suizidgedanken/Selbstverletzung	0	0	0

Die Sicherheitsanalyse-Population umfasste alle Probanden, die ≥1 Dosis während der doppelblinden Behandlungsphase erhielten. ^aBeurteilte unerwünschte Ereignisse wurden während der doppelblinden Behandlungsphase bis zu 30 Tage nach dem Beenden der Behandlung oder dem Datum der Aufnahme in die Verlängerungsstudie berichtet und wurden von einem unabhängigen Sicherheits-Board verblindet beurteilt. UE, unerwünschtes Ereignis

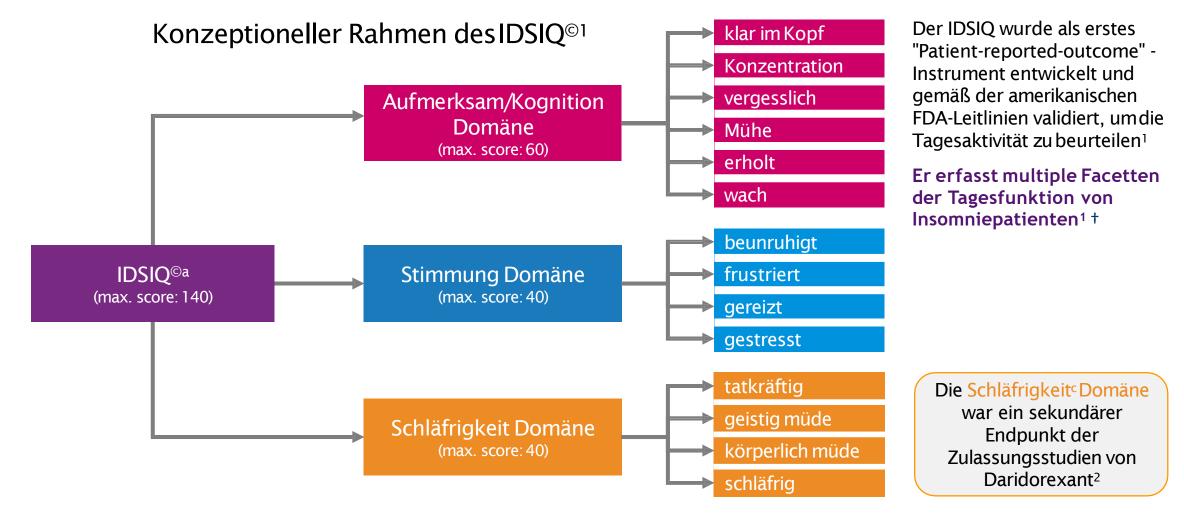
¹ Mignot E, et al. Lancet Neurol. 2022;21:125–39



Nutzt es was, wenn ich gut schlafe, und es mir tagsüber dennoch schlecht geht?



Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire IDSIQ©*

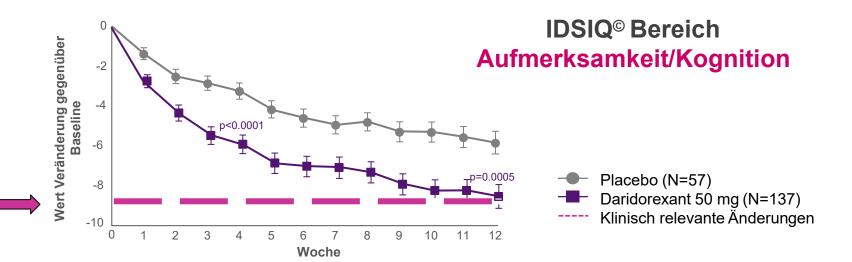


*IDSIQ® 2020, University of Pittsburgh. All rights reserved. IDSIQ®-14 derivative created 2020 by Idorsia Pharmaceuticals Ltd under license and distributed by Idorsia Pharmaceuticals Ltd under license. †Developed during Phase 3 programme for daridorexant. ‡Tiredness was removed from the IDSIQ® sleepiness domain in daridorexant studies. IDSIQ®, Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire; max., maximum.

1Hudgens S, et al. Patient. 2021;14:249–68; 2Mignot E, et al. Lancet Neurol. 2022;21:125–39

Daridorexant verbessert IDSIQ^{a,b} Domänen*1,2

Klinisch relevanter Grenzwert für Änderungen



3



Fazit



- > Daridorexant ist das erste Hypnotikum Deutschlands, welches zeitlich unbefristet verordnet werden kann.
- Sein Orexin-Rezeptor-blockierender Mechanismus reduziert die nächtliche Übererregung, vermindert Weckreaktionen und fördert den Organismus, seinen eigenen, gesunden Schlaf zu generieren.
- Gute Verträglichkeit auch in der Langzeittherapie.
- > Patienten profitieren von einer verbesserten Tagesbefindlichkeit und Leistungsfähigkeit.

Göran Hajak 2024 Göran Hajak: eigene Darstellung



Vielen Dank für Ihre Teilnahme.



Hinweis

- Teil 4: Nicht "länger" schlaflos. Ein Paradigmenwechsel
 2 CME-Punkte (verfügbar vom 14.10.24 bis 13.10.25)
- Teil 5: Kasuistiken zu chronischer Insomnie und Komorbiditäten.
 Von der Theorie in die Praxis

2 CME-Punkte (verfügbar vom 01.11.24 bis 31.10.25)

- Teil 6: Experteninterviews und Podiumsdiskussion zur chronischen Insomnie
 - 2 CME-Punkte (verfügbar vom 10.11.24 bis 09.11.25)