Die Behandlung ausgeprägter Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe oder Narkolepsie: Eine gemeinsame Verbindung für separate Erkrankungen

Haftungsausschluss

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln.*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME® beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt.*
- *Eine Billigung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Verwendungen durch USF Health und touchIME® wird durch die Erwähnung dieser Produkte oder Verwendungen in USF Health- und touchIME®-Aktivitäten weder ausgesprochen noch impliziert.*
- *USF Health und touchIME® übernehmen keine Haftung für Fehler oder Auslassungen.*

touch NEUROLOGY®

Herausforderungen bei der Bewertung von übermäßiger Tagesschläfrigkeit und ihrer primären zugrundeliegenden Ursache

Dr Annamaria Iakovou

Belegärztin,
Abteilung für Pneumologie, Intensivpflege und Schlafmedizin, Northwell Health, Lake Success, NY, USA

touch NEUROLOGY®

Warum ist es wichtig, übermäßige Tagesschläfrigkeit zu erkennen, und wie wirkt sich dies auf Menschen aus, die mit obstruktiver Schlafapnoe oder Narkolepsie leben?

touch NEUROLOGY®

Frühzeitige Erkennung von EDS ist unerlässlich für die Behandlungsoptimierung

ICSD-3-Definition von EDS: *„Tägliche Episoden von nicht unterdrückbarem Schlafbedarf oder plötzliches Einschlafen am Tag"*[1,2]

EDS wird oft mit Fatigue, Erschöpfung, Lethargie, Müdigkeit und Abgeschlagenheit verwechselt[1]

EDS betrifft 10–20 % der Bevölkerung und beeinträchtigt den Tagesablauf und QoL[3]

Wichtig: zwischen EDS und Fatigue unterscheiden und zugrundeliegende Ursache identifizieren[4]

Müdigkeit

- Häufig verursacht durch psychologische, körperliche oder lebensstilbedingte Faktoren
- Trägheit (körperliche und/oder geistige) und Unfähigkeit, Aktivitäten zu beginnen/aufrechtzuerhalten, die normalerweise leicht wären
- Gedächtnisschwäche, Konzentrationsschwierigkeiten und Probleme mit der Affektkontrolle
- Normalerweise nicht mit unangemessenen Schlafepisoden während des Tages in Verbindung gebracht

EDS

- Gemeinsame Symptome multipler Schlafstörungen (z. B. OSA) und Hypersomnolenzstörungen (z. B. Narkolepsie)
- Variiert in der Schwere von exzessiver Schläfrigkeit bis hin zu Episoden unbeabsichtigten Einschlafens, wozu auch plötzliche Schlafattacken gehören
- Unausgeschlafen sein, häufige Mittagsschläfchen und Schlaftrunkenheit
- Sicherheitsrelevante Auswirkungen (z. B. Autofahren, Arbeiten, die Aufmerksamkeit erfordern)

Eine frühzeitige Erkennung und Beurteilung von EDS anhand einer detaillierten Patientengeschichte, physischen Untersuchung und objektiven Tests (PSG und MSLT bei Bedarf) ist für die Optimierung des individuellen Managements von entscheidender Bedeutung.

EDS, exzessive Tagesschläfrigkeit; ICSD-3, International Classification of Sleep disorders 3rd edition; MSLT, multipler Schlaflatenztest; OSA, obstruktive Schlafapnoe; PSG, Polysomnographie; QoL, Lebensqualität.

1. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders, 3rd ed*. Darien, IL, USA: American Academy of Sleep Medicine, 2014;
2. Sateia MJ, et al. *CHEST*. 2014;146:1387–94; 3. Wang H, et al. *Nat Commun.* 2019:10:3503; 4. Gandhi KD, et al. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:1288–301.

touch NEUROLOGY®

Welche Untersuchungen sind erforderlich, um übermäßige Tagesschläfrigkeit sinnvoll beurteilen zu können?

Eine genaue und aussagekräftige Beurteilung von EDS ist unabdinglich

Eine detaillierte Patientengeschichte ist der erste Schritt auf dem Weg zur EDS-Beurteilung

Patientengeschichte

- Schlafplan
- Gehirnläsionen/Kopftrauma
- Neurodegenerative Erkrankungen
- Medikamentenabstimmung
- Freizeitdrogenmissbrauch
- Begleiterscheinungen (KV, renale und hepatische Störungen, Hypothyreose, Diabetes)

Metabolische Abklärung

- Anämie
- Schilddrüsendysfunktion
- Vitaminmangel (D, B12)
- Hepatische Dysfunktion

Eine routinemäßige metabolische Abklärung ist nicht immer angezeigt

Tools zur Messung der Schläfrigkeit[1]

Vom Patienten ausgefüllte Fragebögen
z. B. Epworth Sleepiness Scale

ESS-Score > 10 in Übereinstimmung mit EDS

Physische Untersuchung

- Hängende Augenlider
- Breiter Halsumfang
- Überfüllter hinterer Rachenraum
- Häufiges Gähnen

Psychiatrische Störungen

- Psychiatrische Störungen in Betracht ziehen, die auch bei EDS auftreten können
  z. B. Depressionen und Bipolarstörung

Effektive und einfühlsame Patienten–Arzt-Gespräche, die Anerkennung und Ermutigung in Bezug auf die Herausforderungen bieten, mit denen Menschen, die mit EDS leben, konfrontiert werden, sind wichtig, um klinische und QoL-Ergebnisse zu fördern

EDS, exzessiveTagesschläfrigkeit; ESS, Epworth Sleepiness Scale; KV, kardiovaskulär; QoL, Lebensqualität.

1. Sahni AS, et al. *Nat Sci Sleep.* 2019;11:241–52.

touch NEUROLOGY®

Wie können wir die Herausforderungen überwinden, die mit der Diagnose der zugrundeliegenden Ursache von exzessiver Tagesschläfrigkeit verbunden sind?

touch NEUROLOGY®

Ursachen von EDS: Überwindung differentieller diagnostischer Herausforderungen

Die Patientengeschichte in Kombination mit PSG- und MSLT-Daten sind oft entscheidend, um die zugrundeliegende Ursache von EDS zu identifizieren[1,2]

Patienten-geschichte

OSA[1]

- **EDS – häufig aufkommendes Symptom**
- **Tritt nicht universell auf und nicht diagnostiziert**
- **OSA kann mit Narkolepsie koexistieren**

- Schnarchen
- Bestätigte Apnoen
- Häufiges Aufwachen
- Nykturie
- Aufwachkopfschmerzen
- Überfüllter Luftweg (durch Untersuchung bestätigt)
- Entwicklung der Gewichtszunahme

Narkolepsie[1,3,4]

- **EDS – primäres klinisches Symptom**
- **Typischerweise erstes auftretendes Symptom**
- **Hat oft den größten Einfluss auf das tägliche Leben**

- Schlechter Nachtschlaf
- Unausgeschlafenheit
- Halluzinationen (hypnagoge, hypnopompe)
- Schlafattacken
- Schlaflähmung
- Episoden von Kataplexie

Einen regelmäßigen Schlafplan vor PSG und MSLT festlegen, um falsche positive Auswirkungen aufgrund von Schlafmangel zu reduzieren[1,2]

Objektive Tests

- PSG – Standarddiagnosetest
- OSA kann eine unabhängige Ursache für EDS, verminderte Schlaflatenz und SOREMs sein und sollte vor der Diagnose einer Narkolepsie behandelt werden.

- O/N PSG mit MSLT am nächsten Tag ist standard
- Zu den Diagnosekriterien gehören: durchschnittliche MSLT ≤ 8 min. und ≥ 2 SOREMs bei MSLT
- Schlaftagebuch und/oder Aktigraphie abgeschlossen 1–2 Wochen vor PSG/MSLT, um sicherzustellen, dass Studien während der üblichen Schlafzeiten des Patienten durchgeführt werden

EDS, exzessive Tagesschläfrigkeit; MSLT, multipler Schlaflatenztest; O/N, über Nacht; OSA, obstruktive Schlafapnoe; PSG, Polysomnographie; SoC, Behandlungsstandard; SOREM, Sleep-Onset-REM-Periode.

1. Sahni AS, et al. *Nat Sci Sleep.* 2019;11:241–52; 2. Arand DL, Bonnet MH. *Handb Clin Neurol.* 2019;160:393–403; 3. Sateia MJ, et al. *CHEST.* 2014;146:1387–94; 4.Gandhi KD, et al. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:1288–301.

touch NEUROLOGY®

Wie hilft die Beurteilung exzessiver Tagesschläfrigkeit bei der Auswahl medizinischer Behandlungsstrategien bei Menschen mit obstruktiver Schlafapnoe oder Narkolepsie?

touch NEUROLOGY®

Behandlungsoptimierung durch regelmäßige EDS-Beurteilungen

Individuelle Patientenbedürfnisse verstehen[1–3]

- Die Erfassung der Patientengeschichte ist der Schlüssel, um Komorbiditäten und Lebensumstände neu zu beurteilen
  - Anwendung validierter Screening-Tools und -Skalen (z. B. ESS, KSS, SSS, PSQI)
  - Patientenerfahrung und Selbsteinschätzung zu Funktionalität und QoL

Das Behandlungsregime auf den Patienten abstimmen[1–3]

- Wirksamkeit, Verträglichkeit, Sicherheit, Missbrauchspotenzial und finanzielle Erwägungen regieren die Medikamentenanpassungen
  - Individuelle Behandlungsziele unterstützen
    - Verbesserung der Qualität/Dauer des nächtlichen Schlafs
    - Verbesserung der Funktionstüchtigkeit (Arbeit/sozial)
    - Symptome lindern

Die fortlaufende Beurteilung von EDS unter Verwendung validierter Tools und die Bewertung der von Patienten berichteten Erfahrungen mit EDS (sowohl zum Zeitpunkt der Diagnose als auch bei Folgeuntersuchungen) unterstützen ein optimiertes Management von Hypersomnolenz aufgrund von OSA oder Narkolepsie.

EDS, exzessive Tagesschläfrigkeit; ESS, Epworth Sleepiness Scale; KSS, Karolinska Sleepiness Scale; OSA, obstruktive Schlafapnoe; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; SSS, Stanford Sleepiness Scale; QoL, Lebensqualität.

1. Thorpy MJ, Bogan RK. *Sleep Medicine.* 2020;68:97–109; 2. Sahni AS, et al. *Nat Sci Sleep.* 2019;11:241–52; 3. Maski K, et al. *J Clin Sleep Med.* 2021;17:1895–945.

touch NEUROLOGY®

Aktuelle Behandlungsstrategien für das Management exzessiver Tagesschläfrigkeit

Prof. Helene A Emsellem

Direktorin,
The Center of Sleep & Wake Disorders,
Chevy Chase, MD, USA

touch NEUROLOGY®

Warum ist es wichtig, übermäßige Tagesschläfrigkeit bei Menschen mit obstruktiver Schlafapnoe oder Narkolepsie zu behandeln?

touch NEUROLOGY®

Ziele zur effektiven Behandlung von EDS

Zu den gewünschten klinischen Ergebnissen
gehören Verbesserungen bei:[1–5]

- Tagesschläfrigkeit
- Klinische Maßnahmen im Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Ursache, z. B. AHI und ODI in OSA
- Patientenangaben zu QoL
- Kardiovaskuläre Ergebnisse
- Gewichtsabnahme (falls indiziert)

Zu den sinnvollen Patientenbehandlungszielen
gehören Verbesserungen bei:[5–7]

- Wachzustand und Aufmerksamkeit
- Sicherheit
- Kognitive Funktion
- Produktivität bei der Arbeit und im Alltag
- Stimmung
- Soziale und finanzielle Gesundheit

- Leitlinien für die Behandlung gemeinsamer zugrundeliegender Erkrankungen von EDS sind bei internationalen Gremien wie AASM,[8,9] ACP[1] und ERS[10] erhältlich
- COVID-19-Updates für Patienten mit OSA wurden von AASM bereitgestellt, einschließlich Empfehlungen zur Verwendung von CPAP-Maschinen und zu Tests im Labor versus Tests, die zu Hause durchgeführt werden[11,12]

AASM, American Academy of Sleep Medicine; ACP, American College of Physicians; AHI, Apnea–Hypopnea Index; CPAP, kontinuierliche positive Überdruckbeatmung; EDS, exzessiveTagesschläfrigkeit; ERS, European Respiratory Society; ODI, Sauerstoffdesaturationsindex; OSA, obstruktive Schlafapnoe; QoL, Lebensqualität.

1. Qaseems A, et al. *Ann Intern Med*. 2013;159:471–83; 2. Karhu T, et al. *Front Neurosci*. 2021;15:657126; 3. Isidoro SI, et al. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:68; 4. Drager LF, et al. *Circulation*. 2017;136:1840–50; 5. Sahni AS, et al. *Nat Sci Sleep*. 2019;11:241–52; 6. Waldman LT, et al. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18:128; 7. Lal C, et al. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18:757–68; 8. Epstein LJ, et al. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:263-76; 9. Maski K, et al. *J Clin Sleep Med.* 2021;17:1895–945; 10. Randerath WJ, et al. *Eur Resp. J* 2011;37:1000–28; 11. AASM. Coronavirus FAQs: CPAP tips for sleep apnea patients. 2020. Verfügbar unter: www.aasm.org/coronavirus-covid-19-faqs-cpap-sleep-apnea-patients/ (abgerufen am Oktober 2021). 12. AASM. Considerations for the practice of sleep medicine during COVID-19. 2021. Verfügbar unter: www.aasm.org/covid-19-resources/considerations-practice-sleep-medicine (abgerufen am Oktober 2021).

touch NEUROLOGY®

Welche Rolle spielen zurzeit nicht-pharmakologische Maßnahmen bei der Behandlung von exzessiver Tagesschläfrigkeit?

touch NEUROLOGY®

Nicht-pharmakologische Therapie bei EDS

OSA[1,2]

CPAP wird für Patienten mit allen Schweregraden von OSA empfohlen.

Bei übergewichtigen oder adipösen Patienten wird eine Gewichtsabnahme empfohlen.

Die positionelle Therapie wird für die Behandlung von ausschließlich lagebedingter Schlafapnoe und Ergänzung zu Primärtherapien empfohlen.

Orale Geräte zur Verbesserung der Durchgängigkeit der oberen Atemwege während des Schlafs

Stimulator für den Nervus Hypoglossus

Operation an den oberen Atemwegen

Narkolepsie[3,4]

Nicht-pharmakologische Behandlungen werden als adjunktiv betrachtet

Geplante Schlafperioden am Tag

Patientenaufklärung zum Umgang mit Symptomen und zur Optimierung der Schlafhygiene

Vom Patienten berichtete Beurteilungen und Schlafprotokolle

Bei übergewichtigen oder adipösen Patienten wird zur Gewichtsabnahme geraten

Komorbide OSA und Narkolepsie

CPAP bei Patienten mit komorbider OSA und Narkolepsie sollte eine Zweitlinie sein, adjunktive Therapie zur standard-pharmakologischen Therapie bei Narkolepsie[2]

CPAP, kontinuierliche positive Überdruckbeatmung; EDS, exzessive Tagesschläfrigkeit; OSA, obstruktive Schlafapnoe.

1. Epstein LJ, et al. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:263–76; 2. Kent DT, et al. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145:1044–52;
3. Sahni AS, et al. *Nat Sci Sleep*. 2019;11:241–52; 4. Bhattarai J, Sumerall S. *Sleep Sci*. 2017;10:19–27.

touch NEUROLOGY®

Wie und wann sollten Pharmakotherapien bei der Behandlung von exzessiver Tagesschläfrigkeit eingesetzt werden?

Zugelassene pharmakologische Wirkstoffe für die Behandlung von EDS bei OSA und Narkolepsie[1]

- **Pharmakologische Therapie ist das Standbein der Behandlung von Narkolepsie**
- **CPAP ist der Goldstandard der Therapien bei OSA und pharmakologische Therapie ist adjunktiv**

Indiziert bei OSA und Narkolepsie	
Modafinil	Nicht-Amphetamin-Stimulans; gilt als die 1L-Behandlung von EDS durch den AASM
Armodafinil	R-enantiomer von Modafinil, das als partieller Agonist des Dopamin-2-Rezeptors wirkt
Solriamfetol	Dopamin und Norepinephrin Wiederaufnahmehemmer

Nur bei Narkolepsie indiziert	
Pitolisant	Antagonisten des Histamin H_3 Autorezeptors
Na Oxybat; Ca/Mg/K/Na Oxybate	ZNS-Depressor indiziert bei EDS mit oder ohne Kataplexie; aufgrund seiner Kontraindikation mit anderen ZNS-Depressoren und seines Missbrauchspotenzials ist Vorsicht geboten. Eine Behandlungsoption mit natriumreduziertem Oxybat wurde vor kurzem in den USA zugelassen[2]
Amphetamine	Methylphenidat und Dextroamphetaminsulfat; wegen ihres Missbrauchspotenzials als 2/3L-Therapien betrachtet

Wichtige Überlegungen zur pharmakologischen Therapie

- Patienten sollten über Kontraindikationen, Nebenwirkungen und Missbrauchs und Abhängigkeitspotenziale beraten werden
- Patienten können gegenüber Behandlungen tolerant werden und erfordern eine regelmäßige Überprüfung

AASM, American Academy of Sleep Medicine; CPAP, kontinuierliche positive Überdruckbeatmung; EDS, exzessive Tagesschläfrigkeit; L, Linie; OSA, obstruktive Schlafapnoe; ZNS, zentrales Nervensystem.

1. Sahni AS, et al. *Nat Sci Sleep*. 2019;11:241–52; 2. Bogan RK, et al. *Sleep.* 2021;44:zsaa206.

touch NEUROLOGY®

Was ist noch nötig, um die Lebensqualität bei Menschen mit exzessiver Tagesschläfrigkeit zu optimieren und aktuelle nichterfüllte Bedürfnisse zu decken?

Wie können wir die Behandlung von EDS auf eine Weise optimieren, die einen signifikanten Unterschied für die Patienten darstellt?

~12 % der Patienten mit Narkolepsie berichten eine angemessene Symptomkontrolle[1]

9–22 % der Patienten mit OSA leiden trotz angemessener Primärtherapie weiterhin an EDS[2]

Patienten und Ärzte sind sich darin einig, dass bessere Behandlungsoptionen erforderlich sind[1,3,4]

Neue nicht-stimulierende wachfördernde Wirkstoffe

Verbesserte Arzt–Patienten-Aufklärung und -Beziehung

Verbesserte psychosoziale und ganzheitliche Unterstützung zur Verbesserung von verhaltensverändernden Strategien, Schlafhygiene und Routinen

Verbessertes Bewusstsein für potenzielle Verträglichkeit und Missbrauch von therapeutischen Wirkstoffen

EDS, exzessive Tagesschläfrigkeit.

1. Thorpy MJ, et al. *Neurology.* 2019;92(Suppl. 15):P3.6-036; 2. Lal C, et al. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18:757–68; 3. Maski K, et al. *J Clin Sleep Med.* 2021;17:1895–945; 4. Gandhi KD, et al. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:1288–301.

touch NEUROLOGY®

Welche Möglichkeiten gibt es, die exzessive Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe oder Narkolepsie optimal zu behandeln?

Prof. Gert Jan Lammers

Medizinischer Direktor, Sleep-Wake Centres SEIN; Neurologe, Medizinisches Zentrum der Universität Leiden, Niederlande

touch NEUROLOGY®

Wie könnten sich neue und sich abzeichnende Wirkstoffe auf künftige Ansätze zur Behandlung von exzessiver Tagesschläfrigkeit bei Menschen mit obstruktiver Schlafapnoe oder Narkolepsie auswirken?

Deckung des ungedeckten Bedarfs im EDS-Management

Psychologische, emotionale und kognitive Herausforderungen sind nach wie vor eine große Belastung für Menschen, die mit EDS bei OSA oder Narkolepsie leben[1–4]

Wie werden neue und entstehende Therapien den Behandlungsbedarf bei EDS über Schlafattacken hinaus decken?

- Psychiatrische Komorbidität (z. B. Depression)
- Anhaltende Aufmerksamkeit und kognitive Funktion
- Den nächtlichen Schlaf verbessern
- Psychosoziale und Rollenfunktion
- Verringerung der Nebenwirkungen, einschließlich der langfristigen KV-Risiken
- Verbesserung der täglichen Funktionalität und der allgemeinen Lebensqualität

Die Entwicklung, Validierung und breitere Einführung klinisch relevanter und aussagekräftiger PROMs ist unerlässlich, um das Management von EDS zu optimieren, das auf die individuellen Bedürfnisse und Lebensumstände zugeschnitten ist.[5,6]

EDS, exzessive Tagesmüdigkeit; KV, kardiovaskulär; OSA, obstruktive Schlafapnoe; PROM, patientenberichtete Endpunkte; QoL, Lebensqualität.

1. Thorpy MJ, et al. *CNS Drugs.* 2020;34:9–27; 2. Waldman LT, et al. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18:128; 3; Lal C, et al. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18:757–68; 4. Gandhi KD, et al. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:1288–301; 5. Abma IL, et al. *Sleep Med Rev.* 2016;28:18–31; 6. Kallweit U, et al. *J Clin Sleep Med.* 2017;13:737–44.

touch NEUROLOGY®

Wie wirken sich neue und entstehende Wirkstoffe auf unser derzeitiges Verständnis der Pathophysiologie der exzessiven Tagesmüdigkeit aus?

Schlaf-Wach-Kontrollmechanismen bei EDS verstehen und gezielt einsetzen

Ein besseres Verständnis der Mechanismen der Schlaf-Wach-Kontrolle treibt die Entwicklung neuer Pharmakotherapien für die Behandlung von EDS bei OSA und Narkolepsie voran[1–6]

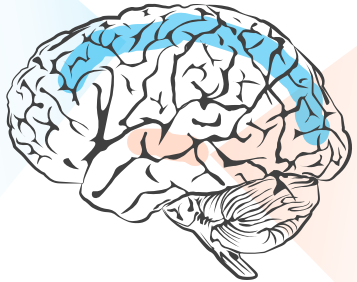
Schlaffördernd

$GABA_B$-Agonisten

- **Valiloxybat** *NCE* (XW10172-MR)
- **Gemischte (Ca/Mg/K/Na) Oxybate** (JZP-258)
- **Na-Oxybat mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung** (FT218)

Andere Erregungskanäle

A_{2A}-R-Antagonisten



Wachmachend

DNRI

Solriamfetol (JZP-110)

NRI

Reboxetin (AXS-12)

H_3-R-Antagonisten

Pitolisant

Samelisant *NCE* (SUVN-G3031)

Sympathomimetikum (SNDRI, H_1R, ORX_2R)

Mazindol mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (NLS2)

ORX-R-Agonist

ORX_2-R-selektive Agonisten (YNT-185; TAK-925)

A_{2A}-R, Adenosin-A_{2A}-Rezeptor; DNRI, Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer;
EDS, exzessive Tagesschläfrigkeit; GABA, γ-Aminobuttersäure; H_1R, Histamin-H_1-Rezeptor; H_3R, Histamin-H_3-Rezeptor; ORX-R, Orexin-Rezeptor;
OSA, obstruktive Schlafapnoe; NCE, Neue chemische Substanz; NRI, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SNDRI, Serotonin-/Noradrenalin-/Dopamin-Wiederaufnahmehemmer.

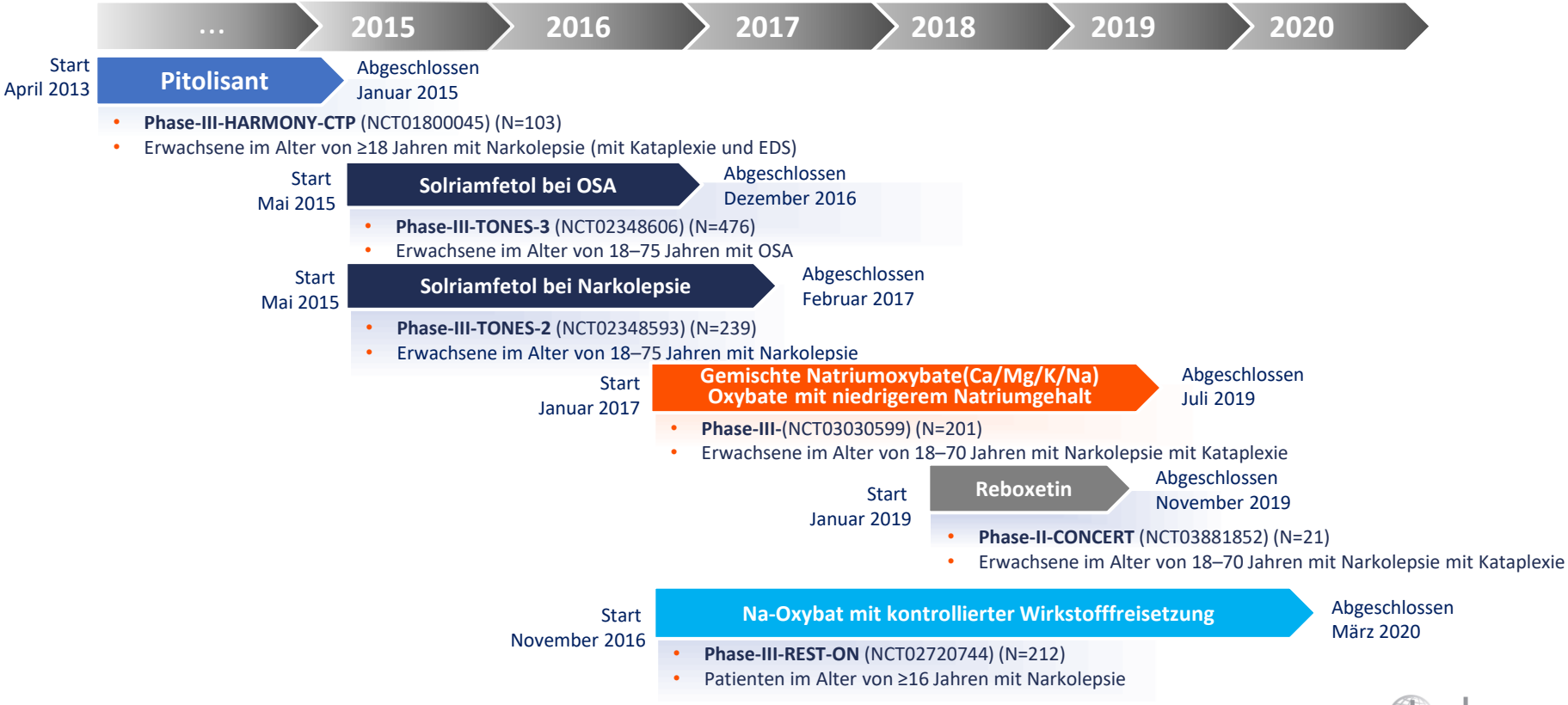
1. Murray BJ. *Canadian Resp J.* 2016:4215938; 2. Thorpy MJ, et al. *CNS Drugs.* 2020;34:9–27; 3. Sahni AS, et al. *Nat Sci Sleep.* 2019;11:241–52;
4. Lal C, et al. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18:757–68; 5. Thorpie MJ, Bogan RK. *Sleep Med.* 2020;68:97–109; 6 Wigal TL, et al. *CNS Drugs.* 2018;32:289–301.

touch NEUROLOGY®

Was lernen wir aus den Daten klinischer Studien über die Wirksamkeit dieser neuen und aufkommenden Wirkstoffe bei der Behandlung von übermäßiger Tagesschläfrigkeit?

touch NEUROLOGY®

Pharmakotherapien für EDS bei OSA oder Narkolepsie: Abgeschlossene Studien



EDS, exzessive Tagesmüdigkeit; OSA, obstruktive Schlafapnoe.
Klinische Studien, aufgelistet nach ihren ClinicalTrials.gov-Identifikatoren. Informationen zur Studie finden Sie unter https://clinicaltrials.gov/ (abgerufen im Oktober 2021).

touch NEUROLOGY®

Wirksamkeit von Pharmakotherapien für EDS bei OSA oder Narkolepsie

Solriamfetol[1]

37,5 (NUR OSA) **/ 75 / 150 / 300 mg**
im Vergleich zu **PBO**

ESS ≤10 in Woche 12
(% der Teilnehmer)

Narkolepsie	OSA
N=231	N=459
30,5–49,2 % im Vergleich zu **15,5%**	**51,8–73,0 %** im Vergleich zu **37,7 %**

≥ 25 % Δ ESS vom Ausgangswert in Woche 12
(% der Teilnehmer)

44,1–62,7 % im Vergleich zu **27,6 %**	**50,0–81,9 %** im Vergleich zu **36,8 %**

- **Reaktionen meist dosisabhängig**
- **Mehr Patienten, die Solriamfetol erhielten, erreichten einen normalen ESS-Score (≤ 10) oder eine klinisch bedeutsame Verbesserung des ESS im Vergleich zu PBO**

Gemischte Natriumoxybate (Ca/Mg/K/Na) mit niedrigerem Natriumgehalt[2]

Narkolepsie mit **CTX**
N=134

Δ mESS-Score

0,0 im Vergleich zu **2,0**

LXB im Vergleich zu **PBO**

Deutliche Verschlechterung der Symptome mit PBO im Vergleich zu LXB

Pitolisant[4]

≤ 35,6 mg täglich im Vergleich zu **PBO**

HARMONY-1	HARMONY-CTP
Ansprechen auf die EDS-Behandlung (% der Teilnehmer)	
67,7 % im Vergleich zu **43,3 %**	**68,6 %** im Vergleich zu **34,0 %**

Post-hoc-Analysen bestätigen Behandlungsvorteil von Pitolisant bei EDS bei Patienten mit Narkolepsie und CTX

Natriumoxybat mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung[3]

Narkolepsie
N=222
ON-SXB im Vergleich zu **PBO**

Δ mESS-Score in Woche 13

-6,52 im Vergleich zu **-2,66**

ON-SXB verbesserte die Narkolepsie-Symptome im Vergleich zu PBO signifikant

Reboxetin[5]

Narkolepsie
N=21
REBOX im Vergleich zu **PBO**

Δ ESS-Score

-6,0 im Vergleich zu **-3,1**

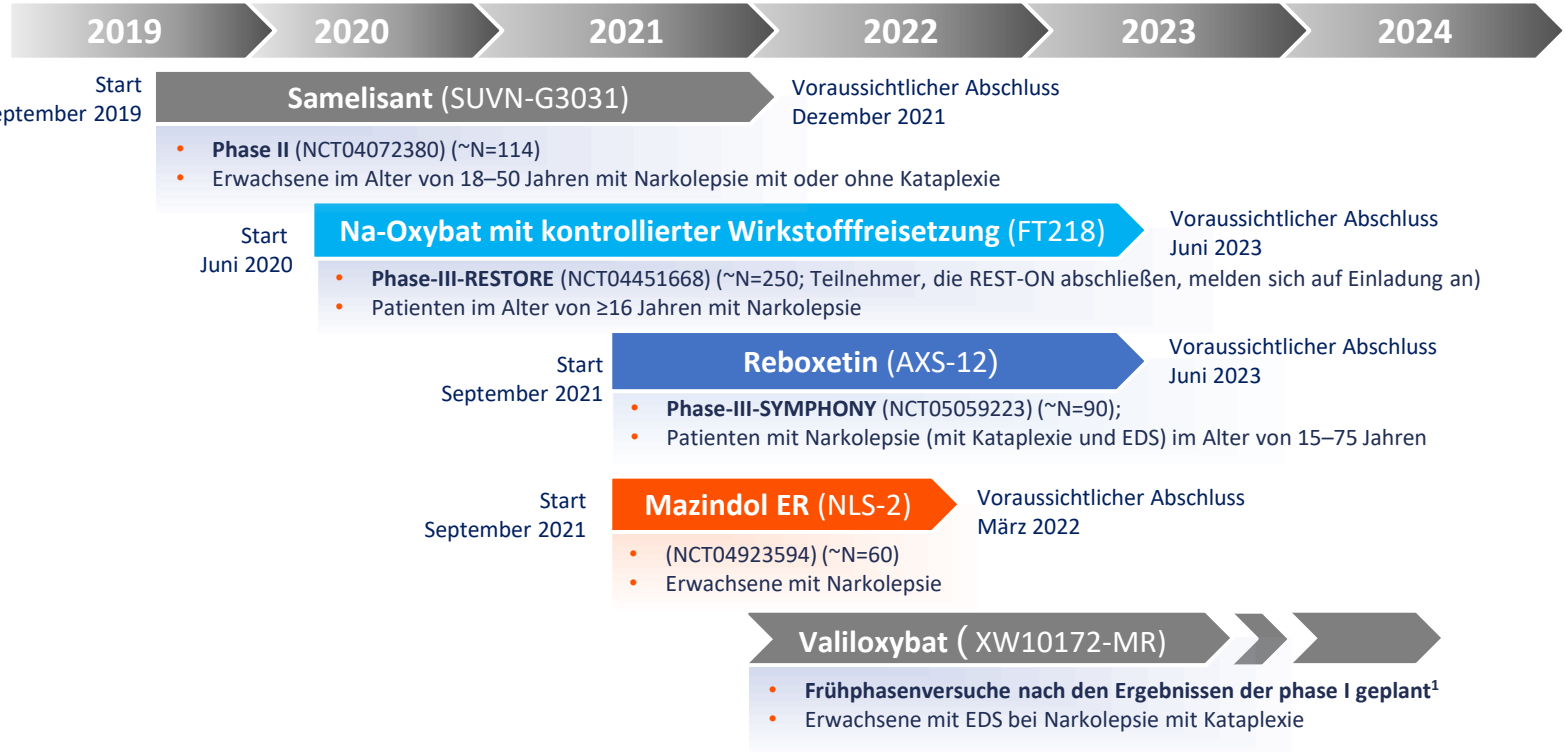
REBOX verbesserte auch die kognitiven Fähigkeiten, die Schlafqualität und verringerte ungewollte Nickerchen und nächtliches Aufwachen

Δ, Veränderung zum angegebenen Zeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert; CTX, Kataplexie; EDS, exzessive Tagesmüdigkeit; ESS, Epworth Sleep Scale; LXB, gemischte Natriumoxybate mit reduziertem Natriumgehalt; m, Mittelwert; ON-SXB, Natriumoxybat einmal pro Nacht; OSA, obstruktive Schlafapnoe; PBO, Placebo; REBOX, Reboxetin.

1. Rosenberg R, et al. *J Clin Sleep Med*. 2021;17:711–7; 2. Bogan RK, et al. *Sleep.* 2021;44:zsaa206; 3. Kushida, et al. *Sleep.* 2021; zsab200; 4. Meskill G, et al. *Sleep.* 2021;44 (Suppl. 2):A198–9; 5. O'Gorman C, et al. *Sleep.* 2020;43(Suppl. 1):A281.

touch NEUROLOGY®

Pharmakotherapien für EDS bei Narkolepsie: Laufende Studien



EDS, exzessive Tagesschläfrigkeit; ER, verzögerte Wirkstofffreisetzung; ~N, geschätzte Aufnahme; OSA, obstruktive Schlafapnoe.

1. Canafax D, et al. *Sleep.* 2021;44(Suppl. 2):A197–8.

Klinische Studien, aufgelistet nach ihren ClinicalTrials.gov-Identifikatoren. Informationen zur Studie finden Sie unter https://clinicaltrials.gov/ (abgerufen im September 2021).

touch NEUROLOGY®

Welche Sicherheitsaspekte sollten wir bei der Bewertung des Einsatzes dieser Mittel zur Behandlung exzessiver Tagesmüdigkeit bei Menschen mit obstruktiver Schlafapnoe oder Narkolepsie berücksichtigen?

touch NEUROLOGY®

Sicherheit von Pharmakotherapien für EDS bei OSA oder Narkolepsie

DNRI — Solriamfetol[1,2]

TRAE:
(≥5 % mit Solriamfetol behandelte Teilnehmer)

- Kopfschmerzen (11,0 %)
- Schwindel (8,9 %)
- Nasopharyngitis (8,4 %)
- Schlaflosigkeit (7,9 %)
- Trockener Mund (7,3 %)
- Angstzustände (7,2 %)
- Appetitlosigkeit (5,0 %)
- Infektion der oberen Atemwege (5,0 %)

Ähnliche Sicherheitsprofile in Narkolepsie- und OSA-Kohorten

Oxybat — LXB[2]

TRAE: bei Patienten, die LXB erhalten

Kopfschmerzen (20,4 %) | Übelkeit (12,9 %) | Schwindel (10,4 %)

ON-SXB[3]

TRAE: bei Patienten, die ON-SXB erhalten

Übelkeit	Kopfschmerzen	Erbrechen	Schwindel	Enurese	Appetitlosigkeit
(22,4 %)	(18,7 %)	(17,8 %)	(15,9 %)	(15,9 %)	(12.1 %)

H_3RA — Pitolisant[4]

Die am häufigsten gemeldeten UE

Kopfschmerzen	Übelkeit	Angstzustände	Schlaflosigkeit
(9,8 %)	(6,6 %)	(5,6 %)	(4,7 %)

16,7 % brachen die Behandlung aufgrund von UE ab

Bei einigen Wirkstoffen kann eine Dosistitration erforderlich sein, um die Wirksamkeit zu optimieren und Nebenwirkungen zu beherrschen.[†6]

†Prüfen Sie die örtlichen Leitlinien zum Status von unter das Betäubungsmittelgesetz fallenden Wirkstoffen.

DNRI, Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor; EDS, exzessive Tagesmüdigkeit; H_3RA, Histamin-H-$_3$-Rezeptor-Antagonist; LXB, gemischte (Ca/Mg/K/Na) Oxybate mit niedrigerem Natriumgehalt; NRI, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; ON-SXB, Natrium-Oxybat einmal pro Nacht; OSA, obstruktive Schlafapnoe; TRAE, behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis.

1. Malhotra A, et al. *Sleep.* 2020;43:zsz220; 2. Bogan RK, et al. *Sleep.* 2021;44:zsaa206; 3. Kushida CA, et al. *Sleep.* 2021; doi: 10.1093/sleep/zsab200; 4. Bauer ED, et al. *Sleep.* 2020;43 (Suppl. 1):A291; 5. Thorpy MJ, Bogan RK. *Sleep Med.* 2020;68:97–109.

touch NEUROLOGY®

Sicherheit von Pharmakotherapien für EDS bei OSA oder Narkolepsie

Kopfschmerzen, Reizbarkeit und Unruhe sind die Hauptnebenwirkungen von Stimulanzien, die auf die Stimulierung des Sympathikus zurückzuführen sind und die Verwendbarkeit einschränken können[1]

Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie oder kardiovaskulärer Erkrankung ist Vorsicht geboten[1–3]

~1/3 der Patienten entwickeln eine Toleranz und eine Erhöhung der Dosis kann erforderlich sein[1]

Obwohl diese Medikamente wirksam sind, muss das Potenzial zur Abhängigkeit (und/oder zum Missbrauch) neben den negativen Nebenwirkungen beachtet werden[1]

Bei einigen Wirkstoffen kann eine Dosistitration erforderlich sein, um die Wirksamkeit zu optimieren und Nebenwirkungen zu beherrschen.[†6]

Prüfen Sie die örtlichen Leitlinien zum Status von unter das Betäubungsmittelgesetz fallenden Wirkstoffen. EDS, exzessive Tagesmüdigkeit; OSA, obstruktive Schlafapnoe.

1. Sahni AS, et al. *Nat Sci Sleep.* 2019;11:241–52; 2. Gandhi KD, et al. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:1288–301; 3. Abad VC. Nat Sci Sleep. 2021;13:75–91.