

Új terápiás lehetőségek a narkolepszia terápiájában

Dr.Szakács Zoltán



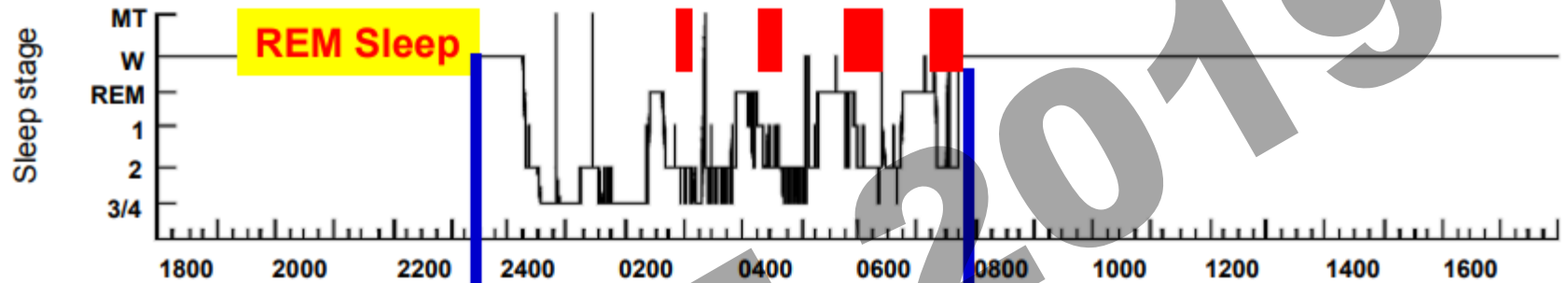
Narkolepszia

Az alvás-ébrenlét ultradián szabályozásának zavarát okozó krónikus központi idegrendszeri betegség, melynek lényege a REM alvás repetitív, kóros betörése az éber állapotba.

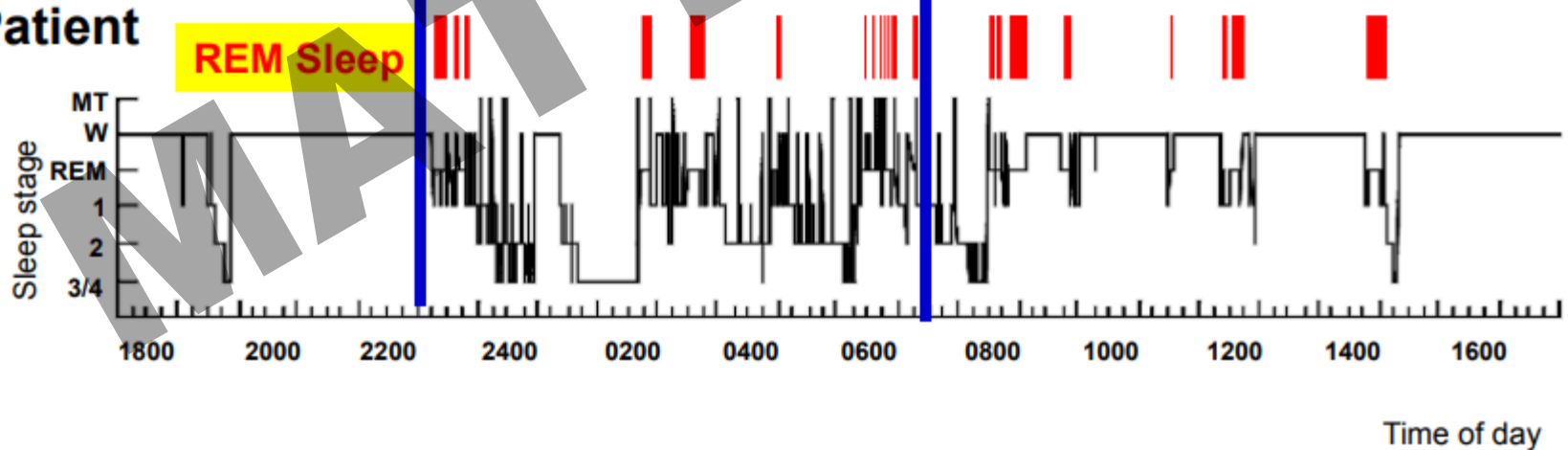
Patomechanizmusának tengelyében az aminerg és orexinerg rendszer hypofunkciója, illetve az agytörzsi cholinerg rendszer hyperfunkciója áll.

A REM gyakori betörése

Control



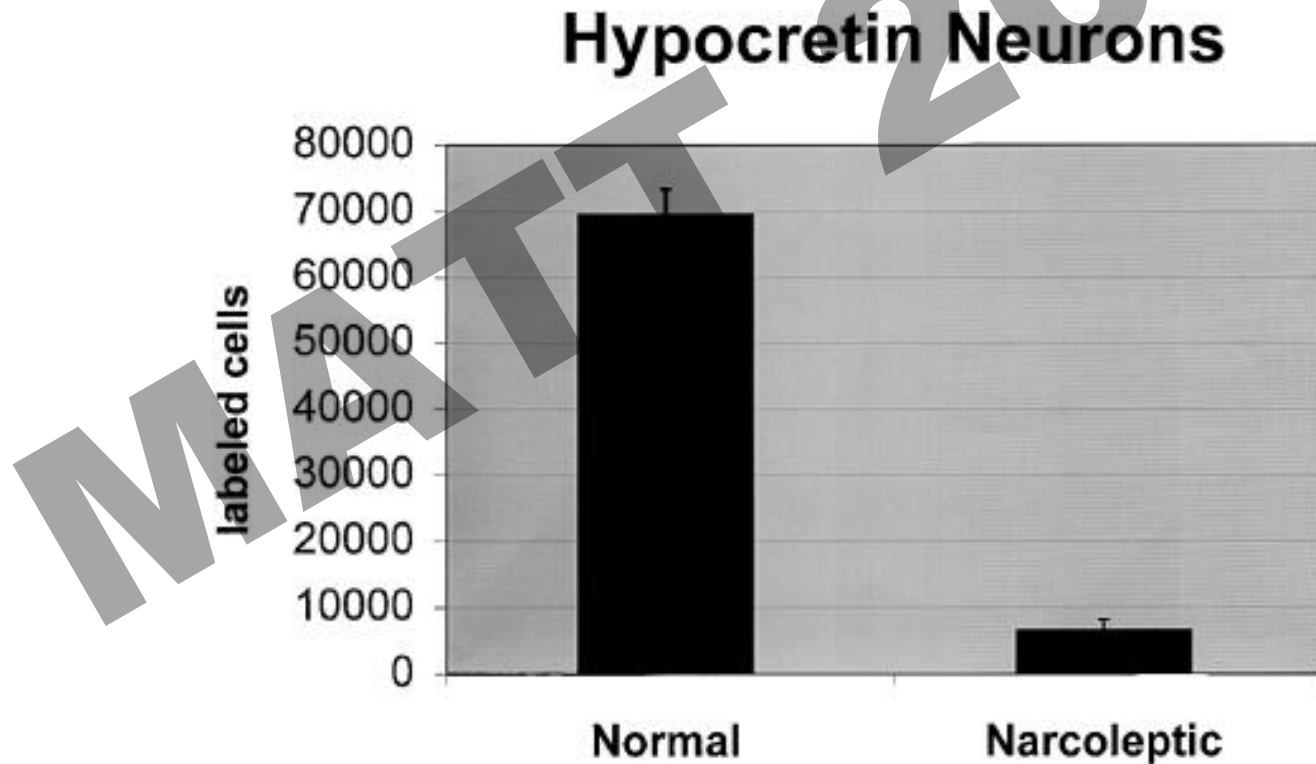
Narcolepsy Patient



Normál és narkolepsziás beteg PSG regisztrátuma

Hypocretin és narkolpeszia

A narkolpesziás betegek 85-90% -ban redukálódnak a hypocretin neuronok



Hypocretin sejtek száma nagymértékben csökkent narkolepsziásokban

A cataplexiát is mutató, (95 %-ban a HLA DQ B10602 génhez kötődő) narkolepszia betegek liquorában a hypocretin (orexin) szint

alacsony (<110 pikog/ml),

vagy mérhetetlen (<40 pikog/ml)

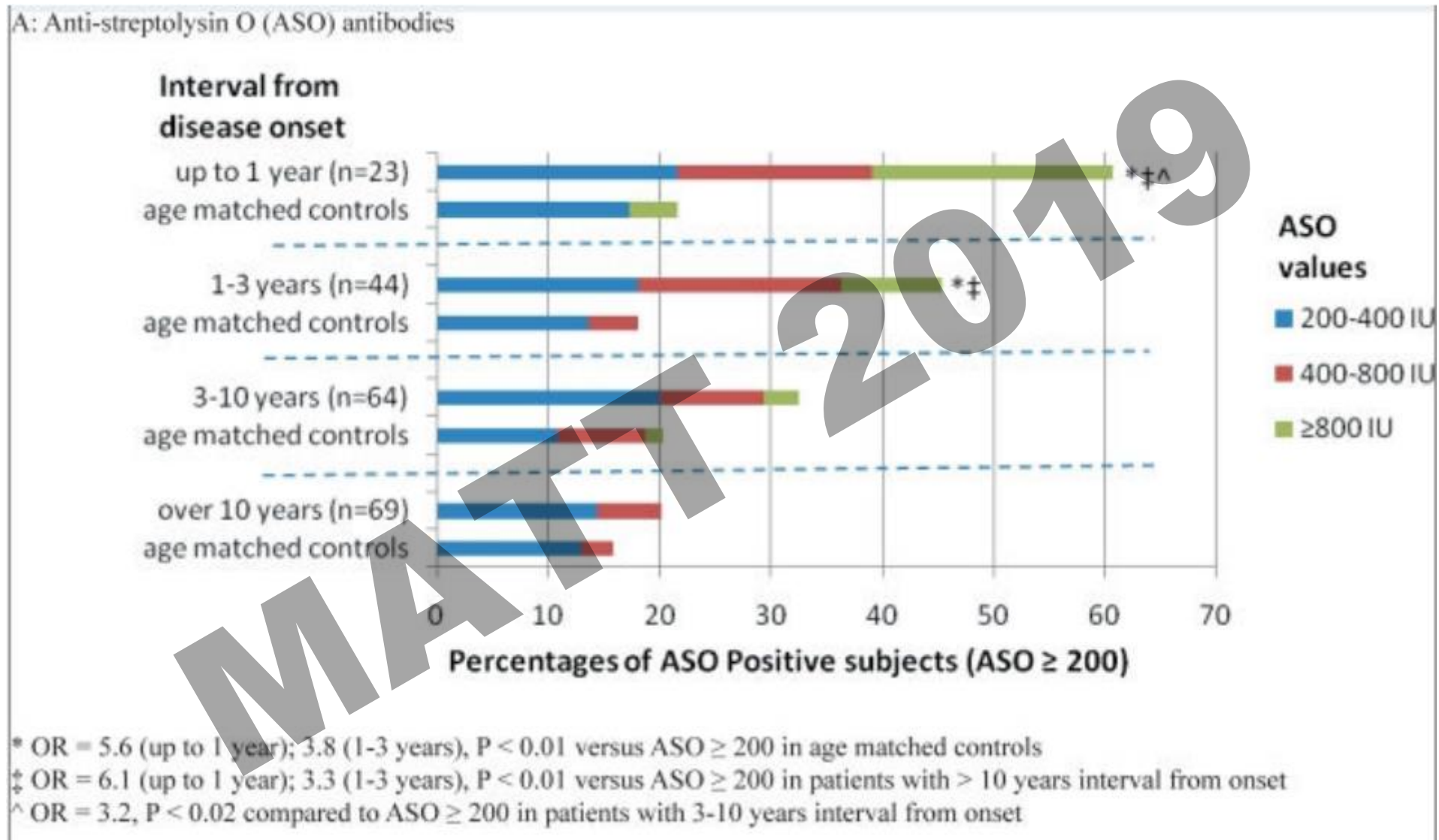
**A HLA rendszer és a hypocretin termelő sejtek
pusztulása közötti kapcsolatot lokális autoimmun
mechanizmus alapján képzelik el**

MATTT 2019

Narkolepszia és streptococcus fertőzés

MATT 2019

ASO és a narkolepszia kezdete



Narkolepszia, H1N1 vírus és H1N1 vakcináció

MATTT 2019

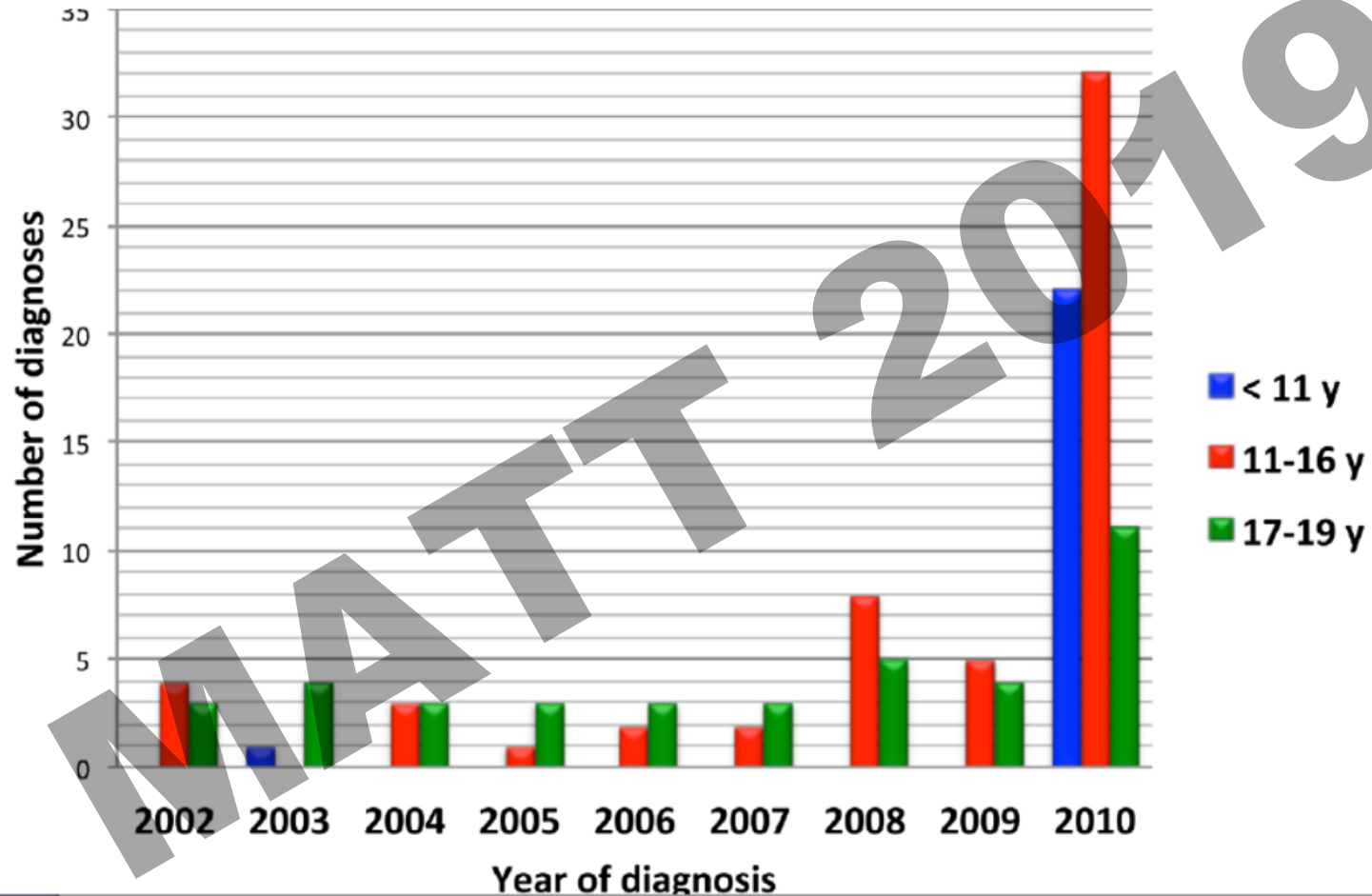
Increased Incidence and Clinical Picture of Childhood Narcolepsy following the 2009 H1N1 Pandemic Vaccination Campaign in Finland

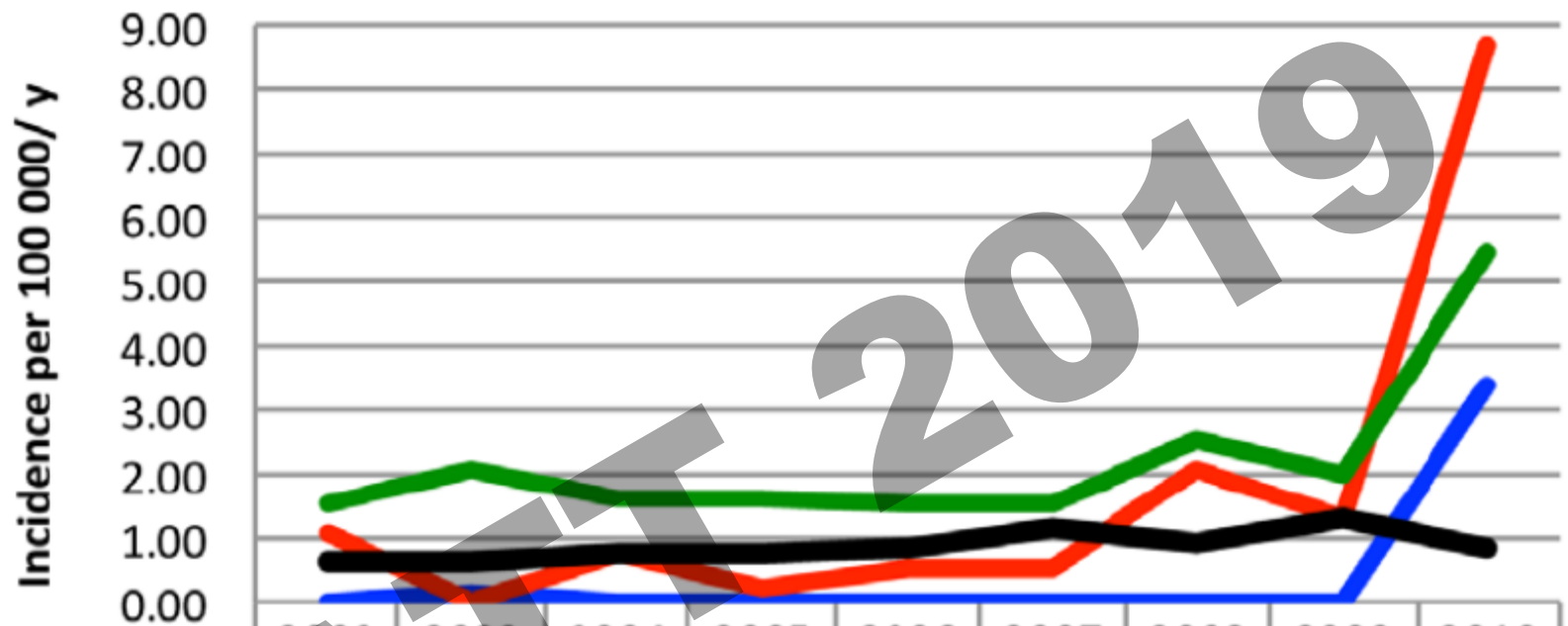
Markku Partinen^{1,2,15*}, Outi Saarenpää-Heikkilä³, Ismo Ilveskoski⁴, Christer Hublin⁵, Miika Linna⁶, Päivi Olsén⁷, Pekka Nokelainen⁸, Reija Alén⁹, Tiina Wallden¹⁰, Merimaaria Espo¹⁰, Harri Rusanen¹¹, Jan Olme¹², Heli Sätilä¹³, Harri Arikka¹⁴, Pekka Kaipainen¹⁵, Ilkka Julkunen¹⁶, Turkka Kirjavainen¹⁷

AS03 Adjuvanted AH1N1 Vaccine Associated with an Abrupt Increase in the Incidence of Childhood Narcolepsy in Finland

Hanna Nohynek^{1*}, Jukka Jokinen¹, Markku Partinen², Outi Vaarala¹, Turkka Kirjavainen³, Jonas Sundman¹, Sari-Leena Himanen⁴, Christer Hublin⁵, Ilkka Julkunen⁶, Päivi Olsén⁷, Outi Saarenpää-Heikkilä⁸, Terhi Kilpi¹

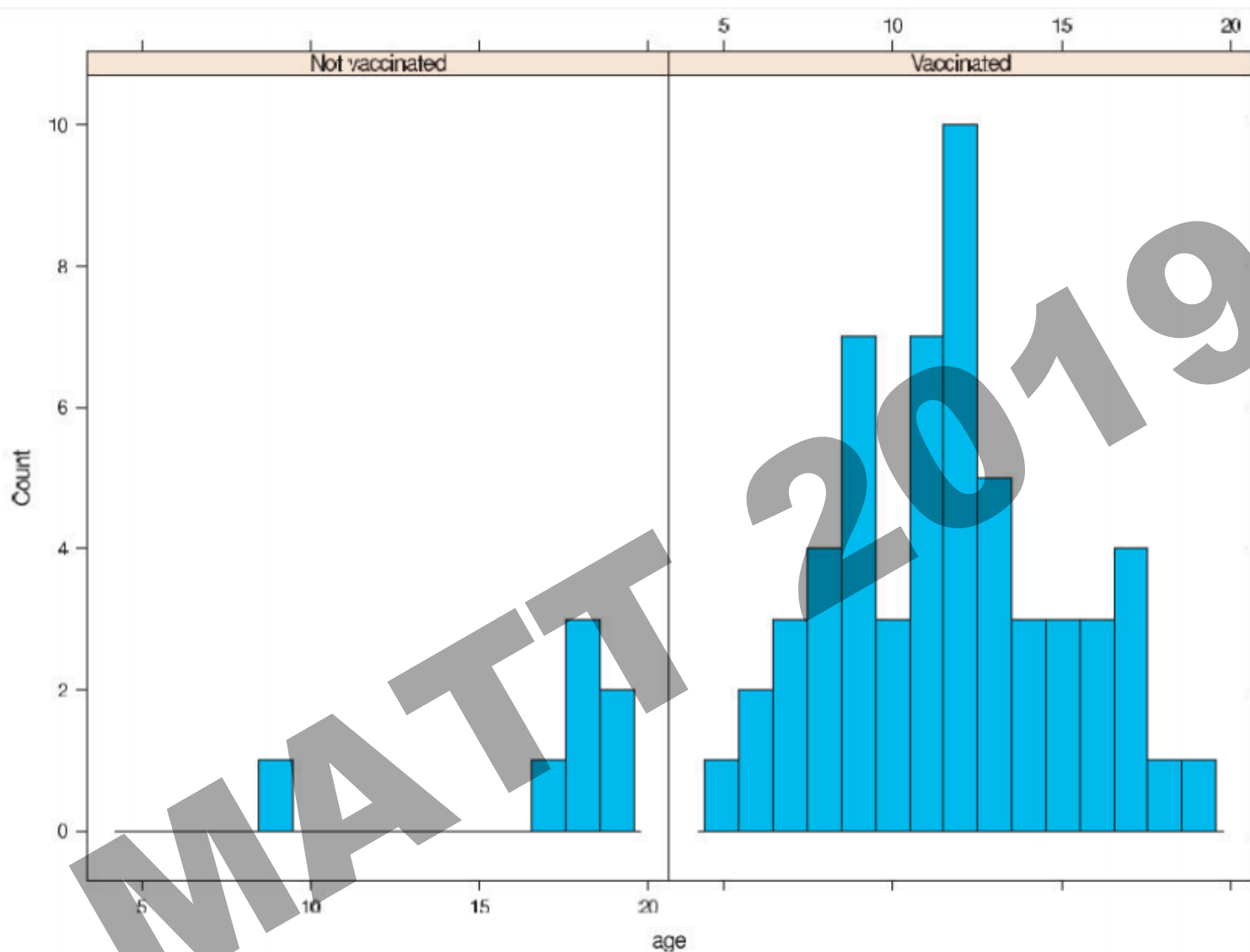
A narkolepszia-kataplexia incidenciája gyermekekben Finnországban





	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
— < 11 y	0.00	0.15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.39
— 11-16 y	1.04	0.00	0.76	0.25	0.50	0.51	2.08	1.33	8.67
— 17-19 y	1.50	2.07	1.59	1.59	1.56	1.52	2.51	1.97	5.46
— 20+ y	0.63	0.63	0.77	0.77	0.81	1.13	0.93	1.26	0.87

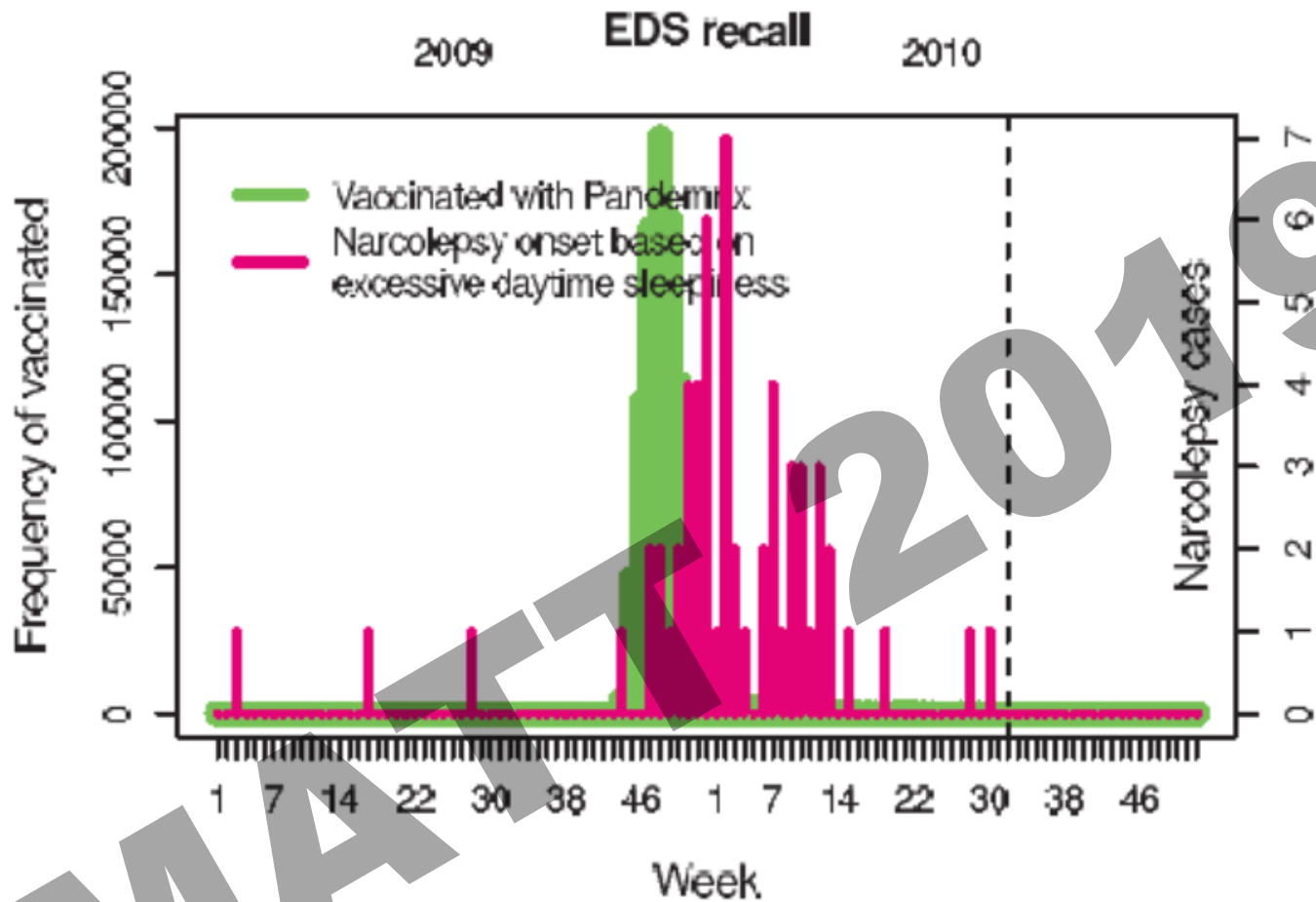
=> 17-szer magasabb incidencia 2010-ben gyerekekben



Az új narkolepsiások megoszlása kor szerint Pandemrix-szel oltottak és a nem vakcinált gyerekek és adoleszcensek között

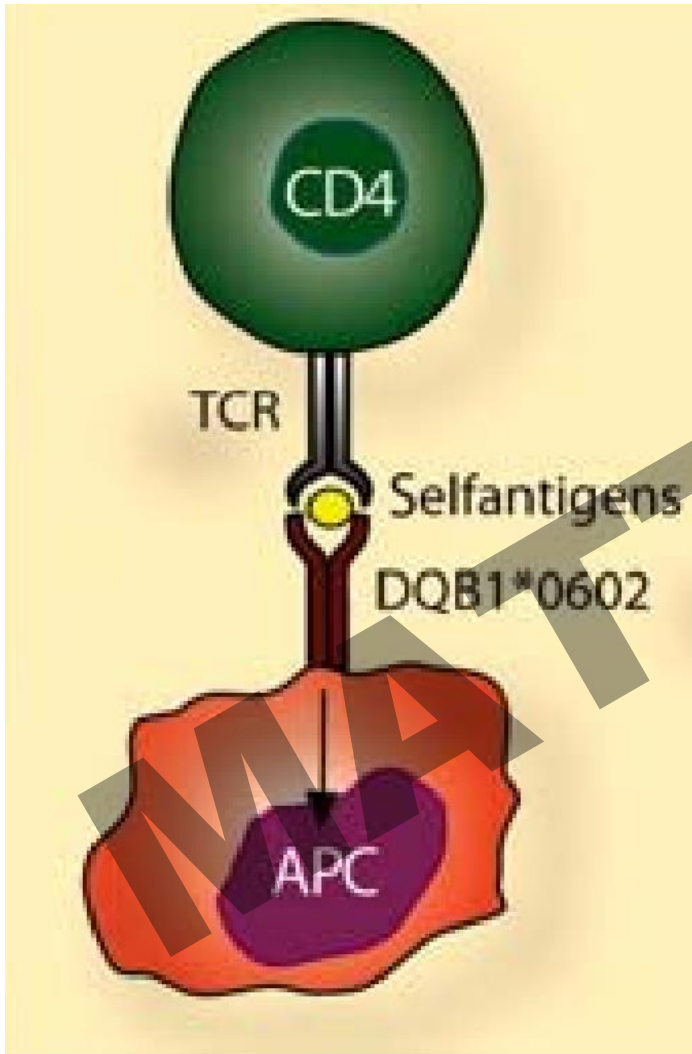
OR = 12.7 [6-31]

Nohynek, Plos ONE 2012



A vakcinációtól a narkolepszia kezdetéig 38 nap telik el

Narkolepszia + kataplexia Autoimmun hypotézis



HLA kapcsolódás

- GWAS
 - T-cell receptor alpha receptor
 - P2RY11 gén
- DNMT1 gén az ADCA-DN-ben
- Anti-streptococcalis és anti-tribble homológ 2 antitestek

Terápia

MATK 2019

Tekintettel arra, hogy a narkolepszia pontos patomechanizmusa még tisztázatlan oki kezelést (kivéve a tüneti narkolepsziákat!) ma még nem tudunk nyújtani.

A megfelelő diagnózison alapuló és időben elkezdett kezelés azonban igen eredményes lehet. A terápia mindig összetett, tünetre és egyénre szabott:

- Gyógyszeres kezelésből
- Speciális felismerésekre épülő életmód változtatásból
- Általánosabb életmódbeli és életvezetési tanácsokból, szociális elemekből áll.

Terápiás megközelítés

- A komorbid betegségek kezelése
- EDS kezelés
 - Struktúrált éjszakai alvás
 - Napali szunyókálások beiktatása (rendszeresen, vagy ha szükséges)
 - Szimpatikomimetikumok
 - Nem szimpatikomimetikumok, pl armodafinil, modafinil vagy sodium oxabát
- Kataplexia kezelése
 - Antidepresszánsok (TCA-ok, SSRI-ok)
 - Sodium oxabát
- Alvásfragmentáció
 - Alváshigiéne
 - Altatók (behtárolt mennyiségben)
 - Sodium oxabát

Az EDS megoldására szolgáló gyógyszerek

Vegyület név	DD (mg)	T1/2 (h)	Ajánlás és bizonyítékok szintje-*	Jellemző mellékhatások	Abúzus tolerancia, pszichés dependencia
Modafinil	200-800	10-12	A I	Fejfájás, feszültség, gyógyszerinterakciók (P450)	Nincs
<i>Methylphendiat</i>	10-150	8-12	C IV	Feszültség, tremor, palpitáció, RR emelkedés, kóros szimpatikotónia, étvágytalanság.**	Van**
<i>Dextroamphetamin</i>	50-100	10-30	C V	Feszültség, tremor, palpitáció, RR emelkedés, kóros szimpatokitónia, étvágytalanság.	Van
<i>Methamphetamin</i>	5-100	12-34	C V	palpitáció, RR emelkedés, kóros szimpatokitónia, hányás, étvágytalanság	Van
Selegilin	20-40	9-14	C V	Hányinger, szájszárazság, zavartság, szédülés	Nincs

Ébénlétet fokozó szerek

Mechanizmus

- Koffein: adenosin receptor antagonist
- Szimpatikomimetikumok: a dopamin, a norepinefrin és a szerotonin működésének fokozása
- Hisztamin 3 receptor agonista
- Hypocretin stimuláció

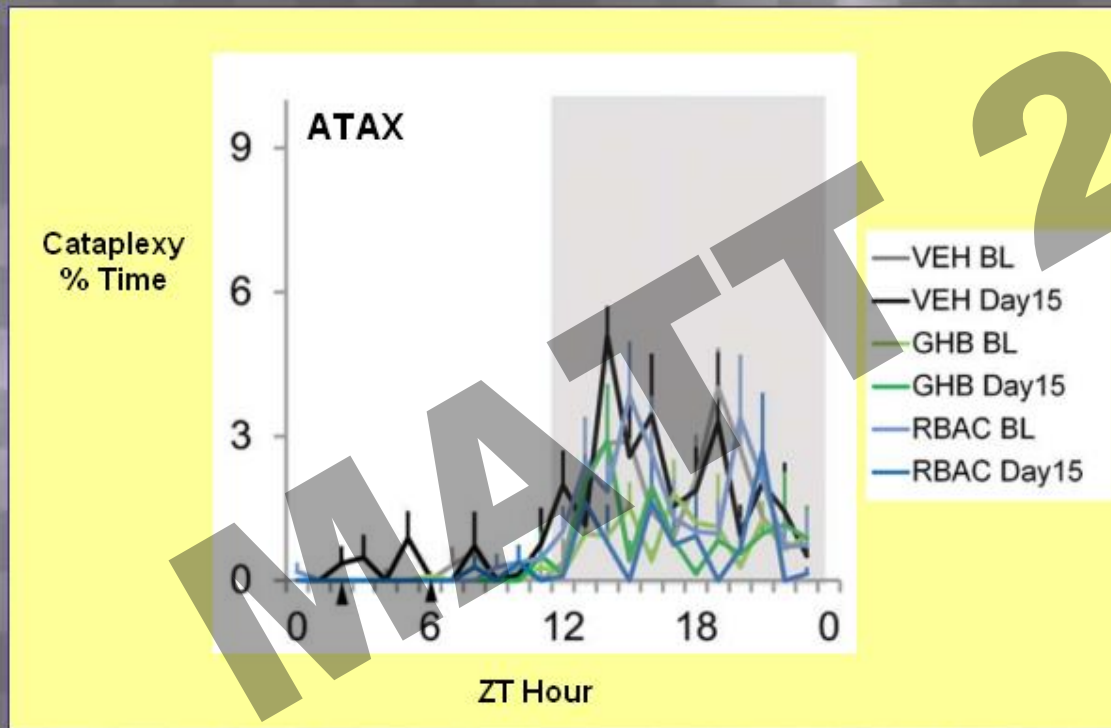
MAT 2019



Cataplexiás rohamok (és disszociált REM jellemzők) gátlására használt szerek

Vegyület név	DD(mg)	T1/2(h)	Ajánlás és bizonyítékok szintje-*	Jellemző mellékhatás
Triciklikus antidepresszánsok				
clomipramin	50-250	32	C V	Szájszárazság, izzadás, aluszékonyság
imipramin	50-300	6-20	C V	Szájszárazság, dysuria, székrekedés, aluszékonyság
protryptilin	5-30	67-89	C IV	Szájszárazság, dysuria, székrekedés
SSRI				
fluoxetin	20-60		C V	Fejfájás, sexuális diszfunkció, szájszárazság
nSSRI				
venlafaxin	37,5- 375	3-7	C V	Fejfájás, szájszárazság, hányinger, inszomnia, RR emelkedés
Egyéb				
GHV	3 -9	0.5-1	B II	Hányinger, fejfájás, szédülés, Enuresis nocturna, alvajárás.
selegilin	20-40	9-14	C V	Hányinger, szájszárazság, zavartság, szédülés

GABA-B Agonism Promotes Sleep and Reduces Cataplexy in Murine Narcolepsy



VEH-BL: vehicle baseline, GHB-BL: gamma-hydroxybutyrate baseline, RBAC-BL: R-baclofen baseline

Cataplexy decreased from baseline in 57% and 86% of mice after GHB and R-BAC, respectively, whereas cataplexy increased in 79% of the mice after VEH.

At the doses tested, R-BAC suppressed cataplexy to a greater extent than GHB.

These results suggest utility of R-BAC-based therapeutics for narcolepsy.

MAY 2019

Jazz Pharmaceuticals[®] NDC 68727-100-01

Indicated for the treatment of moderate to severe obstructive sleep apnea (OSA) in adults.

Formulation: 500 mg/mL sodium oxybate in Purified Water, USP

Contents: One 180 mL bottle per package. Each package contains one 180 mL bottle.

Indications: For the treatment of moderate to severe obstructive sleep apnea (OSA) in adults.

XYREM
(sodium oxybate) oral solution

500 mg/mL sodium oxybate in Purified Water, USP
One 180 mL Bottle

CAUTION: MUST BE DILUTED BEFORE USE
For oral administration only

WARNING: Keep This and All Other Medications Out of Reach of Children

R_x only

Jazz Pharmaceuticals[®] NDC 68727-100-01

XYREM
(sodium oxybate) oral solution

500 mg/mL sodium oxybate in Purified Water, USP

One 180 mL Bottle

MUST BE DILUTED BEFORE USE
For oral administration only

See the Instructions for Use for more information.

Warnings: Keep This and All Other Medications Out of Reach of Children

Store at 20° to 25° (68° to 77°F)

Excipients: purified water, USP

See USP Controlled Substances Information

R_x only

7/18, 4/19 Rev. 2018

70000312 EXP

Two 180 mL bottles of XYREM oral solution in amber plastic bottles with white caps.

One 1 mL oral syringe with a white plunger and a scale.

Sodium Oxybate (XYREM)

- Javítja az éjszakai alvást
 - Növeli a SWS mennyiségét
 - Csökkenti az arousalok és az ébredések számát
- Eliminálja a kataplexiát
- Csökkenti a vivid álmokat, rémálmokat és hallucinációkat
- Megszünteti az alvásparalízist
- Az egyetlen gyógyszer, amely a narkolepszia valamennyi tünetét gyógyítja

Angyalpor, Gina – szexdrog a szórakozóhelyeken



Angyalpor néven, de **szexdrog**-ként is szokás emlegetni ezt a szagtalan és színtelen folyadékot, amely tökéletesen alkalmas arra, hogy gyanútlan lányok italába töltve akarat nélküli lényé változtassa őket.

A **Ginát** bódult, euforikus állapot előidézésére, vagy randidrogként nemi erőszak elkövetésére használják. Számos lány esett már áldozatául ennek a veszélyes drognak.

A GHB vagy köznyelvben a **Gina** a természetben is előforduló anyag. Kis mennyiségben még az emberi szervezetben is megtalálható. Több országban is tiltott kábítószer. Gyógyszerként a Jazz Pharmaceuticals nevű cég állítja elő nátrium só formájában és **Xyrem** néven forgalmazza. Az orvoslásban érzéstelenítésre, kóros állapotok kezelésére használják, mint az álmatlanság, klinikai depresszió, narkolepszia és alkoholizmus.

A fogyasztásakor jelentkező hatások hasonlítanak az alkohol és az ecstasy használatakor fellépő tünetekre, mint pl. eufória, gátlástalanul fokozott érzékiség.

Ma már nem kell alkohol ahhoz, hogy valakivel akarata ellenére – és a tudta nélkül – szexuális kapcsolatot létesítsenek, elég pár csepp **Gina** ahhoz, hogy akár csoportosan, órákon keresztül kövessenek el nemi erőszakot az áldozaton.

A Gina színtelen, és szagtalan folyadék, ami könnyen italba keverhető. A GHB-t nehéz kimutatni, ugyanis az áldozat miután bedrogozták, képtelen felidézni a nemi erőszakot. A drogot egy nap után már a vizeletmintából is nehéz kimutatni.

Fejlesztés alatt álló terápiás megközelítések

- ***CBT-Hyperszomnia/Narkolepszia***
- ***Nem-hypocretin működés befolyásoláson alapuló terápiák***
 - Monoaminerg reuptake inhibitorok
 - SWS mennyiségi növelő szerek
 - H3R antagonisták/inverze agonisták
 - TRH analógok
- ***Hypocretin működés befolyásoláson alapuló terápiák***
 - Hypocretin-1
 - Hypocretin peptide agonisták
 - Nonpeptid agonisták
 - Hypocretin sejt transzplantáció
 - Gén terápia
- ***Immun terápiák***
 - szteroidok
 - IVIG
 - Plazmaferezis

Hisztaminerg H3 antagonisták

- A H3 receptor a hisztamin neuronokon lévő autoreceptor
- A H3 receptor stimulációja szedációt, míg antagonistája ébrenlétet okoz
- A H3 antagonista stimulálja a hisztamin neurotranszmissziót
- A H3 antagonisták kutyákban hatásosak voltak az álmoság és a kataplexia legyőzésére
- A H3 antagonisták promótták az ébrenlétet hypocretin neuronjaiktól megfosztott egerekben (ataxin-3)

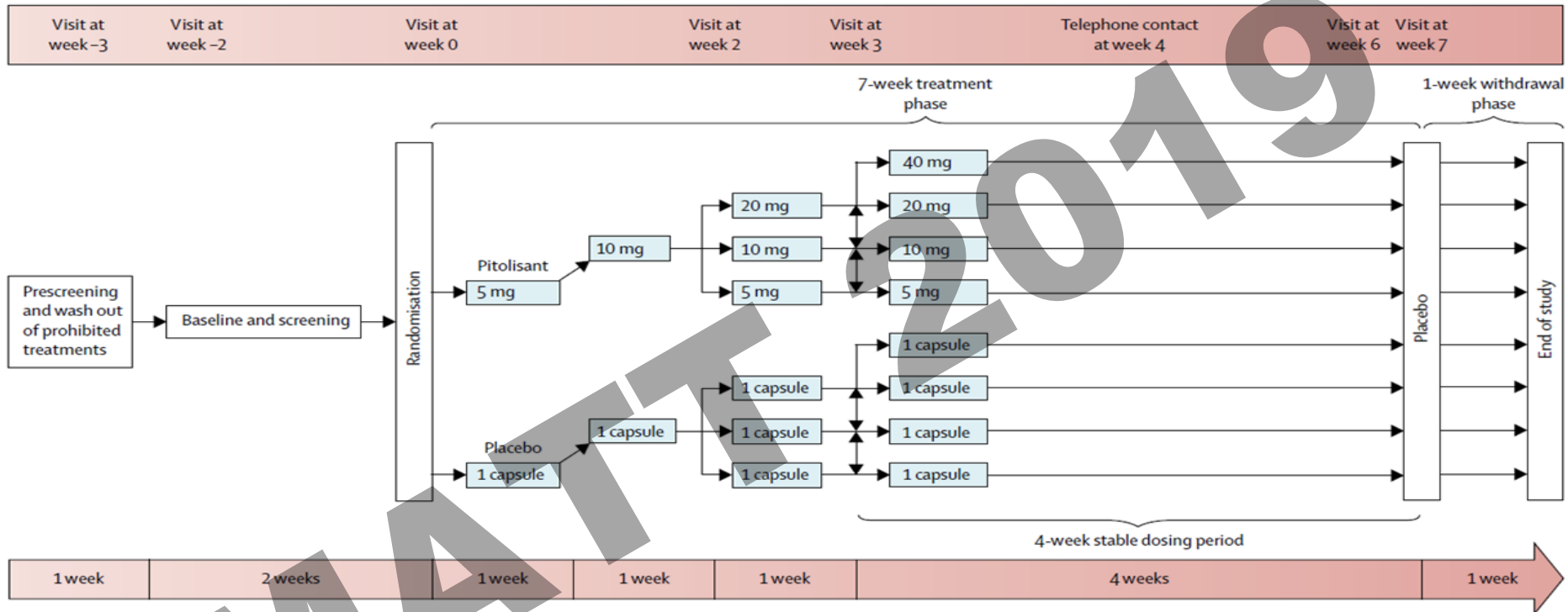
Pitolisant

- A histamine receptor inverse agonist / antagonist.
- Selective for the H3 subtype.
- Available in Europe.



Dauvilliers et al; HARMONY I study group. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomized trial. *Lancet Neurol.* 2013 Nov;12(11):1068-75.

HARMONY-CTP design



- Before randomization: 3 weeks selection period: 1 week wash-out period
- Duration of treatment: 7 weeks: 3 weeks of titration and 4-week stable dose
- 1 week placebo single-blind withdrawal period
- Individual titration (5-40 mg/d) according to efficacy and tolerance

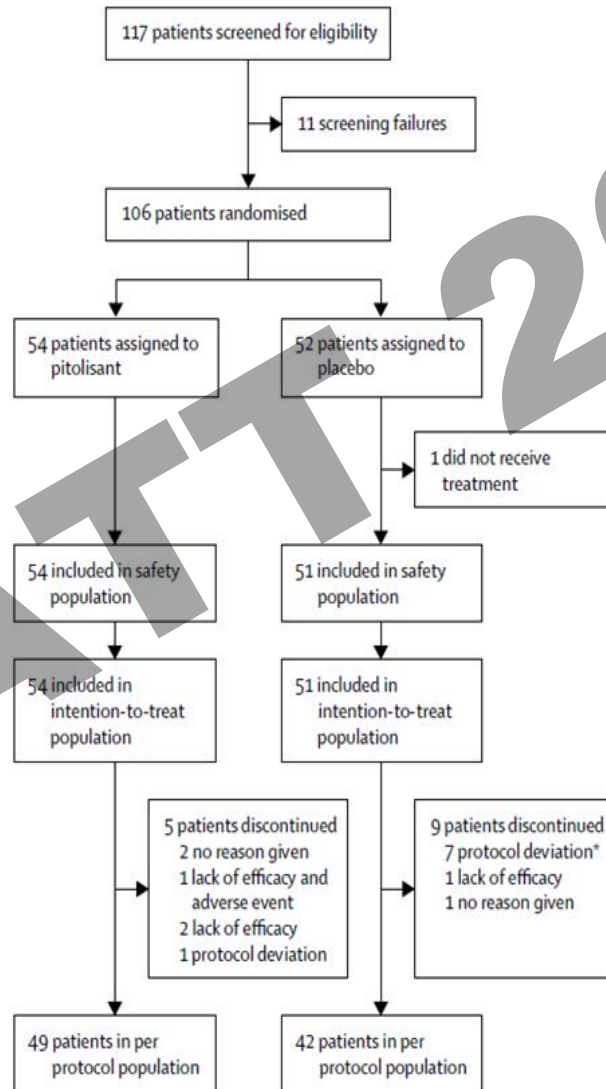
HARMONY-CTP results

117 patients screened

- 106 eligible and randomized:
 - 54 pitolisant
 - 52 placebo
- 105 with at least 1 dose

14 patients discontinued

- 5 in pitolisant group
- 9 in placebo group



Baseline characteristics:

- Quite similar in both group

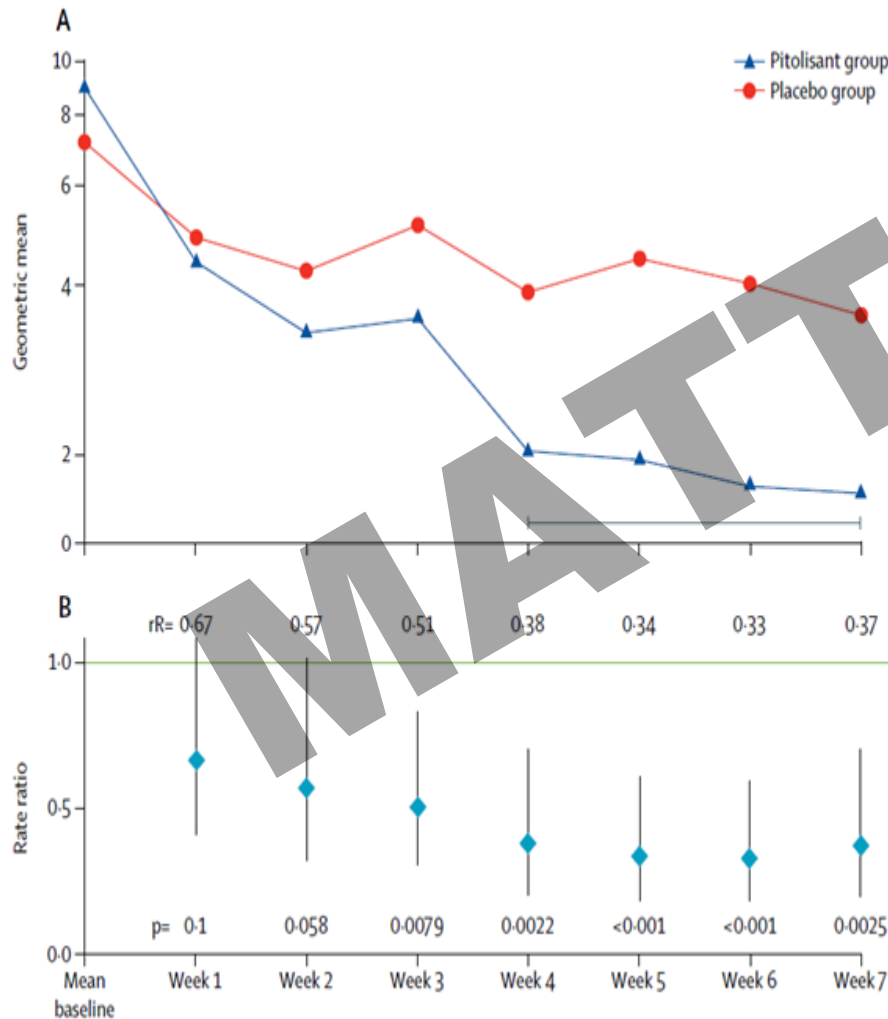
POPULATION CHARACTERISTICS	Pitolisant group (n=54)	Placebo group (n=51)
Median age, years	34 (18-64)	39 (18-66)
Mean weight, kg	80.1 (17.8)	85 (18.3)
Mean height, cm	171.4 (9.1)	172 (10.7)
Mean body mass index, kg/m ²	27.2 (5.2)	28.8 (6)
Men	26 (48%)	27 (53%)
Cataplexy episodes per week at prescreening	11 (8.9)	9.2 (8.8)
Mean sleep latency	4.2 (3.2)	4.7 (4.5)*
Mean ESS score at screening	17.3 (3.3)	17.1 (3.4)
History of associated symptoms		
Hallucinations	36 (67%)	32 (63%)
Ongoing hallucinations	32 (60%)	27 (53%)
Automatic behaviour	16 (30%)	14 (28%)
Ongoing automatic behaviour	13 (24%)	13 (26%)
Disturbed night sleep	37 (69%)	32 (63%)
Ongoing dyssomnia	33 (61%)	31 (61%)
Sleep paralysis	32 (59%)	32 (63%)
Ongoing sleep paralysis	24 (44%)	30 (59%)
Number of patients with at least one cataplexy medication in previous 3 months	22 (41%)	41 (80%)
Number of patients continuing cataplexy medications during the trial	4 (7%)	8 (16%)
Mean BDI-13 item score at screening	5.3 (4.1)	5.3 (4.3)

Data are median (range), mean (SD), or n (%). ESS=Epworth Sleepiness Scale. BDI=Beck Depression Inventory. *Mean sleep latency in the placebo group had 49 patients.

Table 1: Demographics and baseline characteristics (intention-to-treat population)

HARMONY-CTP: primary endpoint results

Changes in weekly cataplexy rates (WRC) during treatment



Main endpoint: WRC reduction (W4 to 7)

- Reduction vs baseline
 - In pitolisant group : **-75%**
 - In placebo group: **-38%**
- Pitolisant vs placebo:
Ratio = 0.51 [95% CI (0,43-0,60)], p= < 0,0001

Other analysis:

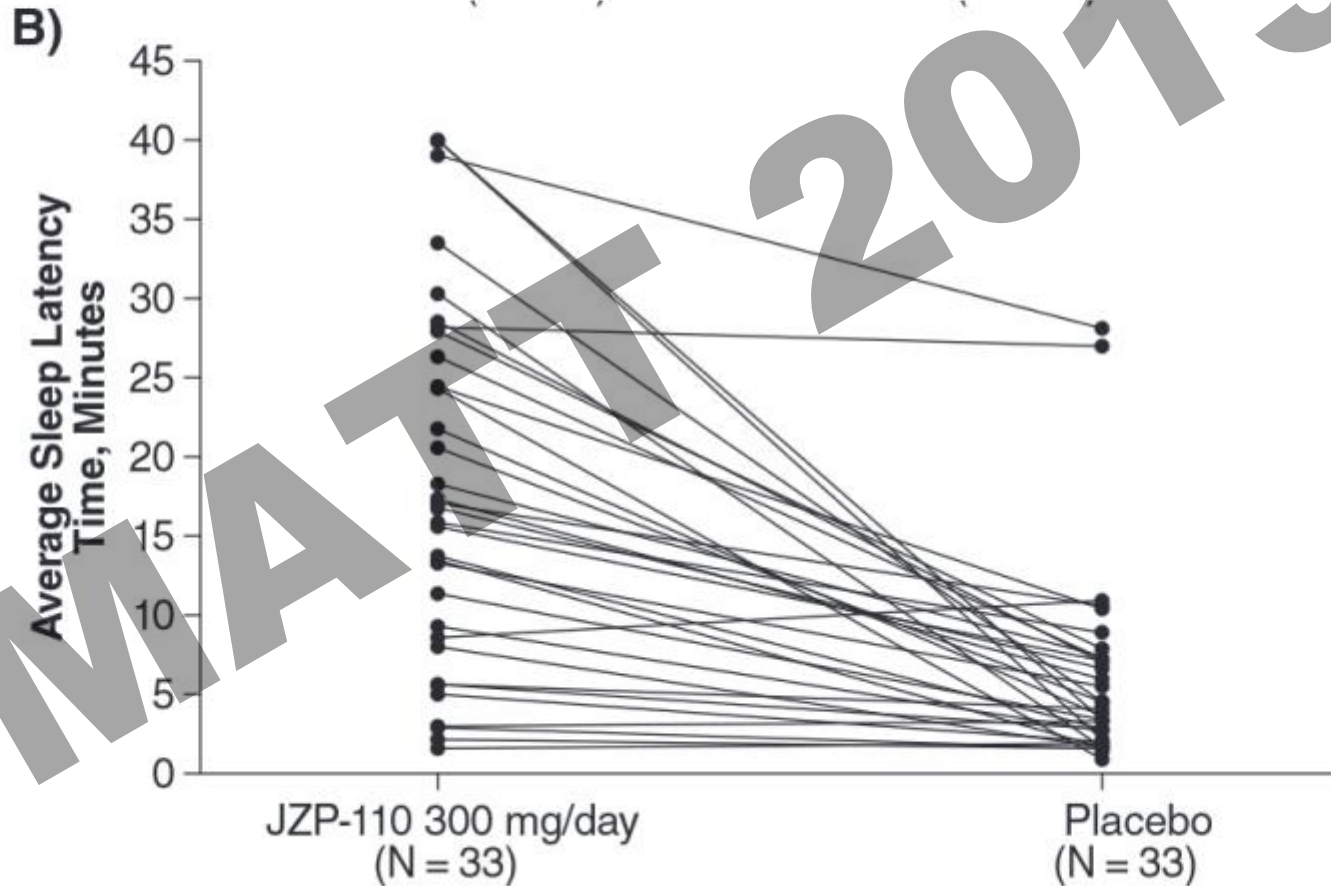
- Ratio and p values at each visit
 - All ratios in favour of pitolisant
 - Each p value < 0,05
- The effect remains significant at the different stable doses:
 - 40 mg: n=35
 - 20 mg: n=9
 - 10 mg: n=7



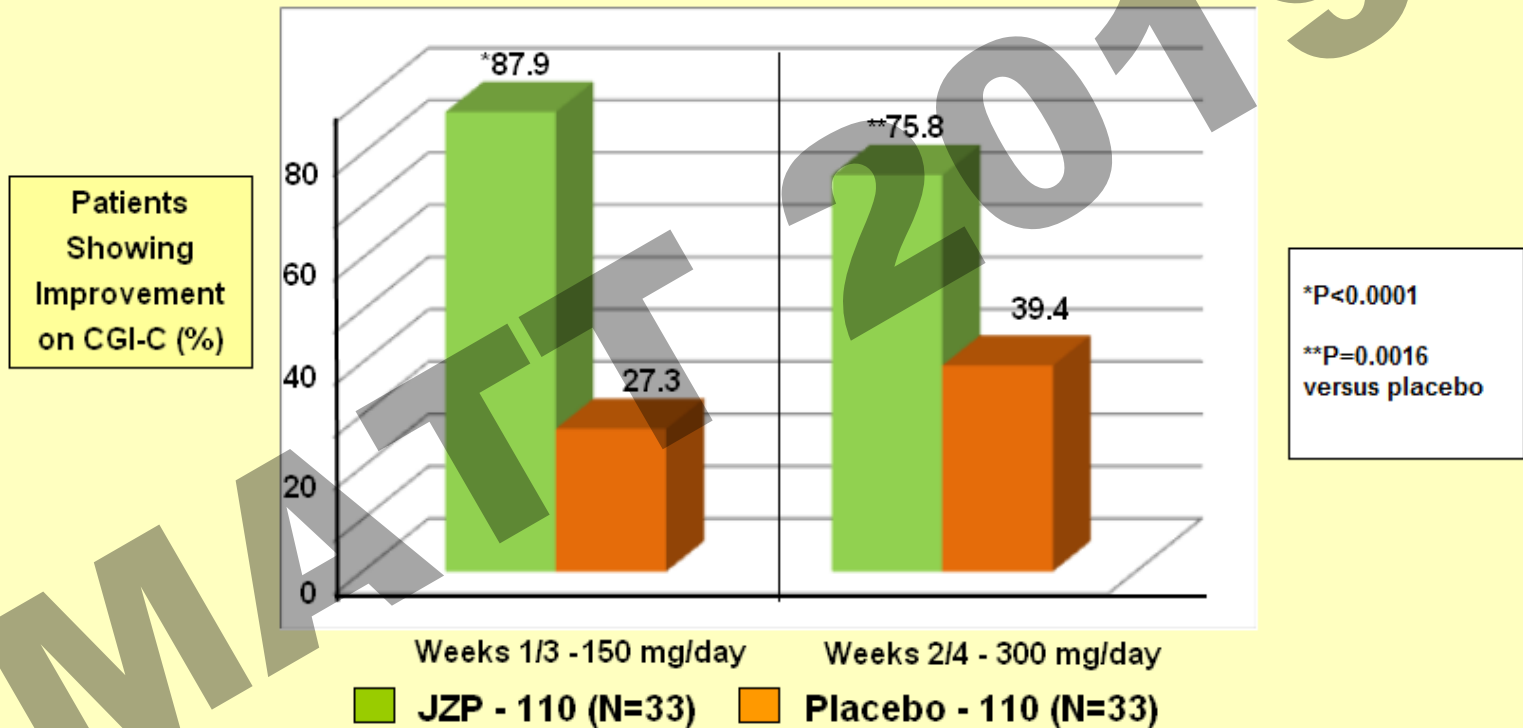
MAT 2019

JZP-110

JZP-110 is a wake-promoting agent with dopaminergic and noradrenergic activity.



JZP-110



The efficacy of JZP-110 for impaired wakefulness and excessive sleepiness was observed at 150-300mg/day and as early as one week after initiating treatment.

Orexin terápia

Mivel a hypocretin/orexin hiány okozza a narkolepsziát az emberben, így a narkolepszia kezelés legjobb standardja valószínűleg a hiányzó neurotranszmitter pótlása lenne.

Célszerű lenne a hypocretin-1 (stabilabb, mint a hypocretin-2) beadása mind a vérben, mind a CSF-ben. A vér-agy gát azonban a hipokretin-1 számára áthatolhatatlan.

Az intranazális adagolás ígéretes, mivel a hypocretin az agyba kerülhet, ha orron keresztül adnák be őket. Nincs még a piacon ilyen szer.

Sejt transzplantáció

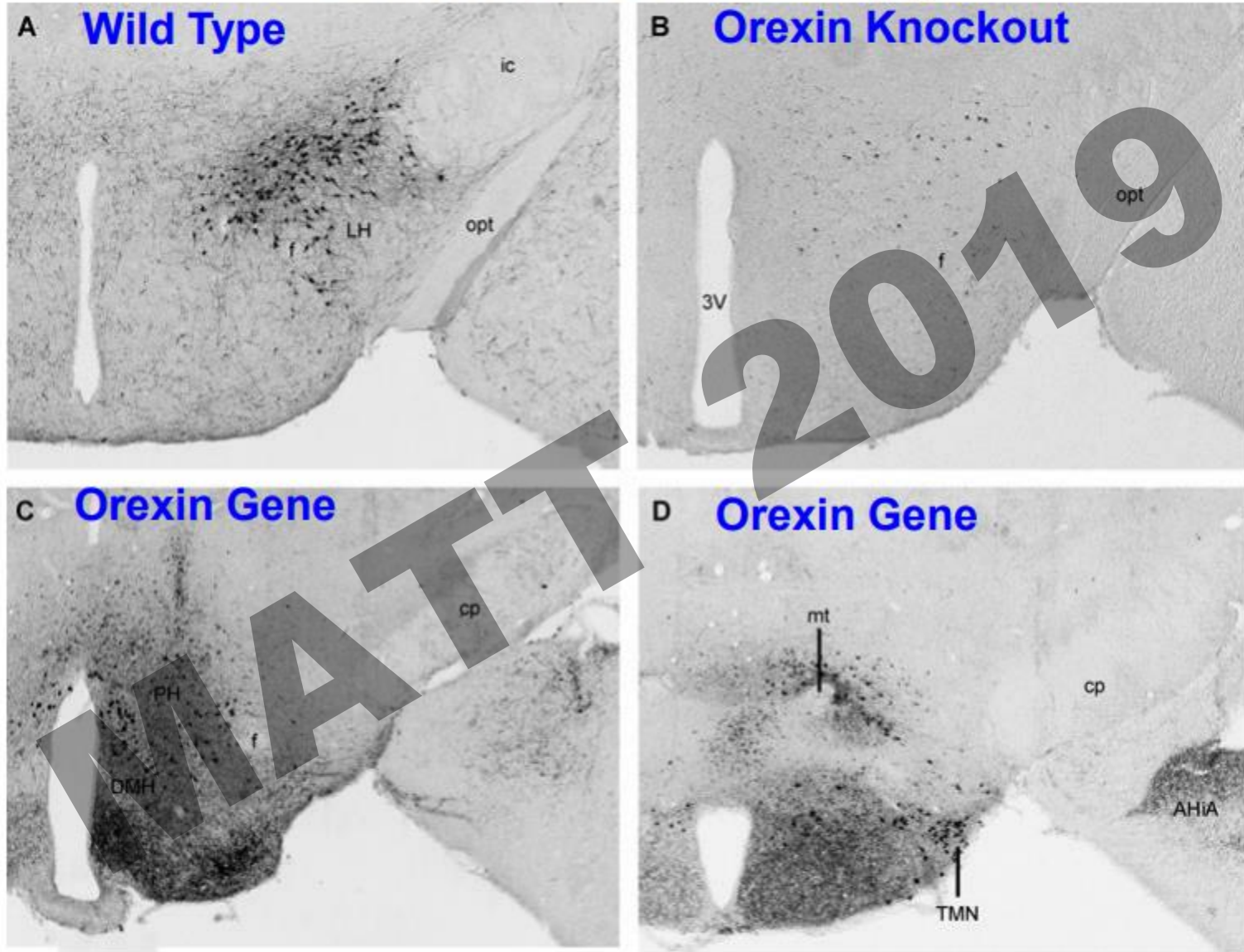
Bizonyították, hogy a 8-10 napos patkány kölykök hátulsó hypothalamusából származó hypocretin neuronok szuszpenziós sejtei életben képesek maradni, ha azokat átültetik felnőtt patkányokban agytörzsének hídjába. Ezek a tanulmányok rámutattak a transzplantáció terápiás eszközként történő lehetséges felhasználására a narkolepszia kezelésében.

Számos kérdés még megoldatlan: az átültetett sejtek alacsony túlélési aránya, a donor sejtek korlátozott elérhetősége és a graftra adott immunreakció, tekintettel a narkolepszia autoimmun hipotézisére.

Génterápia

A hypocretin expresszióját lehetővé tevő transzgén vírussal történő leadása megfelelő anatómiai lokalizáció nélkül is hatékonynak bizonyult egerekben. Megfelelő vektorra van szükség.

Orexin Gene Therapy

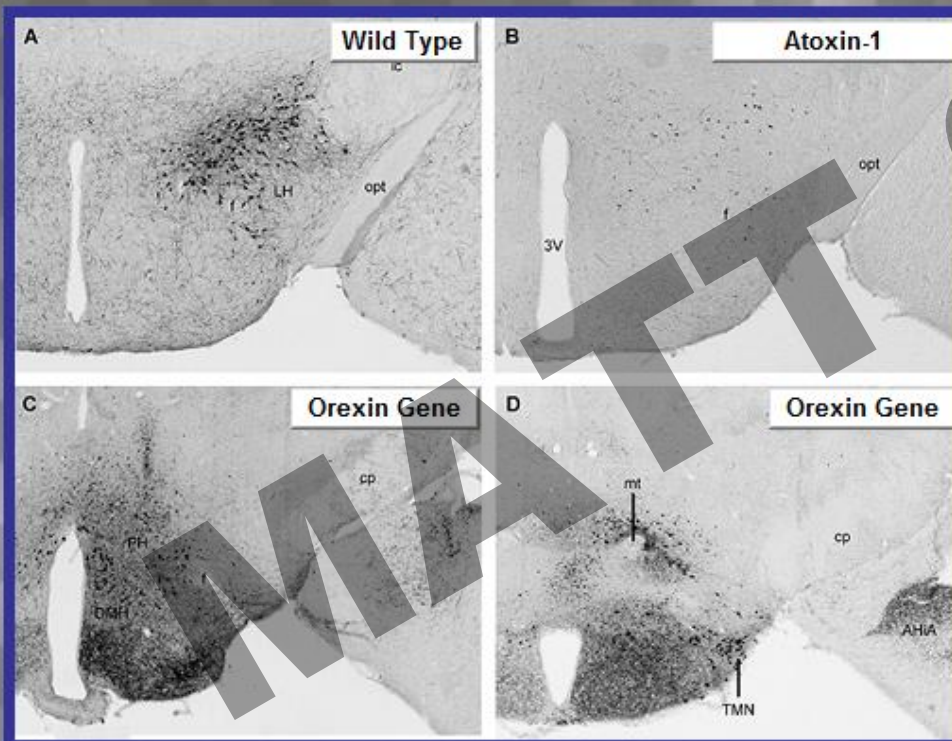


Orexin gene therapy restores the timing and maintenance of wakefulness in narcoleptic mice.

Kantor S, Mochizuki T, Lops SN, Ko B, Clain E, Clark E, Yamamoto M, Scammell TE.

Sleep. 2013 Aug 1;36(8):1120-38. doi: 10.5665/sleep.2870

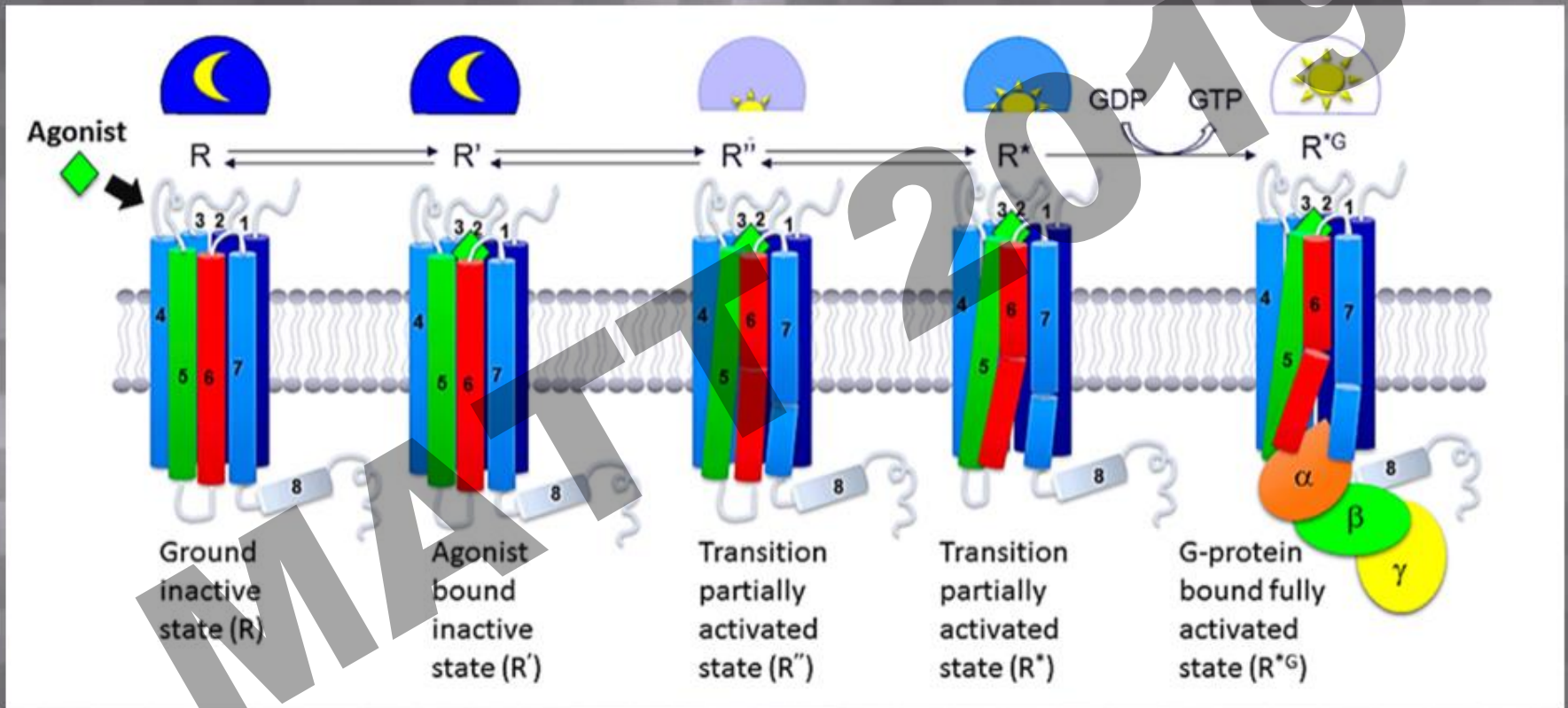
Hypocretin Gene Transfer



Substantial improvements in sleepiness and other symptoms of narcolepsy demonstrate the effectiveness of orexin gene therapy in a mouse model of narcolepsy.

Additional work is needed to optimize this approach, but in time, AAV-orexin could become a useful therapeutic option for patients with narcolepsy.

Orexin 2 Receptor Agonist - recently discovered



First selective nonpeptidic orexin 2 receptor (OX2R) agonist

Hypocretin Peptide Receptor Agonists

- A hypocretin peptide receptor agonist associated with small hypocretin peptide sequences may be a useful therapy. However transfer through the blood brain membrane is a problem.
- Hypocretin peptide analogues that target either Hcrtr1 and/or Hcrtr2 may serve as a hypocretin receptor agonist.

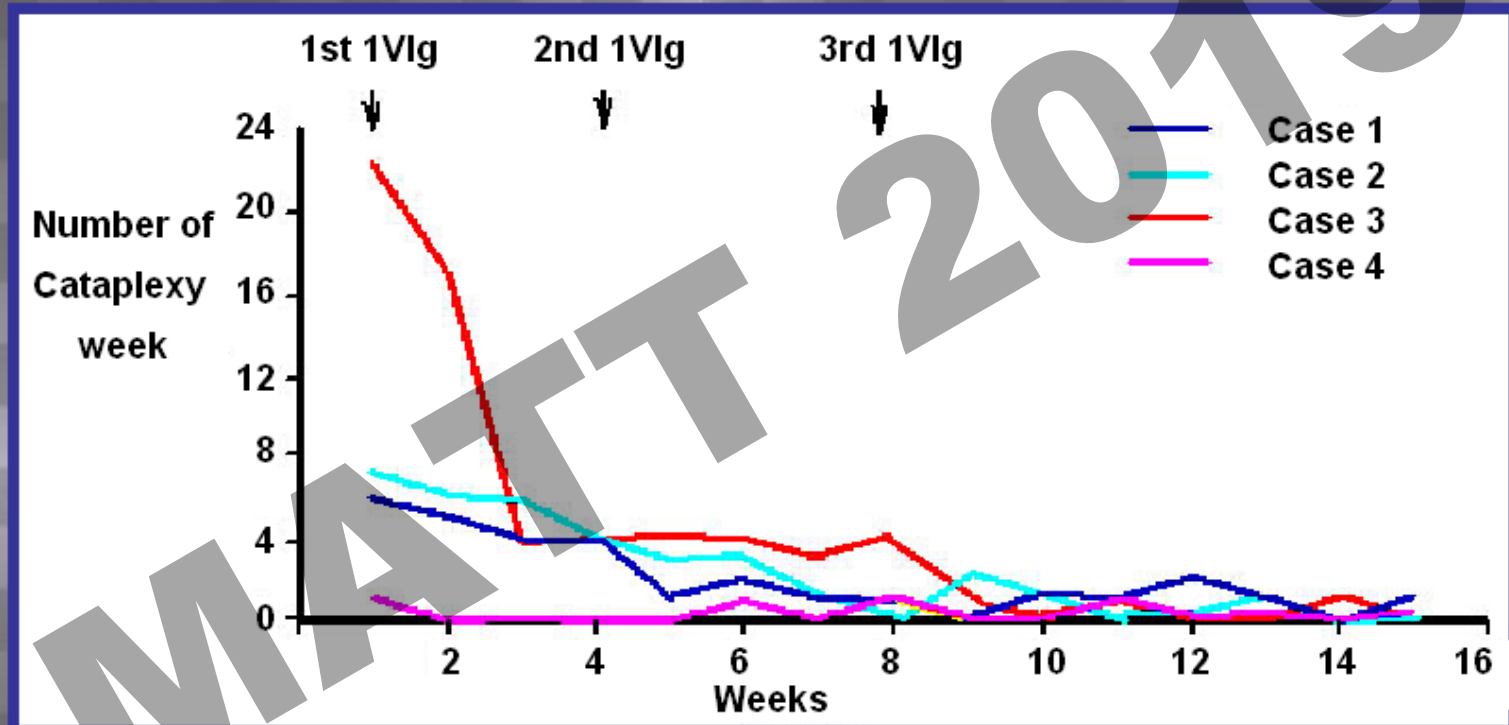
Immunterápia

A narkolepszia autoimmun rendellenesség, ezért gyógyításának logikus módja az immunrendszer működését módosító gyógyszerek alkalmazása.

A szteroidok azonban nem voltak hatásosak. Az intravénás immunoglobulinok, valamint a plazmaferezis alkalmazásának eredményei nem voltak egyértelműek.

(Silber et al 2007; Hecht et al 2003; Lecendreux et al 2003; Dauvilliers et al 2004; Zuberi et al 2004; Fronczek et al 2008.)

Immune-based Therapies



Cataplexy response to intravenous immunoglobulins (IVIg) treatment in four patients with narcolepsy. The number of cataplectic attacks per week was scored by each patient during a 15-week follow-up.

Köszönöm a figyelmet!

MATT 2019

*Hányszor mondtam
már, hogy ne igyál
kávét szeptember
után!*

