

Solriamfetol verringert Einschlafneigung und Tagesschläfrigkeit

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Der neue Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Solriamfetol ist wirksam in der Behandlung der exzessiven Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie. In einer zulassungsrelevanten Phase-III-Studie ergaben sich hochsignifikante Besserungen bei der im Schlaflabor gemessenen Einschlafneigung und der subjektiv beurteilten Tagesschläfrigkeit im Vergleich zu Placebo. Als Nebenwirkungen traten unter anderem Kopfschmerzen, Appetitverlust und trockener Mund auf.

Exzessive Müdigkeit und Tagesschläfrigkeit gehören zu den Leitsymptomen der Narkolepsie. Für die symptomatische Behandlung stehen unter anderem Methylphenidat, Modafinil und (in den USA) Amphetamine und Armodafinil zur Verfügung. Limitiert wird deren Einsatz bei einigen Patienten aufgrund von Intoleranz, Suchtentwicklung und einer nicht ausreichenden Response.

Nun wurde mit Solriamfetol ein weiteres Medikament zur Behandlung der exzessiven Müdigkeit bei Narkolepsie (und bei obstruktiver Schlafapnoe) entwickelt. Solriamfetol ist ein selektiver Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, der seine Wirksamkeit und Sicherheit bereits in ersten klinischen Studien unter Beweis gestellt hat. Nun wurden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie TONES 2 publiziert.

Methodik

Teilnehmer der multizentrischen und multinationalen Studie (NCT02348593) waren erwachsene Patienten mit einer Narkolepsie vom Typ 1 oder 2 (Narkolepsie mit und ohne Kataplexie) und einer durchschnittlichen Schlaflatenz von unter 25 Minuten im multiplen Wachbleibetest (Maintenance of wakefulness test; MWT), einem Score von 10 oder höher in der Epworth Sleepiness Scale (ESS; Skala von 0 bis 24, Werte

ab 16 kennzeichnen eine exzessive Tagesschläfrigkeit) und einer nächtlichen Schlafzeit von normalerweise mindestens sechs Stunden. Randomisiert erhielten sie Solriamfetol in Dosierungen von einmal täglich 75, 150 oder 300 mg oder Placebo.

Die primären Endpunkte umfassten die durchschnittlichen Veränderungen im MWT und ESS jeweils von Studienbeginn bis Woche 12. Die Veränderungen in der Gesamteinschätzung durch die Patienten, gemessen anhand des Patient-Global-Impression-of-Change-(PGI-C-)Fragebogens, bildete den wichtigsten sekundären Endpunkt.

Ergebnisse

Die Daten von 231 bzw. 236 Patienten wurden in der modifizierten Intention-to-treat-Analyse (Probanden mit mindestens einer Dosis ihrer Studienmedikation) bzw. der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Positive Veränderungen in

MWT und ESS von Studienbeginn bis Woche 12 traten in den Gruppen mit der 150- und 300-mg-Dosierung auf:

- Die *Wachbleibezeit* im MWT stieg von 7,7 bzw. 8,7 Minuten um $9,8 \pm 1,3$ Minuten (150 mg) bzw. $12,3 \pm 1,4$ Minuten (300 mg), mit Placebo um $2,1 \pm 1,3$ Minuten (Veränderungen als Least-Square-Means \pm Standardfehler [SE]).
- Der *ESS-Score* sank von 16,9 bzw. 17,2 um $5,4 \pm 0,7$ Punkte (150 mg) bzw. $6,4 \pm 0,7$ Punkte (300 mg), mit Placebo um $1,6 \pm 0,7$ Punkte.

Die Vergleiche mit Placebo ergaben jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$). Im PGI-C berichteten mehr Patienten der 300- bzw. 150-mg-Gruppe über eine Verbesserung im Vergleich zu Placebo (84,7% bzw. 78,2% vs. 39,7%; beide $p < 0,0001$). Häufigere Nebenwirkungen in allen drei Verum-Gruppen waren Kopfschmerzen (21,5%), Übelkeit (10,7%), verringerter Appetit (10,7%), Nasopharyngitis (9,0%), trockener Mund (7,3%) und Angst (5,1%).

Diskussion und Fazit der Autoren

Solriamfetol erwies sich in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie TONES 2 in der Behandlung der exzessiven Müdigkeit bei Narkolepsie als wirksam und sicher und kann damit das Therapiearsenal dieser vergleichsweise seltenen neurologischen Erkrankung bereichern. Der duale Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer zeigte in den Dosierungen 150 und 300 mg

Wirkstoff gegen exzessive Schläfrigkeit

Die TONES-2-Studie ist Teil des TONES(Treatment of obstructive sleep apnea and narcolepsy excessive sleepiness)-Studienprogramms für Solriamfetol. Ihre Publikation erfolgte zeitlich passend zur Zulassung von Solriamfetol in den USA im März 2019. Die Substanz ist demnach indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Tagesschläfrigkeit in Zusammenhang mit Narkolepsie oder obstruktiver Schlafapnoe. Studien zur obstruktiven Schlafapnoe wurden bereits Ende 2018 veröffentlicht.

Der europäische Zulassungsantrag wird zurzeit geprüft. (Red.)

Referiert & kommentiert

hochsignifikante Effekte bei den primären Endpunkten Veränderungen in MWT und ESS. Auch unter der 75-mg-Dosierung ergab sich im Placebo-Vergleich noch eine positive Veränderung in der ESS, nicht aber im MWT. Die dosisabhängige Wirkung war bereits nach einer Woche nachweisbar.

Im historischen Vergleich ist die Wirkung von Solriamfetol damit besser als

die von Modafinil, dem weltweit am häufigsten verordneten Narkolepsie-Medikament, stellen die Autoren fest. Die Nebenwirkungen sind typisch für wachhaltende Psychostimulanzien – berichtet wurde unter anderem über nachlassenden Appetit und trockenen Mund, auch ein leichter Blutdruckanstieg war zu verzeichnen. Ob die Wirksamkeit stabil auch über einen längeren Zeitraum

anhält, wird in einer bereits laufenden Studie überprüft.

Quelle

Thorpy MJ, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol* 2019;85:359–70.

Abstinenzertahl bei Alkoholabhängigkeit

Wirksamkeit von Baclofen auf Placebo-Niveau

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Der Gamma-Aminobuttersäure-(GABA-)Agonist Baclofen wird vor allem in Frankreich zur Aufrechterhaltung einer Alkoholabstinenz bei Alkoholabhängigkeit verordnet. Eine Cochrane-Metaanalyse von 12 kontrollierten Studien erbrachte allerdings keine Hinweise auf eine Wirksamkeit von Baclofen bei Abstinenzertahl, Trinkmengenreduktion oder Suchtdruck.

In der Behandlung der Alkoholabhängigkeit stehen neben psychosozialen und psychotherapeutischen Interventionen auch mehrere medikamentöse Therapien zur Verfügung. Vier Substanzen sind derzeit in dieser Indikation zugelassen: die beiden Opioid-Antagonisten Naltrexon und Nalmefen, der Glutamat-Antagonist Acamprostat sowie das alkoholaversiv wirkende Disulfiram.

In Placebo-kontrollierten Studien haben diese Medikamente ihre Wirksamkeit unter Beweis gestellt, in der klinischen Praxis stoßen sie allerdings doch oft an ihre Grenzen. So ist Disulfiram aufgrund seines Sicherheitsprofils nur für Patienten mit hohen Selbstwirksamkeitserwartungen geeignet, die dann auch nach Einnahme des Medikaments wirklich abstinent bleiben können. Naltrexon, Nalmefen und Acamprostat sind sicher, aber der Behandlungserfolg variiert sehr stark.

Große Hoffnungen ruhen spätestens seit dem Selbsterfahrungsbericht des französischen Arztes Olivier Ameisen auf Baclofen, einem Agonisten an GABA_B-Rezeptoren. Zur Behandlung seiner Alkoholsucht titrierte Ameisen die ursprünglich als Muskelrelaxans für neurologisch bedingte Spastizität entwickelte Substanz von 30 mg/Tag auf 270 mg/Tag und stellte daraufhin eine komplette Suppression des Alkoholcravings fest. Fallberichte und offene Studien bestätigten einen solchen Effekt, die Ergebnisse von kontrollierten Studien sind dagegen widersprüchlich.

Vor allem in Frankreich wird Baclofen häufig zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit verordnet. Das Sicherheitsprofil ist bei niedrigen Dosen gut – am häufigsten kommen Sedierung, Somnolenz, Schwäche und Schwindel vor. Allerdings stiegen in den letzten Jahren die Fälle von akzidentellen oder in suizidaler Absicht erfolgten Baclofen-Überdo-

sierungen. Eine Metaanalyse sollte nun Klarheit über Wirksamkeit und Sicherheit von Baclofen in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit in Hinblick auf Abstinenzertahl bzw. Reduktion des Alkoholkonsums bringen.

Methodik

In Datenbanken wie Medline, Embase sowie dem spezifischen Cochrane Drugs and Alcohol Specialised Register wurde nach randomisierten kontrollierten Studien gesucht, in denen über eine Mindestbehandlungszeit von vier Wochen und mit einer Mindeststudienzeit von zwölf Wochen die Wirksamkeit und Sicherheit von Baclofen im Vergleich zu Placebo oder anderen Vergleichsinterventionen in der Indikation Rückfallprävention bei Patienten mit Alkoholabusus bzw. Alkoholabhängigkeit untersucht worden war. Die identifizierten Studien wurden dann entsprechend den methodischen Cochrane-Metaanalysen-Standards zusammengefasst.

Ergebnisse

Einbezogen in die Analyse waren insgesamt 12 randomisierte kontrollierte Studien mit 1128 Teilnehmern mit der Diagnose Alkoholabhängigkeit entsprechend den DSM-IV- bzw. ICD-10-Kriterien, die aktuell tranken. Das Durchschnittsalter lag bei 48 Jahren, die Vergleichsinterventionen bestanden überwiegend in einer Placebo-Gabe, in einer Studie wurde Baclofen gegen Acamprostat getestet. Meist erhielten