

Herausforderungen bei der Behandlung chronischer Insomnie

Symptom oder Krankheit? Im Fokus stehen der Mensch – und die Komorbiditäten

Insomnie, insbesondere chronische Insomnie, betrifft viele Menschen in der Schweiz. Anamnese und Diagnosestellung sind anspruchsvoll. Bis vor kurzem bestand ein Defizit an Studien mit Schlafmitteln und es fehlten innovative neue Medikamente. Das wird sich nun ändern. Der Fokus der Grundversorger sollte auf mögliche Komorbiditäten und die Bereitschaft, chronische Insomnie optimal zu behandeln, rücken; d.h. neben CBT-I insbesondere neue Therapieoptionen mit soliden Studiendaten und Vorteilen gegenüber bestehenden, alten Medikamenten rasch anzuwenden.

Arteriosklerose¹, Myokardinfarkt, Depression und Fibromyalgie², Diabetes mellitus Typ 2 kardiovaskulären Erkrankungen^{3,4}, die Liste ist nicht abschliessend und hat eine mögliche Ursache: Insomnie respektive chronische Insomnie. Trotz dieser signifikanten möglichen Komorbiditäten hat sich in den letzten Dekaden in Sachen Insomniemedikation wenig getan. Für gewisse Substanzen fehlt gar jeglicher wissenschaftlich fundierter Wirkungsnachweis. Experten weisen auch auf ein Defizit an Studien mit Schlafmitteln hin.

Der erste DORA-Vertreter in Europa – von Swissmedic bereits zugelassen

Voraussichtlich ab Sommer 2023 wird in der Schweiz mit Daridorexant ein neuer Wirkstoff den verschreibenden Ärztinnen und Ärzten zur Verfügung stehen: Die neue, orale Therapieoption ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen, deren Symptome seit mindestens drei Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (chronische Insomnie). Daridorexant ist ein dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist (DORA) und erster Vertreter dieser Wirkstoffklasse in Europa. In Deutschland ist das Produkt unter dem Namen QUVIVIQ® bereits auf dem Markt. Die EMA-Zulassung erfolgte im Mai 2022. Swissmedic hat das Medikament Ende 2022 für die Anwendung in der Schweiz zugelassen. Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass bei chronischer Schlaflosigkeit wachheitsfördernde Hirnregionen nachts überaktiv bleiben (Hyperarousal).^{5,6} Der Neurotransmitter Orexin regt diese Wachheit an. Daridorexant blockiert

die Wirkung von Orexin. Dies ermöglicht einen stabileren Schlaf, ohne die Proportionen der Schlafphasen zu verändern.^{7,8}

Zwei Phase III-Studien mit 1'800 Teilnehmenden Wirksamkeit und Sicherheit von Daridorexant wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und Placebo kontrollierten Pha-

se-III-Studien (301 und 302) untersucht.⁹ In der Studie 301 erhielten 930 Teilnehmende Daridorexant 50 mg (n = 310), Daridorexant 25 mg (n = 310) oder Placebo (n = 310). Die primären Endpunkte umfassten die mittels Polysomnografie erfassten Veränderungen der Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset, WASO) und der Einschlafzeit

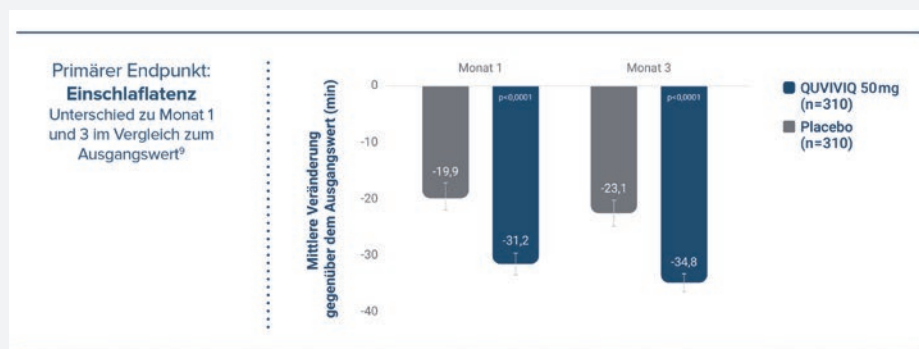


Abb. 1: Schnelles Einschlafen (gemessen im Schlaflabor) / adaptiert nach Mignot et al.⁹

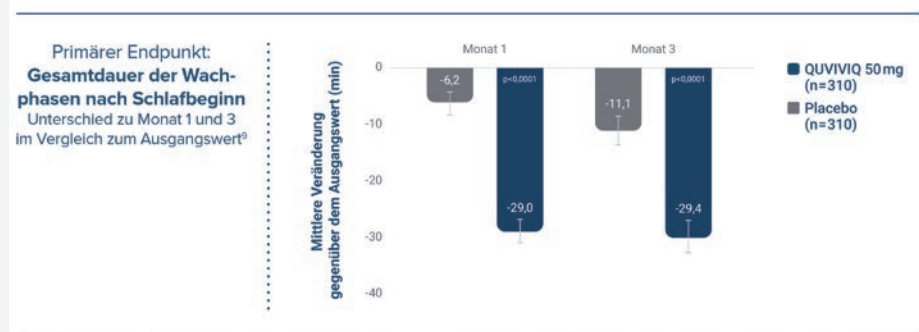


Abb. 2: Weniger Wachzeiten (gemessen im Schlaflabor) / adaptiert nach Mignot et al.⁹

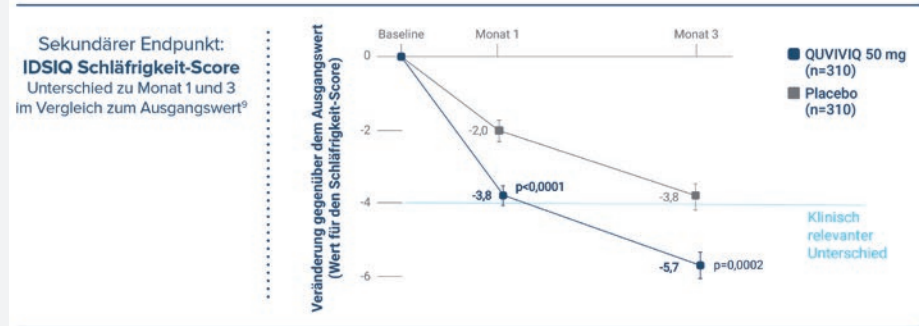


Abb. 3: Bessere Tage (von Patient*innen berichtet) / adaptiert nach Mignot et al.⁹ Die dargestellten Daten beziehen sich auf die IDSQ Schläfrigkeit-Symptomskala. IDSQ = Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire.

(Latency to Persistent Sleep, LPS) gegenüber Baseline in den Monaten 1 und 3.⁹

Die Daten aus den zwei Zulassungsstudien mit insgesamt über 1'800 Teilnehmenden zeigten für QUVIVIQ® 50 mg⁹, dass die Patienten etwa 30 Minuten schneller einschliefen⁹, nach Einsetzen des Schlafs etwa 30 Minuten weniger Zeit im Wachzustand verbrachten⁹, in Monat 3 im Vergleich zum Ausgangswert etwa eine Stunde mehr Schlaf pro Nacht hatten.⁹

Die Patienten fühlten sich in den Monaten 1 und 3 im Vergleich zum Ausgangswert weniger müde, weniger schläfrig und energiegeladener am Tag.⁹ Unter QUVIVIQ® zeigte sich bei älteren Menschen kein Anstieg der Sturzhäufigkeit im Vergleich zu Placebo.¹⁰ Klinische Daten liegen für eine kontinuierliche Behandlung während bis zu 12 Monaten vor.¹⁰

Neue Möglichkeiten für eine längerfristige Anwendung

Die Patienten zeigten bei Absetzen des Präparats nach 12 Monaten keine Anzeichen für eine körperliche Abhängigkeit.⁵ Die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung sollte jedoch nach drei Monaten und danach in regelmässigen Abständen neu bewertet werden.¹⁰ Die Behandlung kann ohne Reduktion der verarbeiteten Dosis abgesetzt werden.¹⁰

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten in den Behandlungsgruppen vergleichbarer häufig auf: jeweils 38 % unter 50 und 25 mg Daridorexant sowie 34 % unter Placebo. Nasopharyngitis und Kopfschmerzen waren die häufigsten UEs in allen Gruppen gewesen.^{9,10}

Die empfohlene Dosierung beträgt 50 mg einmal täglich etwa 30 Minuten vor dem Schlafengehen.¹⁰

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren beträgt die empfohlene Dosis laut Fachinformation 25 mg pro Nacht. Gegenanzeigen umfassen zum Beispiel Narkolepsie und die gleichzeitige Einnahme von starken CYP3A4-Inhibitoren.⁵

QUVIVIQ® wurde in der Schweiz in den Laboren von Idorsia mit Sitz in Allschwil bei Basel entwickelt. Idorsia-Länderchefin Alice Huisman freut sich entsprechend doppelt: «Nicht nur können wir mit Daridorexant einen neuartigen Therapieansatz den Ärztinnen und Ärzten zur Verfügung stellen. Es handelt sich dabei auch um eine echte Schweizer Entwicklung.»

von Max Winiger



Literatur

Vollständige Literaturliste, Kurzfachinformation und Weiterführende Informationen via QR-Code.

4 Fragen an: PD Dr. med. Marc Spielmanns

Welches sind heute die grössten Herausforderungen bei der Behandlung von Menschen mit chronischer Insomnie?

Marc Spielmanns: «In der Behandlung der chronischen Insomnie gibt es einige Herausforderungen. Zu einem wird die chronische Insomnie häufig viel zu spät diagnostiziert. Eine späte Diagnose erschwert die Behandlung deutlich. Zu anderen wird die Insomnie zu oft mit potenziell abhängig machenden Medikamenten behandelt, was die Therapie dann später erheblich verkompliziert, da neben der Insomnie nun auch noch eine Abhängigkeitsproblematik behandelt werden muss. Der überwiegende Teil der Patienten mit einer chronischen Insomnie wird in der Hausarztpraxis behandelt. Das muss nicht unbedingt ein Nachteil sein, aber nur wenige finden den Weg zum Schlafspezialisten.

Die medikamentöse Therapie der Insomnie muss durchdacht und geplant sein und mit den Patienten gut besprochen werden. Idealerweise nur als Überbrückung bis nicht-medikamentöse Therapien greifen. In der Therapie der chronischen Insomnie hat sich die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) als effizient erwiesen und wird auch in der aktuellen Leitlinie als Therapie der Wahl empfohlen. Aber leider gibt es dieses Therapieangebot zur Zeit auch in der Schweiz nur an wenigen Stellen. In Anbetracht der Häufigkeit der Insomnie gilt es hier noch eine grosse Lücke zu schliessen. Aber auch das Bewusstsein der Patienten bezüglich schlafstörender Verhaltensmuster muss sich ändern im Sinne einer Prävention einer Insomnie. Seitens der Patienten wird viel zu oft nach der vermeintlich «schnellen Lösung» mittels Medikamenten verlangt. Hier stellen die Over-the-Counter Medikamente eine weitere Gefahrenquelle dar.»

Daridorexant blockiert die Wirkung von Orexin, das gemäss Forschungsergebnissen die Wachheit fördert. Welches sind die wichtigsten Vorzüge dieses Therapieansatzes?

Marc Spielmanns: «Mit den dualen Orexinrezeptor-Antagonisten (DORA) haben wir ein neues Wirkprinzip in der Therapie der Insomnie auf dem Markt. Neben Lemborexant und Suvorexant ist Daridorexant die weltweit dritte Substanz dieser Klasse, welche zur Marktreife gelangt ist. Das Orexin-System fördert und stabilisiert den Wachzustand durch Übertragungen mehrerer wachmachender Neurotransmitter (Histamin, Acetylcholin, Dopamin, Serotonin

und Noradrenalin) vom Hypothalamus zum Kortex und zu den Kernen. Diese Substanzklasse wirkt als Antagonist der beiden Orexin-Rezeptoren (OX1R und OX2R) und fördert so den Schlaf, indem sie die Weckreize verringert. Zwar ist auch Daridorexant nicht nebenwirkungsfrei, aber die in den Studien beschriebenen Side-Effects sind überschaubar, bei guter Wirksamkeit. Auch im längerfristigen Gebrauch bis zu einem Jahr, zeigte sich eine gute Wirksamkeit. Nach Absetzen der Medikation wurden weder Entzugssymptome noch eine Rebound-Insomnie beobachtet. Dennoch müssen wir erst einmal Erfahrungen im Einsatz mit Daridorexant sammeln.»

Ein zentraler Aspekt bei Behandlungen von chronischer Insomnie ist die Sicherheit. Wie beurteilen Sie Daridorexant diesbezüglich?

Marc Spielmanns: «Natürlich gelten die üblichen Warnhinweise für sedierende Medikamente, welche auch für Daridorexant berücksichtigt werden müssen. Dennoch zeigte sich Daridorexant in den vorhandenen Studien als sichere Substanz mit einem Nebenwirkungsprofil auf Placebo-Niveau. Daridorexant wurde gut toleriert und zeigte sich als sicher in der Behandlung von Erwachsenen, auch in der Subgruppe der >65 jährigen Patienten. Interessant ist zudem, dass die Patienten unter Daridorexant nicht nur eine Verbesserung der subjektiven und objektivbaren Schlafqualität zeigten, sondern sich auch tagsüber weniger schläfrig fühlten.»

In den Studiendaten fällt auf, dass der Placeboeffekt beachtlich ist. Warum ist das so?

Marc Spielmanns: «Das ist eine interessante Beobachtung und sie ist wahrscheinlich studienspezifisch. Man muss dazu wissen, dass diese Studien sehr enge Ein- und Ausschlusskriterien hatten und die Insomnie nicht nur subjektiv sondern auch durch objektivierbare Parameter der Schlaflaboruntersuchung (Polysomnographie) nachgewiesen sein musste. Die Patienten wurden also intensiv betreut und ihre Beschwerden genau erfasst. Dieses Gefühl der Sicherheit und des gut-betreut-werdens mag hier einen grösseren Einfluss gehabt haben. Da ja die Wirksamkeit von Daridorexant gegen Placebo gemessen wurde und Placebo alleine schon «recht gut» in diesen Studien wirkte ist zu vermuten, dass die Substanz ausserhalb der Studien sogar noch besser wirkt.»



PD Dr. med. Marc Spielmanns
Chefarzt Pulmonale Rehabilitation Klinik
Wald und Davos,
Leiter Schlafmedizinische Zentrum
Zürcher Oberland, GZO Wetzikon