

Schlafstörungen



Daridorexant, ein Orexin-Rezeptorantagonist zur Therapie von Schlafstörungen

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener
Mit einem Kommentar des Autors

Der Orexin-Rezeptorantagonist Daridorexant bewirkte in einer Placebo-kontrollierten Dosisfindungsstudie eine dosisabhängige Reduktion der Wachzeit nach Schlafbeginn bei Personen mit Schlafstörungen.

Die Identifizierung des Orexin-(Hypocretin-)Signalwegs eröffnete vielversprechende therapeutische Strategien mit Orexin-Rezeptorantagonisten. Diese Substanzen sollten Schlafmittel sein, die zu einer geringeren Tagesmüdigkeit führen als traditionelle Schlafmittel. Suvorexant, ein dualer Orexin-Rezeptorantagonist, wurde erstmals 2014 in den USA für die Behandlung von Schlafstörungen zugelassen. *Daridorexant* (ACT-541468) wurde auf der Grundlage von pharmakokinetischen (PK) und pharmakodynamischen (PD) Modellierungen von 20 Strukturanaloga aus mehr als 25 000 synthetisierten Molekülen ausgewählt. Klinische Studien an jungen und älteren gesunden Probanden, die Daridorexant in Dosen von 5 bis 200 mg erhielten, zeigten ein günstiges Verträglichkeitsprofil. Die Halbwertszeit betrug etwa sechs Stunden und die maximale Plasmakonzentration trat zwischen 0,8 und 2 Stunden nach der Einnahme auf [1].

Ziel der hier referierten Studie war es, die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Daridorexant auf objektive und subjektive Schlafparameter bei Patienten mit Schlafstörungen ≥ 30 Minuten zu untersuchen.

Studiendesign

Einschlusskriterium war eine „latency to sleep onset“ (LSO) ≥ 30 Minuten, eine „wake after sleep onset“ (WASO)

≥ 30 Minuten, eine Gesamtschlafdauer (total sleep duration [TST]) $\leq 6,5$ Stunden an mindestens drei von sieben aufeinander folgenden Nächten und eine Einschlafzeit zwischen 21:30 und 00:30 Uhr. Die Teilnehmer, Erwachsene ≤ 64 Jahre, wurden gleichmäßig randomisiert zu Placebo, Daridorexant (5, 10, 25 oder 50 mg) oder 10 mg Zolpidem täglich für 30 Tage (Tab. 1).

Der primäre Studienendpunkt war die Veränderung der Wachzeit nach Schlafbeginn (WASO) an den Tagen 1 und 2 verglichen mit der Baseline in der Polysomnographie. Sekundäre Endpunkte waren die Änderung der Latenzzeit bis zum Schlaf (LSO) von der Baseline bis zu den Tagen 1 und 2, Änderung der subjektiven Wachzeit nach Schlafbeginn und subjektive Latenz des Schlafbeginns von der Baseline bis zur vierten Woche.

Studienergebnisse

Von 1005 untersuchten Probanden wurden 359 (64% weiblich) randomisiert und erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Das mittlere Alter betrug 44,7 Jahre. Die mittlere Wachzeit nach Schlafbeginn während der Baseline betrug 97,5 Minuten, die mittlere Latenz bis zum Schlaf 71,8 Minuten und die Gesamtschlafzeit 318 Minuten.

Die Wachzeit nach Schlafbeginn verkürzte sich von Baseline zu den Tagen 1 und 2 mit Placebo um 21,4 Minuten, mit Daridorexant je nach Dosis um 28,4

Tab. 1. Studiendesign

| Erkrankung | Schlafstörungen |
|--------------------|--|
| Studienziel | Wirksamkeit und Verträglichkeit von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen |
| Studientyp/Design | Randomisiert, interventionell, Phase II |
| Patienten | 359 |
| Intervention | <ul style="list-style-type: none"> ■ Daridorexant (5, 10, 25 oder 50 mg) ■ Zolpidem (10 mg) ■ Placebo |
| Primärer Endpunkt | Veränderung der Wachzeit nach Schlafbeginn an Tag 1 und 2 |
| Sponsor | Idorsia Pharmaceuticals |
| Studienregisternr. | NCT 02839200 (ClinicalTrials.gov) |

bis 47,1 Minuten und mit Zolpidem um 29,9 Minuten. Für Daridorexant fand sich eine signifikante Dosis-Response-Beziehung (2-seitiger p-Wert $< 0,001$ korrigiert für multiple Vergleiche). Das galt ebenso für die Latenzzeit bis zum Schlaf. Diese positiven Veränderungen hielten bis zu den Tagen 28 und 29 an ($p=0,050$ bzw. $p=0,042$). Ähnliche dosisabhängige Veränderungen wurden für das subjektive Aufwachen nach Schlafbeginn und die subjektive Latenzzeit bis zum Schlafbeginn beobachtet. Die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen betrug 35%, 38%, 38% und 34% für 5, 10, 25 und 50 mg Daridorexant verglichen mit 30% für Placebo und 40% für 10 mg Zolpidem. Lediglich Kopfschmerzen waren bei Daridorexant und Zolpidem häufiger als bei Placebo. Zusammengefasst bewirkt Daridorexant eine dosisabhängige Reduktion der Wachzeit nach Schlafbeginn bei Probanden mit Schlafstörungen.

Kommentar

Die Dosisfindungsstudie zeigt eine dosisabhängige Wirksamkeit des Orexin-Rezeptorantagonisten Daridorexant zur Behandlung von Schlafstörungen. Durch die kurze Halbwertszeit kam es zu keinem Überhang mit Benommen-

heit oder Müdigkeit am nächsten Morgen. Die Wirksamkeit der höheren Dosierungen von Daridorexant entsprach der von 10 mg Zolpidem. Über vier Wochen hinweg zeigte sich kein Wirkungsverlust. Die Studie schloss ältere Patienten aus, bei denen Schlafstörungen und Nebenwirkungen von Schlaf-

mitteln häufiger sind. Die Studie kann keine Daten zur Langzeitsicherheit von Daridorexant liefern.

Quelle

Dauvilliers Y, et al. Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist to treat insomnia disorder. *Ann Neurol* 2020;87:347–56.

Literatur

1. Muehlan C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the dual orexin receptor antagonist daridorexant in Japanese and Caucasian subjects. *J Clin Psychopharmacol* 2020;40:157–66.

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD)



Tocilizumab versus Azathioprin zur Therapie der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer randomisierten offenen Studie in China mit 118 Patienten mit NMOSD war eine Therapie mit Tocilizumab wirksamer als eine Therapie mit Azathioprin.

Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) ist eine Autoimmunerkrankung des Zentralnervensystems mit Manifestation an den Sehnerven und im Rückenmark. Die Erkrankung verläuft typischerweise in Schüben. Die meisten Leitlinien empfehlen bisher eine Therapie mit Azathioprin, obwohl es dazu keine guten randomisierten Studien gibt. Tocilizumab (RoActemra®) ist ein humanisierter IgG1-Antikörper gegen lösliche und membrangebundene Interleukin-6-Rezeptoren, der bisher zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis verwendet wird. Eine Zulassung besteht auch für die Riesenzellarteriitis. Eine Vergleichsstudie zwischen Azathioprin und Tocilizumab wurde bisher nicht durchgeführt.

Studiendesign

Die offene, multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie wurde an sechs Krankenhäusern in China durchgeführt und umfasste 60 Wochen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit

NMOSD und hoher Schubfrequenz mit einem Wert auf der EDSS-Skala (Extended disability status scale) von 7,5 oder weniger und mindestens zwei Erkrankungsschüben in den letzten 12 Monaten. Die Patienten erhielten entweder 8 mg/kg Tocilizumab i.v. alle vier Wochen oder 2 bis 3 mg/kg Azathioprin pro Tag als orale Gabe. Die Erhebung der Endpunkte erfolgte verblindet. Der primäre Studienendpunkt war die Zeit bis zum ersten erneuten Krankheits-schub.

Ergebnisse

Zwischen November 2017 und August 2018 wurden 118 Patienten rekrutiert, von denen 59 Tocilizumab und 59 Azathioprin erhielten. Die Patienten waren im Mittel 47 Jahre alt und die Erkrankung bestand seit 6,1 Jahren. Bei 87 % der Patienten ließen sich Aquaporin-4-Antikörper nachweisen. Die Schubrate in den vorausgegangenen 24 Monaten betrug 1,7. Der EDSS-Score zu Beginn der Studie betrug 4,5. 79 % der Patien-

ten hatten eine Optikusneuritis erlitten und 94 % eine Myelitis. Bei 39 % der Patienten bestanden andere Autoimmunerkrankungen.

Die mediane Zeit bis zum ersten Rezidiv der NMOSD betrug 78,9 Wochen in der Tocilizumab-Gruppe versus 56,7 in der Azathioprin-Gruppe (Interquartils-spanne [IQR] 58,3–90,6 vs. 32,9–81,7; $p=0,0026$). Acht (14 %) der 59 Patienten in der Tocilizumab-Gruppe und 28 (47 %) von 59 Patienten in der Azathioprin-Gruppe hatten am Ende der Studie einen Rückfall (Hazard-Ratio [HR] 0,236; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,107–0,518; $p<0,0001$). In einer vordefinierten Subgruppenanalyse bei Patienten ohne begleitende Autoimmunerkrankungen hatten drei (9 %) von 34 Patienten in der Tocilizumab-Gruppe und 13 (35 %) von 37 Patienten in der Azathioprin-Gruppe am Ende der Studie einen erneuten Schub erlitten. Bei Patienten mit begleitenden Autoimmunkrankheiten hatten fünf von 25 Patienten (20 %) in der Tocilizumab-Gruppe einen Rückfall erlitten versus 15 von 22 Patienten (68 %) in der Azathioprin-Gruppe (HR 0,192; 95%-KI 0,070–0,531; $p=0,0004$).

Unerwünschte Wirkungen wurden bei 57 (97 %) von 59 Patienten in der Tocilizumab-Gruppe und 56 (95 %) von 59 Patienten in der Azathioprin-Gruppe dokumentiert. Behandlungsassoziierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten bei 36 (61 %) von 59 mit Tocilizumab behandelten Patienten auf und bei 49 (83 %) von 59 mit Azathioprin behandelten Patienten. Die häufigsten