

## Daridorexant zur Behandlung von Insomnie [CME]

### Zusammenfassung

Im November 2022 wurde in der EU ein neuartiges Hypnotikum zugelassen: Daridorexant (Quviviq®). Es zählt zur Gruppe der dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten (DORA). In den USA sind zwei weitere DORA schon länger zugelassen. Daridorexant verbessert dosisabhängig die subjektiven und objektiven Schlafparameter. Eine 50 mg-Tablette, 30 Minuten vor dem Zubettgehen eingenommen, verkürzt im Vergleich zu Placebo die Einschlafzeit um im Mittel 11 Min. und die nächtliche Wachzeit um 18 Min. Die Gesamtschlafzeit nimmt durchschnittlich um knapp 20 Min. zu, und die Tagesbefindlichkeit verbessert sich. Das Ausmaß dieser Wirkungen liegt wahrscheinlich im Bereich von Zolpidem und anderen Z-Substanzen.

Unklar ist noch, wie die Langzeitsicherheit von Daridorexant ist und ob medikamentöse Abhängigkeiten entstehen, etwa durch Rebound-Effekte. Auch sind die Erfahrungen bei älteren Menschen und Patienten mit neurodegenerativen und psychischen Störungen sowie schweren Lungenerkrankungen sehr begrenzt. Zudem waren die in den zulassungsrelevanten Studien untersuchten Patienten stark selektiert. Daher ist die breite Zulassung für Erwachsene mit Schlaflosigkeit, die seit mindestens 3 Monaten besteht und erhebliche ungünstige Auswirkungen auf die Tagesfunktionen hat, für uns nicht nachvollziehbar. Daridorexant ist zudem um ein Vielfaches teurer als die gängigen, patentfreien Hypnotika. Deshalb kann derzeit nicht gesagt werden, für wen der Wirkstoff infrage kommt.

Mittel der ersten Wahl bei chronischer Insomnie ist die kognitive Verhaltenstherapie bei Insomnie (KVT-I). Damit kommen ca. 40% der so Behandelten in Remission. Leider gibt es bei der KVT-I jedoch erhebliche Versorgungsmängel, ein Skandal angesichts dieser so häufigen Störung.

Patienten mit chronischen Schlafstörungen (Definition: > 3 Monate) sollten primär mit Kognitiver Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) behandelt werden (vgl. <sup>[1]</sup>). In einer Stellungnahme zum Verfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über das neue Hypnotikum Daridorexant bemängelt die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) jedoch, dass diesbezüglich hierzulande ein eklatantes Versorgungsdefizit besteht und „nur ein sehr kleiner Anteil (vermutlich < 1%) aller erwachsenen Patienten mit Insomnie mit KVT-I behandelt wird“ <sup>[2]</sup>.

Laut der abgelaufenen S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf“ der DGSM aus dem Jahre 2016, die derzeit überarbeitet wird, können Hypnotika Erwachsenen mit chronischen Schlafstörungen angeboten werden, wenn die KVT-I nicht hinreichend effektiv oder mangels Angebots nicht durchführbar ist <sup>[3]</sup>. Auf Grund unzureichender Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der

Langzeitbehandlung empfehlen die Leitlinienautoren keine der medikamentösen Optionen explizit.

Nach der American Academy of Sleep Medicine (AASM) gibt es 5 Ziele bei der Pharmakotherapie von Insomnien bei Erwachsenen<sup>[4]</sup>: Die beiden *Hauptziele* sind:

1. Verbesserung der Schlafqualität (QOS = „Quality of sleep“) und/oder -zeit.
2. Verbesserung von Insomnie-bedingten Beeinträchtigungen am Tag, z.B. mangelnde Energie, Müdigkeit, Schwierigkeiten bei Aufmerksamkeit oder Gedächtnis sowie somatische Symptome.

Zu den *weiteren Zielen* zählen:

3. Verbesserung der im Schlaflabor polysomnografisch (Aufzeichnung mehrerer Körperfunktionen während der Nacht) ermittelten Schlafparameter, wie Zeit bis zum Einschlafen (SOL = „Sleep Onset Latency“), Wachzeit nach dem ersten Einschlafen (WASO = „Wake Time After Sleep Onset“), Reduktion der Häufigkeit des Aufwachens, Verbesserung der Gesamtschlafzeit (TST = „Total Sleep Time“), Verbesserung der Schlafeffizienz (Quotient aus TST und der im Bett verbrachten Zeit).
4. Bildung einer eindeutigen und positiven Verbindung zwischen Bett und Schlafen.
5. Verbesserung der Insomnie-assoziierten psychischen Belastung.

Eine Metaanalyse dieser Zielgrößen durch die „Cochrane-Collaboration“ aus dem Jahr 2014 kam zu dem Ergebnis, dass Benzodiazepine und Z-Substanzen (s.u.) signifikante Verbesserungen bei Einschlafzeit und Schlafdauer bringen und ihre Effekte ausgeprägter sind, als beispielsweise die sedierender Antidepressiva<sup>[5]</sup>.

Zu den häufig verwendeten Hypnotika innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zählen Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten (BZRA, z.B. Brotizolam, Lormetazepam, Temazepam), Nicht-Benzodiazepin-BZRA (sog. Z-Substanzen wie Zolpidem oder Zopiclon), Melatonin-Rezeptor-Agonisten, Antihistaminika (z.B. Diphenylhydramin oder Doxylamin), sedierende Antidepressiva (z.B. Mirtazapin, Trazodon) und niedrigpotente, sedierende Antipsychotika (z.B. Quetiapin, Melperon und Pipamperon; <sup>[6]</sup>). Außerdem werden L-Tryptophan, Phytopharmaka (Baldrian, Melisse, Hopfen), Homöopathika und natürlich alkoholische Getränke eingenommen, oft auch in Kombination.

Die Hauptgefahren einer längeren Behandlung mit Hypnotika sind hinlänglich bekannt: Toleranzentwicklung, Abhängigkeit, Störungen der Schlaffunktionen, Atemdepression, nächtliche Stürze, „Overhang“, Unfälle sowie psychische und kognitive Beeinträchtigungen. Auf Grund dieser Risiken sind die Verordnungen von Hypnotika innerhalb der GKV in den letzten 3 Jahrzehnten stark zurückgegangen: in Deutschland um > 80% <sup>[6]</sup>. Das Volumen der Privatrezepte ist allerdings unklar. Die meisten Verordnungen innerhalb der GKV entfielen 2021 auf die Nicht-Benzodiazepin-BZRA. Bei älteren Menschen werden vermehrt Melatonin und niedrig dosierte Antipsychotika verordnet <sup>[6]</sup>.

Generell sollten Hypnotika aus Sicherheitsgründen nach vorab definierten Regeln und möglichst zeitlich begrenzt verordnet werden. Die Wahl des Hypnotikums orientiert sich u.a. an der Art und Intensität der Schlaflosigkeit, den Komorbiditäten und dem Lebensalter des Betroffenen, den

pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs (Wirkdauer, aktive Metaboliten, Nebenwirkungs- und Interaktionsprofil) sowie den Präferenzen und Erfahrungen der Betroffenen und der verordnenden Ärzte.

Neu in der medikamentösen Behandlung der Schlafstörungen ist Daridorexant (DAR; Handelsname: Quviviq®). Es wurde im November 2022 zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlaflosigkeit, die seit mindestens 3 Monaten besteht und erhebliche ungünstige Auswirkungen auf die Tagesfunktionen hat. Daridorexant zählt wie Lemborexant und Suvorexant – die in Europa nicht zugelassen sind – zu den „dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten“ (DORA). Es handelt sich dabei um ein neuartiges Wirkprinzip. Das Orexin-System steuert u.a. den Tag/Wach-Rhythmus und das Essverhalten. Orexin ist altgriechisch und bedeutet Verlangen, Begierde, Appetit. Die Neuropeptide Orexin A und B werden bei Säugetieren im Hypothalamus und in den Gonaden gebildet. Sie wirken stimulierend über Rezeptoren (OX1R und OX2R). Mutationen im Gen des Orexin-Rezeptors-2 sind beispielsweise auch für Narkolepsie verantwortlich. DORA blockieren die OX1- und OX2-Rezeptoren und verringern dadurch den Wachantrieb.

Die empfohlene und auch maximale Dosis von DAR beträgt einmal 50 mg/d. DAR ist 30 Minuten vor dem Schlafengehen einzunehmen; die maximale Wirkung tritt nach 1-2 Stunden ein. Die Halbwertszeit beträgt 8 Stunden, kann sich aber durch CYP3A-Inhibitoren (Clarithromycin, mehrere Virustatika, Verapamil, Amiodaron u.a.) relevant verlängern. Bei einer entsprechenden Komedikation sollte die Dosis auf 25 mg reduziert werden. Eine kurz zuvor eingenommene Mahlzeit kann den Wirkungseintritt verzögern. Die Behandlungsdauer mit DAR soll – wie bei allen Hypnotika – so kurz wie möglich sein, und die Indikation sollte innerhalb von 3 Monaten und danach in regelmäßigen Abständen neu beurteilt werden. DAR kann nach heutigem Wissensstand ohne Ausschleichen („Tapering“) abgesetzt werden. Alle DORA sind bei Narkolepsie kontraindiziert. DAR ist das teuerste Schlafmittel: 20 Filmtabletten kosten laut Gelber Liste 159,21 €.

**Studiendesign:** DAR wurde in 3 randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) mit > 2.200 Erwachsenen untersucht<sup>[7], [8]</sup>. Die beiden größten RCT wurden im Februar 2022 gemeinsam in Lancet Neurology publiziert. Es handelt sich um 2 multizentrische plazebokontrollierte Doppelblindstudien mit jeweils 3 Behandlungsarmen und 3 Dosierungen (10 mg, 25 mg und 50 mg). Die Studien wurden an > 80 Schlafzentren in Australien, Nordamerika, Europa und Südkorea durchgeführt und vom Hersteller Idorsia Pharmaceuticals bezahlt. Der Hersteller spielt auch „eine Rolle beim Studiendesign, der Sammlung, Analyse und Interpretation der Daten sowie beim Verfassen des Reports“.

Eingeschlossen wurden Patienten mit mittlerer oder schwerer Schlaflosigkeit („Insomnia Severity Index“  $\geq 15$ ; zunehmende Insomnie-Symptome auf einer Skala von 0-28) oder einer selbst berichteten Schlafstörung mit folgenden Kriterien: Einschlafzeit  $\geq 30$  Min., Wachzeiten  $\geq 30$  Min. und Gesamtschlafzeit  $\leq 6,5$  Std. in mindestens 3 Nächten in der Woche während der 3 Monate vor dem Screening. Darüber hinaus mussten bestimmte Kriterien in der Polysomnographie erfüllt werden: Latenz bis zum Dauerschlaf (LPS)  $\geq 20$  Min., mittlere Wachzeiten nach dem Einschlafen (WASO)  $\geq 30$  Min. und Mittelwert der TST  $< 420$  Min. Ausgeschlossen waren u.a. Personen, die regelmäßig

während des Tags schliefen oder mit bestimmten gesundheitlichen Problemen: Suizidgedanken oder -versuche, schwere Depressionen, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, ein Apnoe- oder Hypopnoe-Index (AHI) von  $\geq 15/h$  oder ein „Restless-Legs“-Syndrom.

Alle Patienten durchliefen 5 Phasen: „Screening“-Periode, eine „Single-Blind-Placebo-Run-In“-Phase mit einer Untersuchung im Schlaflabor, eine doppelblinde Behandlungsphase (3 Monate), eine einfach verblindete „Placebo-Run-out“-Phase (7 Tage) und eine 23-tägige Nachbeobachtungszeit. Optional bestand noch die Möglichkeit, an einer randomisierten „Extension“-Studie teilzunehmen. Dabei sollte die Langzeitsicherheit geprüft werden.

Primärer Studienendpunkt waren Änderungen bei den nächtlichen Wachzeiten (WASO) und der Einschlafzeit (LPS) nach 1 und 3 Monaten. Insgesamt war geplant, bei jedem Patienten im Studienverlauf 8 polysomnografische Untersuchungen vorzunehmen. Sekundäre Endpunkte waren u.a. die selbstberichtete Gesamtschlafzeit und Änderungen im Tagesbefinden. Dies wurde ermittelt über tägliche Aufzeichnungen in einem elektronischen Schlaftagebuch und quantifiziert mittels „Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire“ (IDSIQ Sleepiness Domain Score: eine Skala von 0-40, wobei höhere Zahlen stärkere Störungen der Tagesfunktionen anzeigen).

**Ergebnisse:** Die eingeschlossenen Patienten waren sehr selektiert: nur 26% der gescreenten Personen wurden eingeschlossen. Die häufigsten Gründe für ein „Screening-Failure“ waren schlafbezogene Atemstörungen sowie Diskrepanzen zwischen den subjektiven Angaben und den objektiven Schlafparametern.

Insgesamt beendeten 92% der randomisierten Personen das Studienprotokoll. Die nach „Intention-to-treat“ ausgewerteten Personen waren mehrheitlich Frauen (68%); das mittlere Alter betrug 56 Jahre, wobei 39%  $\geq 65$  Jahre alt waren. Die Insomnie-Anamnese betrug rund 10 Jahre und die selbstberichtete Schlafdauer im Mittel 5 Stunden, die Einschlafzeit 67 Min., die nächtlichen Wachzeiten 100 Min., der „Insomnia Severity Index Score“ 19,5 (von maximal 28) und der IDSIQ 22,5 (von maximal 40).

Mit 50 mg DAR (n = 310) verminderten sich die nächtlichen Wachzeiten nach 1 bzw. 3 Monaten im Mittel um 29 Min. (Placebo: 6 bzw. 11 Min.) und die Einschlafzeit nach 1 Monat um 31 Min. bzw. nach 3 Monaten um 34 Min. (Placebo: 19 bzw. 23 Min.). Die Gesamtschlafzeit verlängerte sich nach 1 Monat um 43 bzw. nach 3 Monaten um 57 Min. (Placebo: 21 bzw. 37 Min.). Diese Wirkungen erfüllen knapp die in der Leitlinie der „American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice“ (AASM) als effektiv erachteten Werte <sup>[9]</sup>. Der IDSIQ-Score zur Beurteilung des Tagesbefindens verbesserte sich nach 1 Monat im Mittel um 3,8 bzw. nach 3 Monaten um 5,7 Punkte (Placebo: 2,0 und 3,8 Punkte). Wurde für die Definition einer „Response“ eine Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten zugrunde gelegt, hatten im Arm mit 50 mg DAR nach 1 Monat 42% bzw. nach 3 Monaten 53% relevante Verbesserungen der Tagesbefindlichkeit (mit Placebo: 28% bzw. 44%). Die Unterschiede zu Placebo waren mit 50 mg DAR jeweils statistisch signifikant und konsistent in allen untersuchten Subgruppen.

Die Effekte der 25 mg-Dosierung auf die gewählten Endpunkte waren geringer ausgeprägt und teilweise auch nicht mehr statistisch signifikant unterschiedlich gegenüber Placebo; die Effekte der

10 mg-Dosierung DAR lagen bis auf die Gesamtschlafzeit auf dem Niveau von Plazebo. Dies weist auf eine Dosis-Wirkungsbeziehung hin.

**Verträglichkeit:** Der Anteil der Studienteilnehmer, die unerwünschte Ereignisse meldeten, lag zwischen 33% und 38% und war auch mit 50 mg DAR etwa gleich wie mit Plazebo (38% vs. 34%). Am häufigsten wurden Kopfschmerzen und Schnupfensymptome gemeldet. Über starke Tagesmüdigkeit, komplexere Schlafstörungen, wie Schlafparalysen, Halluzinationen (vgl.<sup>[10]</sup>) bzw. Suizidgedanken oder nächtliche Stürze wurde von < 1 % der Studienteilnehmer berichtet (Einzelfälle). Es fanden sich in der „Placebo-Run-out-Periode“ keine Hinweise auf Missbrauch, Entzugerscheinungen („Screening“ mit dem „Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire“ = BWSQ) oder ein relevantes „Rebound“-Phänomen. Am Ende der „Placebo-Run-out“-Periode hatten sich die objektiven Schlafparameter in der 50 mg-Gruppe denen in der Plazebogruppe angeglichen. Es kam also nach Absetzen von DAR wieder zu einer Verkürzung der Gesamtschlafzeit und Anstieg von WASO und LPS. Da dies von den Patienten möglicherweise als Verschlechterung empfunden wird, könnte das zu einem Bedürfnis nach Weiterverschreibung führen.

In die „Extension“-Studie wurden 804 Patienten aufgenommen<sup>[11]</sup>. Sie wurden weitere 40 Wochen mit DAR und ein kleiner Teil auch mit Plazebo behandelt. Insgesamt 550 Personen (68,4%) beendeten diese Studie. Die Rate unerwünschter Wirkungen war in allen Gruppen ähnlich (35-40%). Auch während dieser Zeit wurde keine vermehrte Tagesschläfrigkeit oder komplexe Schlafstörungen registriert und nach dem Absetzen keine Entzugssymptome oder „Rebounds“. Die Verbesserungen bei den Schlafparametern und dem Tagesbefinden blieben bis zum Ende der Studie erhalten.

**Vergleich mit anderen Hypnotika:** Es gibt bisher nur eine kleine Dosisfindungsstudie, in der DAR bei 240 Patienten in 4 verschiedenen Dosierungen mit Plazebo bzw. Zolpidem (je 60 Patienten) verglichen wurde<sup>[12]</sup>. Hierbei zeigte sich nach einem Monat mit 50 mg DAR etwa die gleiche Wirksamkeit wie mit 10 mg Zolpidem: WASO: -47 vs. -29 Min., LPS: -35 vs. -45 Min. und TST: 81 vs. 78 Min. Somit ist derzeit nicht erkennbar, warum und wem dieser neue, etwa um den Faktor 10 teurere Arzneistoff bei Insomnie überhaupt verordnet werden sollte. Wirksamkeit und Langzeitsicherheit sollten in einem großen, unabhängigen RCT mit länger bekannten Hypnotika „head-to-head“ verglichen werden.

Die Bewertung des IQWiG kam im Februar zu dem Ergebnis, dass für DAR kein Zusatznutzen belegt ist, weil es keine relevante Studie gibt, die DAR gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Z-Substanzen und „best supportive care“ geprüft hat. Der GBA hat sich mit Beschluss vom 12.5.2023 dieser Einschätzung angeschlossen<sup>[2]</sup>.

## Literatur

1. AMB 2020, 54, 93. ([Link zur Quelle](#))
2. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6259/2022-11-15\\_Informationen-zVT\\_Daridorexant\\_D-891.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6259/2022-11-15_Informationen-zVT_Daridorexant_D-891.pdf) ([Link zur Quelle](#))
3. Riemann, D., et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel Insomnie bei Erwachsenen, Update 2016: Somnologie 2017, 21, 2. ([Link zur Quelle](#))
4. Schutte-Rodin, S., et al.: J. Clin. Sleep Med. 2008, 4, 487. ([Link zur Quelle](#))

5. Winkler, A., et al.: CNS Drugs 2014, 28, 799. ([Link zur Quelle](#))
6. Krause, A., und Seifert, S.: Schlafstörungen. In: Ludwig, W.-D., Mühlbauer, B., Seifert, R. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2022. Springer-Verlag Berlin 2023. S. 543. ([Link zur Quelle](#))
7. Dauvilliers, Y., et al.: Ann. Neurol. 2020, 87, 347. ([Link zur Quelle](#))
8. Mignot, E., et al.: Lancet Neurol. 2022, 21, 125. ([Link zur Quelle](#))
9. Sateia, M.J., et al.: J. Clin. Sleep Med. 2017, 13, 307. ([Link zur Quelle](#))
10. a-t 2023, 54, 1. ([Link zur Quelle](#))
11. Kunz, D., et al.: CNS Drugs 2023, 37, 93. ([Link zur Quelle](#))
12. Dauvilliers, Y., et al.: Ann. Neurol. 2020, 87, 347.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.25680>. Erratum: Ann. Neurol. 2020, 88, 647.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.25801> ([Link zur Quelle](#))