

wichtige Rolle bei der Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus [1].

Die Zulassung von Solriamfetol basiert auf vier randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien des Studienprogramms TONES (Treatment of obstructive sleep apnea and narcolepsy excessive sleepiness) [3–6].

In TONES 2 zeigten Patienten mit Narcolepsie, die randomisiert mit 150 mg Solriamfetol behandelt wurden, im Vergleich zur Placebo-Gruppe in der 12. Woche statistisch signifikante Verbesserungen beim MWT (Unterschied des Therapieeffekts: 7,7 Minuten) und bei der ESS (Unterschied im Behandlungseffekt: 3,8 Punkte). Diese Effekte traten bereits in der ersten Woche auf und stimmten mit den Ergebnissen der 12. Woche überein [6].

In TONES 3 zeigten Patienten mit OSA, die mit 37,5 mg, 75 mg und 150 mg Solriamfetol randomisiert behandelt wurden, im Vergleich zur Placebo-Gruppe statistisch signifikante Verbesserungen beim MWT (Unterschied des Therapieeffekts: 4,5 Minuten, 8,9 Minuten bzw. 10,7 Minuten) und bei der ESS (Unterschied des Therapieeffekts: 1,9 Punkte, 1,7 Punkte bzw. 4,5 Punkte) in Woche 12. Auch in dieser Studie waren die Wirkungen bereits in der ersten Woche erkennbar und stimmten mit den Ergebnissen der 12. Woche überein [4].

### Bei obstruktiver Schlafapnoe in Kombination mit CPAP

Solriamfetol ist in den Dosierungen 75 mg und 150 mg zur Verbesserung der Wachheit und zur Verringerung der EDS bei Narcolepsie sowie in den Stärken 37,5 mg, 75 mg und 150 mg bei OSA zur Verringerung der EDS zugelassen. Bei OSA-Patienten darf der Wirkstoff nur zum Einsatz kommen, wenn die EDS durch die Primärtherapie CPAP nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte; diese muss außerdem auch während der Behandlung mit Solriamfetol weitergeführt werden, denn Solriamfetol ist keine Behandlung für die zugrunde liegende Atemwegsob-

struktion und soll keinen Ersatz für die Primärtherapie darstellen.

Solriamfetol wird einmal täglich morgens nach dem Aufwachen, zu oder unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen. Die Einnahme weniger als neun Stunden vor dem Zubettgehen ist zu vermeiden, da das den Nachtschlaf stören kann.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Kopfschmerz (11,1%), Übelkeit (6,6%) und verminderter Appetit (6,8%). Bei Patienten mit anamnestisch bekannter oder gleichzeitig vorliegender Psychose oder bipolaren Störungen ist besondere Vorsicht geboten, da psychiatrische Nebenwirkungen auftreten können, die Symptome (z. B. manische Episoden) vorbestehender psychiatrischer Erkrankungen verschlimmern können. Auswertungen von Daten aus klinischen Prüfungen haben auch gezeigt, dass die Behandlung mit Solriamfetol zu dosisabhängigen Anstiegen des Blutdrucks und der Herzfrequenz führen kann. Diese Parameter sind deshalb vor Behandlungsbeginn mit Solriamfetol zu messen und während der Behandlung regelmäßig zu

kontrollieren, vor allem nach einer Dosiserhöhung. Vorsicht geboten ist auch bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die den Blutdruck und die Herzfrequenz erhöhen [1].

### Quelle

Prof. Dr. rer. physiol. Thomas Penzel, Berlin, Dr. med. Anna Heidebreder, Innsbruck, Prof. Dr. med. Georg Nilius, Essen; virtuelles Symposium „Wacher durch den Tag – eine neue Therapieoption für Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit“, veranstaltet von Jazz Pharmaceuticals im Rahmen der 28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e. V., 29. Oktober 2020.

### Literatur

1. Fachinformation Sunosi® 75 mg/150 mg Filmtabletten, Stand 16. Januar 2020.
2. Gasa M, et al. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *J Sleep Res* 2013;22:389–97.
3. Malhotra A, et al. A long-term safety and maintenance of efficacy study of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in subjects with narcolepsy or obstructive sleep apnea. *Sleep* 2019;42(Suppl):1–474.
4. Schweitzer PK, et al. Solriamfetol for excessive sleepiness in obstructive sleep apnea (TONES 3). *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1421–31.
5. Strollo PJ, et al. Solriamfetol for the treatment of excessive sleepiness in OSA. *Chest* 2019;155:364–74.
6. Thorpy MJ, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol* 2019;85:359–70.

### Multiple Sklerose



## Biotin enttäuscht in Studie zur Therapie der progredienten multiplen Sklerose

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Mit einem Kommentar des Autors

**Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit 642 Patienten zeigte, dass hochdosiertes Biotin (MD1003) die Behinderung oder die Gehgeschwindigkeit von Patienten mit progredienter multipler Sklerose (MS) nicht signifikant verbesserte. MD1003 kann daher nicht zur Behandlung der progredienten MS empfohlen werden.**

**B**ei der multiplen Sklerose werden zwei Verlaufsformen unterschieden. Am häufigsten ist der schubförmige Verlauf, wobei nach den einzelnen Schü-

ben durchaus Restsymptome verbleiben können. Seltener ist die progrediente MS mit der Unterscheidung in primär progrediente und sekundär progredien-

te MS. Bei der sekundär progredienten MS beginnt die Erkrankung mit Schüben und geht dann in einen progredienten Verlauf über. Im Gegensatz zu rein entzündlichen pathophysiologischen Mechanismen spielen bei der progredienten MS neurodegenerative Prozesse eine wichtige Rolle. Daher stammt die Hypothese, dass Biotin bei der progredienten MS möglicherweise wirksam sein könnte. In präklinischen Modellen verbessert Biotin die Reparatur von entzündlich geschädigtem Myelin und unterstützt die Synthese von Myelin.

Die MS-SPI-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 154 Patienten mit progredienter MS und ergab, dass MD1003 den Behinderungsgrad über 12 Monate hinweg verbesserte [1]. Die SPI2-Studie wurde konzipiert, um die Sicherheit und Wirksamkeit von MD1003 bei progredienten Formen der multiplen Sklerose in einer größeren, repräsentativeren Patientenkohorte zu untersuchen.

### Studiendesign

SPI2 war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die an 90 MS-Zentren in 13 Ländern durchgeführt wurde. Die Patienten waren 18 bis 65 Jahre alt und hatten eine primär oder sekundär progrediente multiple Sklerose. Sie wiesen eine Punktzahl auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) von 3,5 bis 6,5 auf und benötigten im Timed 25-Foot Walk (TW25) für eine Gehstrecke von 25 Fuß (ca. 7,6 m) weniger als 40 Sekunden. In den letzten zwei Jahren hatten sie nachweislich ein Fortschreiten der klinischen Behinderung, aber keine MS-Schübe. Begleitende krankheitsmodifizierende Therapien waren erlaubt. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1) mit MD1003 (oral verabreichtes Biotin 100 mg dreimal täglich) oder Placebo behandelt. Teilnehmer, Untersucher und Begutachter waren

bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Studienteilnehmer mit einer bestätigten Verbesserung der EDSS oder TW25 im Monat 12 mit Bestätigung im 15. Monat gegenüber dem Ausgangswert. Die Sicherheitsanalyse umfasste alle Teilnehmer, die mindestens eine Dosis von MD1003 erhalten hatten.

### Ergebnisse

Von Februar 2017 bis Juni 2018 wurden 642 Teilnehmer mit MD1003 (n=326) oder Placebo (n=316) behandelt. Die Patienten waren im Mittel 52,7 Jahre alt und 46% waren Männer. 35% hatten eine primär und 65% eine sekundär progrediente MS. Die doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase der Studie endete im November 2019. Die mittlere Zeit in der Placebo-kontrollierten Phase betrug 20,1 Monate.

Bezüglich des primären Endpunkts verbesserten sich innerhalb von 12 Monaten 39 (12%) Patienten in der MD1003-Gruppe und 29 (9%) in

der Placebo-Gruppe. Dies entspricht einem Odds-Ratio von 1,35 und einem 95%-Konfidenzintervall (KI) von 0,81 bis 2,26. Die Studie ergab auch für alle sekundären Endpunkte keine signifikanten Unterschiede.

Unerwünschte Ereignisse traten bei 277 (84%) von 331 Teilnehmern in der MD1003-Gruppe auf und bei 264 (85%) von 311 in der Placebo-Gruppe. 87 (26%) Teilnehmer in der MD1003-Gruppe und 82 (26%) Teilnehmer der Placebo-Gruppe hatten mindestens eine schwerwiegende Nebenwirkung. Ein Patient starb plötzlich aus ungeklärter Ursache in der MD1003-Gruppe. Es gab keine Todesfälle in der Placebo-Gruppe.

### Kommentar

Die Ergebnisse dieser viel beachteten Studie sind natürlich frustrierend. Viele betroffene Patienten hatten gehofft, dass mit Biotin eine wirksame und gleichzeitig nebenwirkungsarme Therapie der progredienten MS zur Verfügung steht. Die Studie war bezüglich der Patientenzahl ausreichend dimensioniert, aber für alle primären und sekundären Endpunkte eindeutig negativ. Daher kann Biotin zur Therapie der progredienten MS nicht empfohlen werden.

### Verfälschte Laboregebnisse

Die Autoren der SPI2-Studie weisen darauf hin, dass hohe Biotin-Konzentrationen im Blut die Ergebnisse von Immunoassays verfälschen können, die auf der Wechselwirkung von Biotin und Streptavidin beruhen. Solche Tests sind zum Beispiel in der Herzinfarkt- oder Schilddrüsenfunktionsdiagnostik verbreitet. Verfälschte Testergebnisse können zu falschen Therapieentscheidungen führen. Auch deshalb, nicht nur wegen des fehlenden Wirksamkeitsnachweises, raten die Autoren von der Einnahme von hochdosiertem Biotin gegen progrediente MS ab.

### Quelle

Cree BAC, et al. Safety and efficacy of MD1003 (high-dose biotin) in patients with progressive multiple sclerosis (SPI2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2020;19:988–97.

### Literatur

1. Tourbah A, et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler* 2016;22:1719–31.