

# Aus Forschung und Entwicklung

## Schlafstörungen



### Solriamfetol zur Behandlung der Tagesmüdigkeit bei Patienten mit Narkolepsie

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

**In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie waren 150 und 300 mg Solriamfetol signifikant wirksamer als Placebo bei Behandlung der Tagesmüdigkeit bei Patienten mit Narkolepsie.**

Narkolepsie ist eine seltene neurologische Erkrankung, die mit Schlafstörungen und Schlafattacken im Tagesverlauf einhergeht. Die ausgeprägte Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus führt bei den meisten Patienten zu einer ausgeprägten

Tagesmüdigkeit mit Einschränkung alltäglicher Funktionen. Daneben kommt es bei einem Teil der Patienten zu einer Kataplexie mit einem plötzlichen Tonusverlust. Die symptomatische Therapie der Narkolepsie erfolgt im Moment mit Methylphenidat, Modafinil oder Armodafinil. Solriamfetol ist ein selektiver Hemmer von Dopamin- und Norepinephrin-Transportern. Im Gegensatz zu Amphetamin-Stimulanzien werden keine Monoamine freigesetzt. In zwei Phase-II-Studien bei Patienten mit Narkolepsie reduzierte Solriamfetol die Tagesmüdigkeit. Jetzt sollte die Substanz in einer großen Phase-III-Studie untersucht werden.

#### Methodik

Die Studie schloss 236 Patienten ein. Diese wurden über zwölf Wochen entweder mit 75 mg, 150 mg oder 300 mg Solriamfetol behandelt oder mit Placebo (Tab. 1). Einschlusskriterien waren die Diagnose einer Narkolepsie mit und ohne Kataplexie, eine mittlere Latenz zum Einschlafen unter 25 Minuten und ein Wert auf

der Epworth Sleepiness Scale (ESS) von < 10. Die Studie hat zwei primäre Endpunkte: Die Veränderung der Werte im Maintenance of Wakefulness-Test und auf der Epworth Sleepiness Scale. Darüber hinaus wurde der Gesamteindruck der Patienten erfasst.

#### Ergebnisse

In die Studie wurden 231 Patienten eingeschlossen, von denen 43 bis 52 Patienten die einzelnen Therapiegruppen beendeten. Die Patienten waren im Mittel 36 Jahre alt und 60 % waren Frauen. Bei der Hälfte der Patienten bestand neben der Schlafstörung eine Kataplexie. Die mittlere Schlaflatenz betrug 7,5 Minuten. Der ESS-Score betrug bei Einschluss in die Studie 17,2.

Die Verbesserung der Schlaflatenz, gemessen mit dem Maintenance of Wakefulness-Test, betrug für die 300-mg-Dosis von Solriamfetol 10,14 Minuten, für die 150-mg-Dosis 7,65 Minuten und für die 75-mg-Dosis 2,62 Minuten verglichen mit Placebo. Für die beiden hohen Dosen war der Unterschied signifikant. Die Verbesserung auf der Epworth Sleepiness Scale betrug -4,7 bzw. -3,8 Punkte für die hohe und mittlere Dosis und -2,2 Punkte für die niedrigere Dosis. Hier waren alle Unterschiede signifikant.

Bei der Einschätzung der allgemeinen Wirksamkeit berichten 45,1 % der Patienten mit der hohen Dosis, 38,5 % der Patienten mit der mittleren Dosis von und 28,1 % der Patienten mit der niedrigeren Dosis eine signifikante Verbesserung. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Solriamfetol waren Kopfschmerzen (21 %),

Tab. 1. Studiendesign [nach Thorpy et al. 2019]

Erkrankung	Narkolepsie
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Solriamfetol
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind, Phase III
Patienten	236
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Solriamfetol 300 mg</li> <li>■ Solriamfetol 150 mg</li> <li>■ Solriamfetol 75 mg</li> <li>■ Placebo</li> </ul>
Koprimäre Endpunkte	Veränderung der Werte bis Woche 12: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Maintenance of Wakefulness-Test</li> <li>■ Epworth Sleepiness Scale (ESS)</li> </ul>
Sponsor	Jazz Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT 02348593 (ClinicalTrials.gov)

Übelkeit (11 %), Appetitlosigkeit (11 %) sowie obere Atemwegsinfektionen, Mundtrockenheit und Angst.



### Kommentar

Solriamfetol hat einen neuen Wirkungsmechanismus zur Behandlung der Narkolepsie. Die Wirksamkeit für die 150- und 300-mg-Dosis wurde in dieser großen Phase-III-Studie gegenüber

Placebo belegt. Die Studie würde sich allerdings nur auf die Verbesserung der Tagesmüdigkeit auswirken. Die Kataplexie wird nicht beeinflusst. Solriamfetol ist eine wichtige Ergänzung der derzeitigen verfügbaren Therapie, da die wirksamen Behandlungen mit Methylphenidat oder Modafinil von einem Teil der Patienten nicht toleriert werden. Allerdings muss kritisch angemerkt werden, dass es unter Sol-

riamfetol zu einer relativ hohen Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen kommt.

### Quelle

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

## Polyneuropathie kleiner Nervenfasern



## Lacosamid zur Schmerzbehandlung

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

**Neuropathische Schmerzen treten bei Patienten mit einer Neuropathie kleiner Nervenfasern auf, die eine Mutation des  $NA_v1.7$ -Ionenkanals aufweisen. In einer kleinen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie war Lacosamid in einer Dosis von 2-mal 200 mg bei diesen Patienten signifikant wirksamer als Placebo.**

In den letzten Jahren wurde eine Subform der Polyneuropathie kleiner Nervenfasern (Small-Fiber-Neuropathie) identifiziert. Hierbei handelt es sich um Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen überwiegend in den Extremitäten, bei denen der neurologische Befund und die Elektrophysiologie normal sind. Mit modernen Verfahren der sensorischen Testung lässt sich allerdings eine Schädigung von A-Deltafasern und nicht-myelinisierten C-Fasern nachweisen. Spannungsabhängige Natriumkanäle spielen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie dieser Erkrankung. Bei etwa 15 % aller Patienten mit einer Small-Fiber-Neuropathie

lässt sich ein Gendefekt des  $NA_v1.7$ -Ionenkanals nachweisen. Lacosamid ist in der Lage, diesen Ionenkanal in Tierexperimenten zu modulieren. Daher sollte der Effekt von Lacosamid in einer randomisierten Placebo-kontrollierten doppelblinden Crossover-Studie untersucht werden.

### Patienten und Studiendesign

Die Studie wurde zwischen November 2014 und Juni 2016 in den Niederlanden durchgeführt (Tab. 1). Die eine Hälfte der Patienten begann zunächst eine Behandlung mit Lacosamid und die andere Hälfte mit Placebo über einen Zeitraum von acht Wochen. Anschließend erfolgte nach einer Auswaschphase die je-

weils gegensätzliche Therapie. Die Dosis von Lacosamid betrug 200 mg 2-mal täglich, wobei langsam eindoziert wurde. Der primäre Endpunkt war eine Reduktion um mindestens einen Punkt auf einer Schmerzintensitätsskala von 0 bis 10.

25 Patienten wurden randomisiert und jeweils 12 erhielten entweder Placebo oder Lacosamid. Die mittlere Schmerzintensität über 24 Stunden betrug 6,5 Punkte. Die Patienten hatten eine eingeschränkte Lebensqualität gemessen mit dem SF-36-Test.

Tab. 1. Studiendesign [nach de Greef et al. 2019]

Erkrankung	Neuropathische Schmerzen
Studienziel	Wirksamkeit von Lacosamid
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind, Cross-over
Patienten	25 mit Mutation des $NA_v1.7$ -Ionenkanals
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Lacosamid 200 mg 2-mal/Tag</li> <li>■ Placebo</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Schmerzverbesserung von einem Punkt auf einer Skala von 1 bis 10
Sponsor	Academisch Ziekenhuis Maastricht
Studienregisternummer	NCT 01911975 (ClinicalTrials.gov)