

SchlafCollege - Teil 3: Dein Schlaf – Dein Tag: Insomniebehandlung neu denken

Kursleitung: Prof. Dr. med. Göran Hajak, MBA

Hinweis

- Diese CME ist Teil einer Reihe mit insgesamt 6 Kursen
- Jeder Kurs kann einzeln absolviert werden
- Es wird empfohlen, alle 6 CME zu durchlaufen, ist jedoch nicht verpflichtend
- Insgesamt können bis zu 12 CME-Punkte erworben werden

Mehr Infos zur **CME-Reihe: hier klicken**

Mehr Infos zum gesamten **Angebot von Campus: hier klicken**

Vorstellung

Prof. Dr. med. Göran Hajak, MBA

Facharzt für Neurologie, Psychiatrie, Schlafmedizin

- Chefarzt der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Sozialstiftung Bamberg



Interessenkonflikte

Die Kursleitung hat in den letzten 5 Jahren Zuwendungen (z. B. Vortragshonorare, Forschungsgelder oder Einkünfte aus Beratertätigkeiten) von folgenden Unternehmen erhalten:

Board of Physicians, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Elsevier, EuMeCom, FEO, Gedeon Richter, Georg Thieme, Heel, Hexal, Hikma, Idorsia, Janssen-Cilag, Jazz, Johnson & Johnson, Lundbeck, Medice, Medfora, Medau, Medical Tribune, MedScape, MedTrix, Merz, Neuraxpharm, Otsuka, Pfizer, Recordati, Repha, Rovi, Sanofi-Aventis, Schwabe, Servier, Springer, UCB, Urban & Fischer, Zeller

Agenda

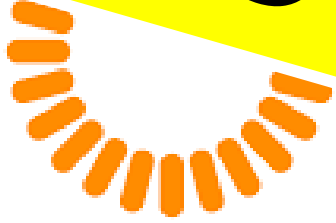
- Orexin System: Dirigent der Vigilanz
- Hyperarousal als Angriffspunkt der Therapie
- Daridorexant: Ein dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist
 - Pharmakokinetisches Profil
 - Wirkmechanismus und klinische Studien
 - Verträglichkeit, Rebound und Tolerabilität
- Fazit



Orexin System: Dirigent der Vigilanz



!!KOMMT im FOLGEVORTRAG!!



Bundess

Das höchste Gremium der Selbstverwaltung im Gesundheitswesen Deutschlands ist durch den Gesetzgeber beauftragt, über den der in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Menschen rechtsverbindlich zu entscheiden²

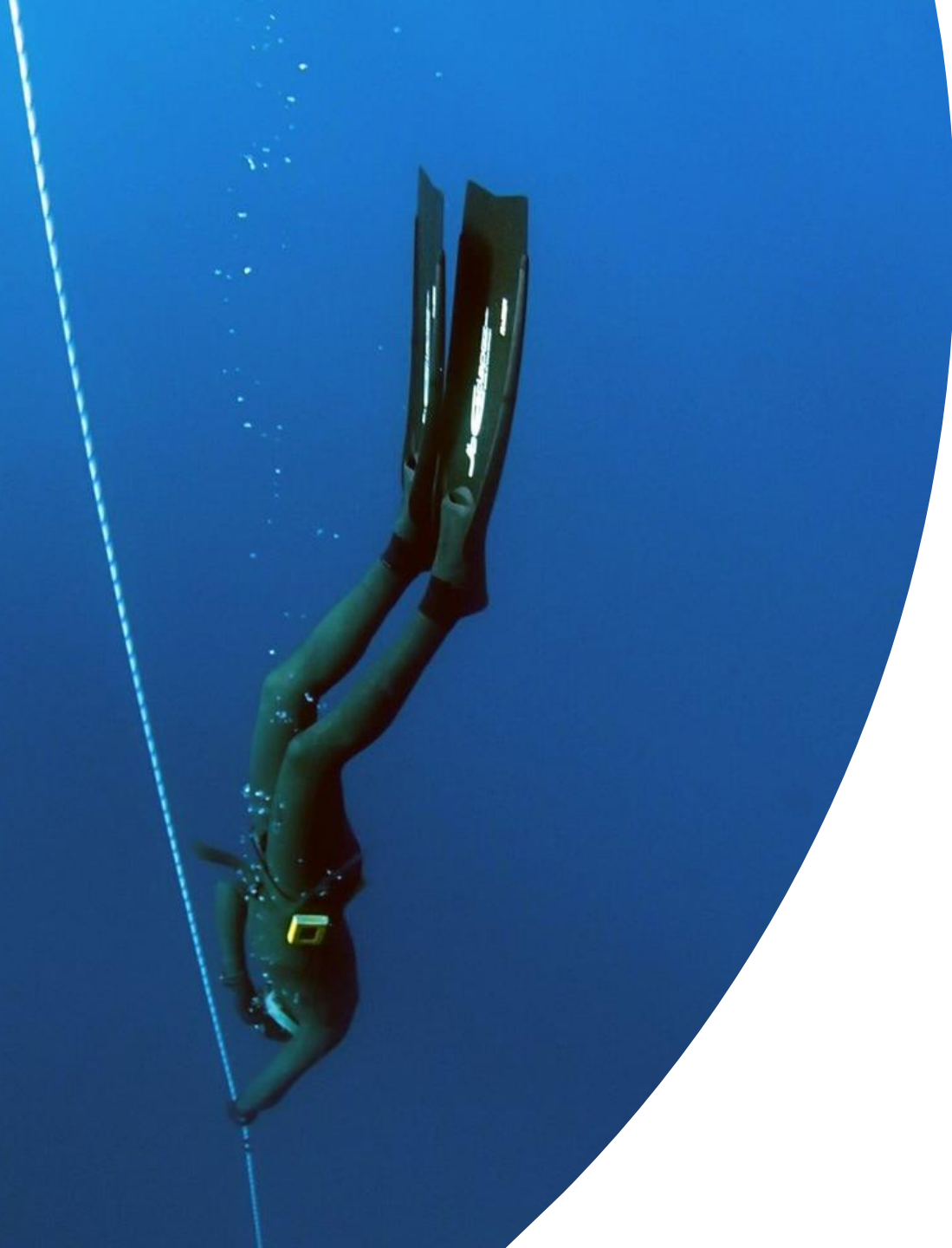


¹Vulkanausbruch in Island droht: Vulkanologe befürchtet „unmittelbar bevorstehende Eruption“

²Gemeinsamer Bundesausschuss: Ärger um nicht eingehaltene Fristen (aerzteblatt.de)

Deep Dive

Wo und wie hilft das Orexin System in der Schlafregulation





Neuropeptide in der Schlaf-Wach-Regulation

Die **unterschiedlichste Klasse** von **Signalmolekülen** des Gehirns ^{1,2}

- Es gibt ungefähr **70 kodierende Gene** dieser bioaktiven Neuropeptide
- Es sind **kleine Proteinmoleküle** aus 3–100 Aminosäurebestandteilen
- Sie sind **in Vesikeln** gespeichert und werden aus allen Teilen des Neurons freigesetzt
- Sie binden an G-gekoppelte Rezeptoren, erhöhen die Calcium-Konzentration und **verändern die Membranerregbarkeit, Transkription und Synaptogenese**

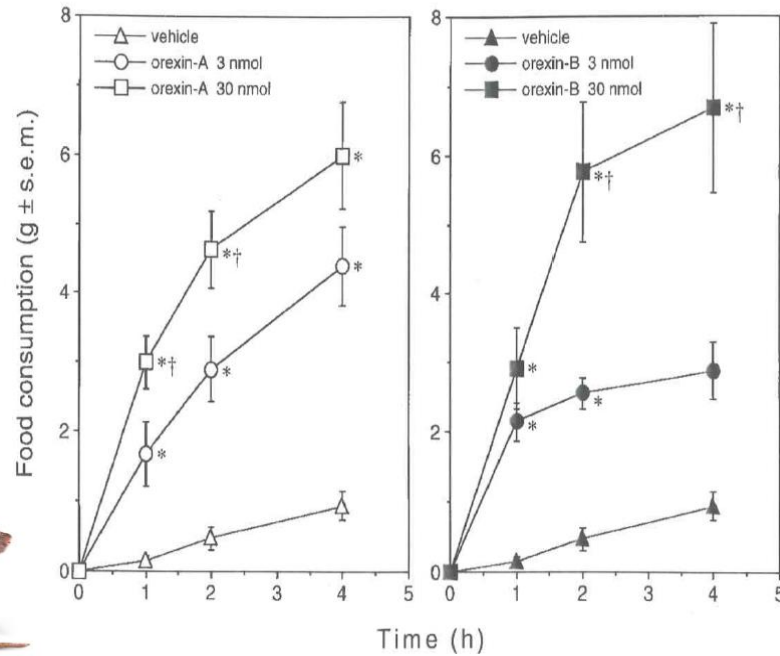


- Galanin
- Melanin-konzentrierendes Hormon
- Vasoaktiv intestinales Polypeptid
- Neuropeptid S
- Neuropeptid Y
- Substanz P
- Orexin

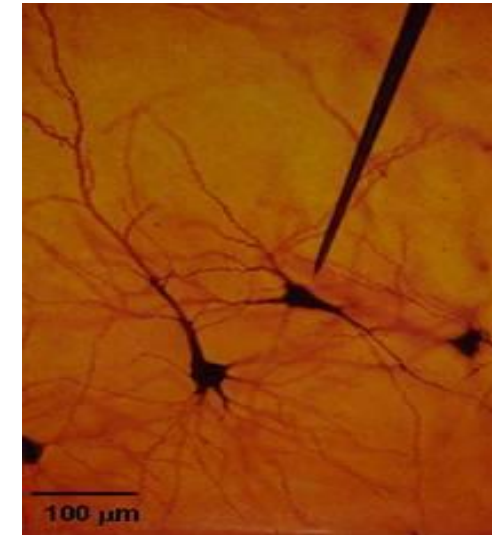
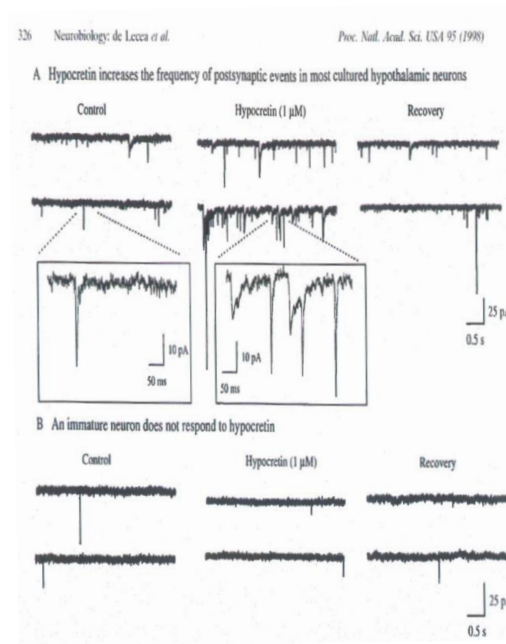


Orexin und Orexin Rezeptoren = Hypocretin und Hypocretin Rezeptoren^{1,2,3}

Zwei Neuropeptide, die Essverhalten und neuronale Erregung regulieren



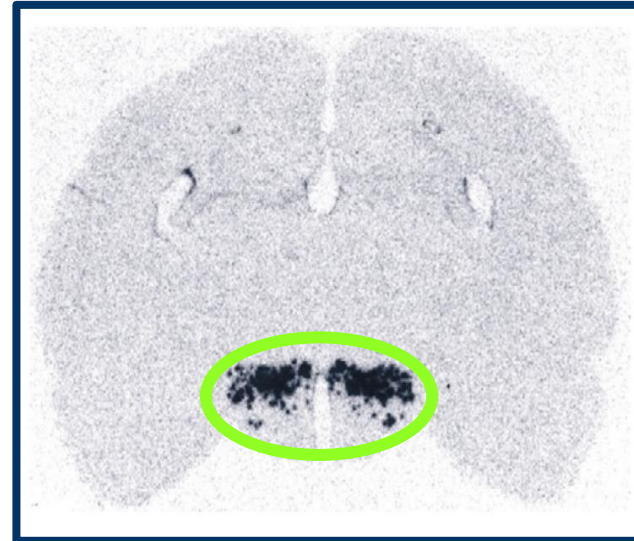
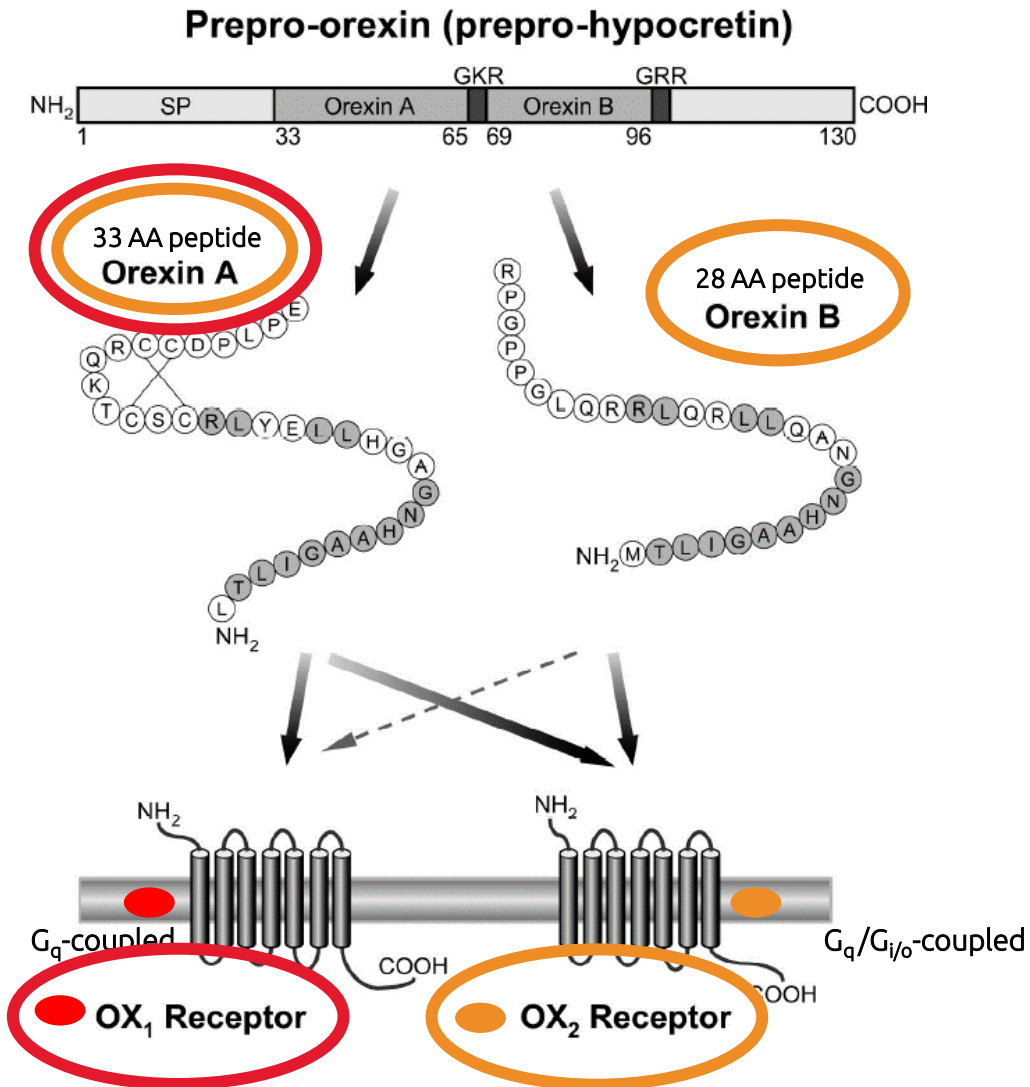
Orexin stimuliert die Essenaufnahme nach intracerebroventrikulärer Injektion von Orexin A and B in frei gefütterten Ratten¹



Hypocretin erhöht die Frequenz postsynaptischer Ereignisse in Kulturen hypothalamischer Neurone²



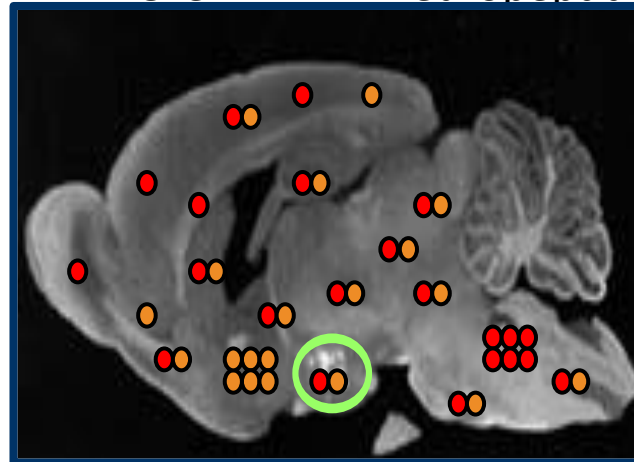
Das Orexin System: Zwei Peptide, zwei Rezeptoren¹



Orexin – Ein Neuropeptid

Orexin

~70,000 Orexin-
produzierende
Zellen im
Hypothalamus²



Die Rezeptoren sind
im Gehirn verteilt^{3,4}



Orexin fehlt bei der Schlafanfallserkrankung *Narkolepsie*

Voxel-based morphometric magnetic resonance imaging

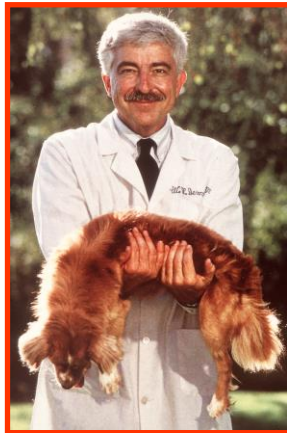
Verlust grauer Substanz im Hypothalamus⁵

Exzessive Tagesschläfrigkeit

- 5 Hauptmerkmale
- Narkolepsie^{1,2}, oft als CHES
- Cataplexy
- Hallucinations
- Excessive daytime sleepiness
- Sleep paralysis
- Sleep disruption

Orexin fehlt im Nervenwasser³ und im menschlichen Gehirn⁴

William Dement mit kataplektischem Hund



Verminderte Zahl Orexin-produzierender Neurone⁵



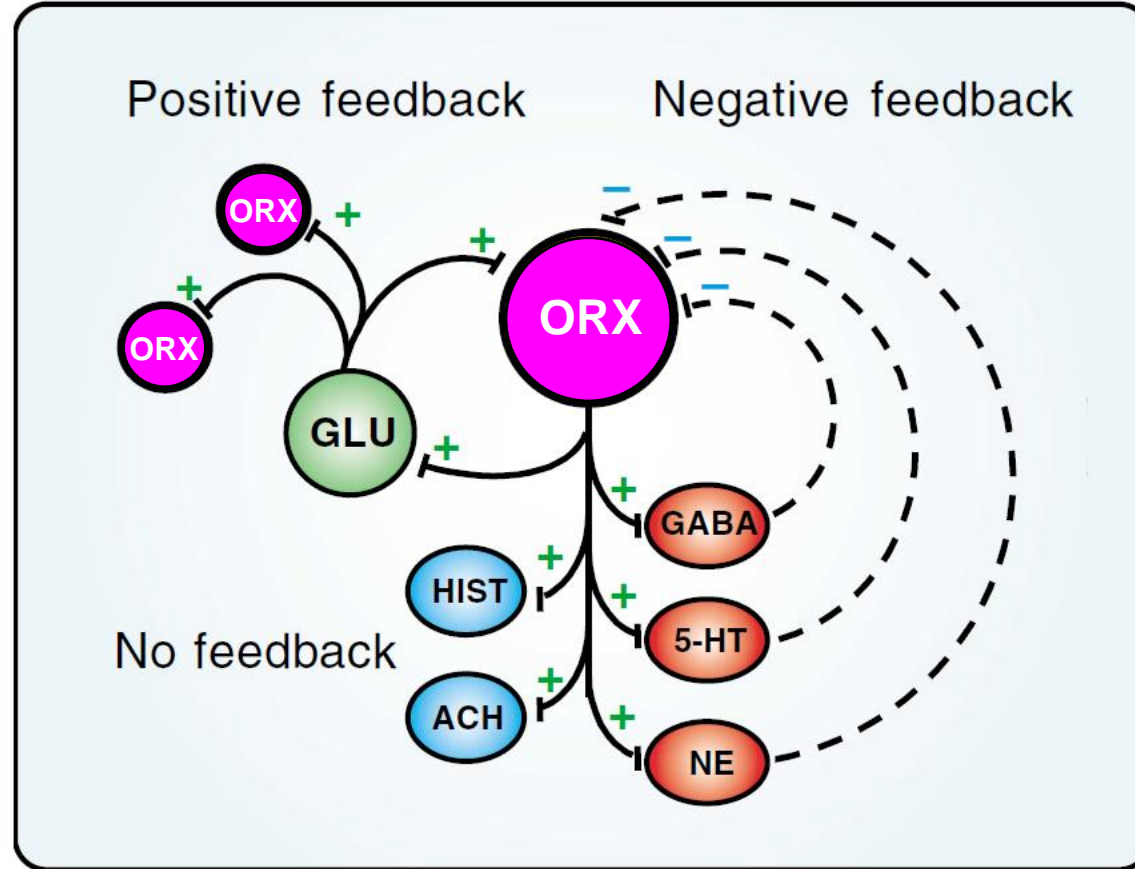
Hypothalamus
Cerebellar vermis



Hypothalamus bilateral
Nucleus accumbens right



Das Orexin System: Der Dirigent der Vigilanz¹



“Orchestrating sleep-wake functions in the brain”



Neurophilosophische Schlussfolgerung

- Wenn es ein aktives, neuronales System im Körper gibt, das uns wach macht und hält
- und dessen Ausfall zu unwillkürlichem und nicht widerstehbarem Schlaf führt,
- **ist der Grundzustand des Menschen das Schlafen und nicht das Wachen**
- und das Wachsystem stellt vor allem sicher,
dass wir wach werden und wach bleiben können,
 - um uns zu ernähren
 - und fortzupflanzen.



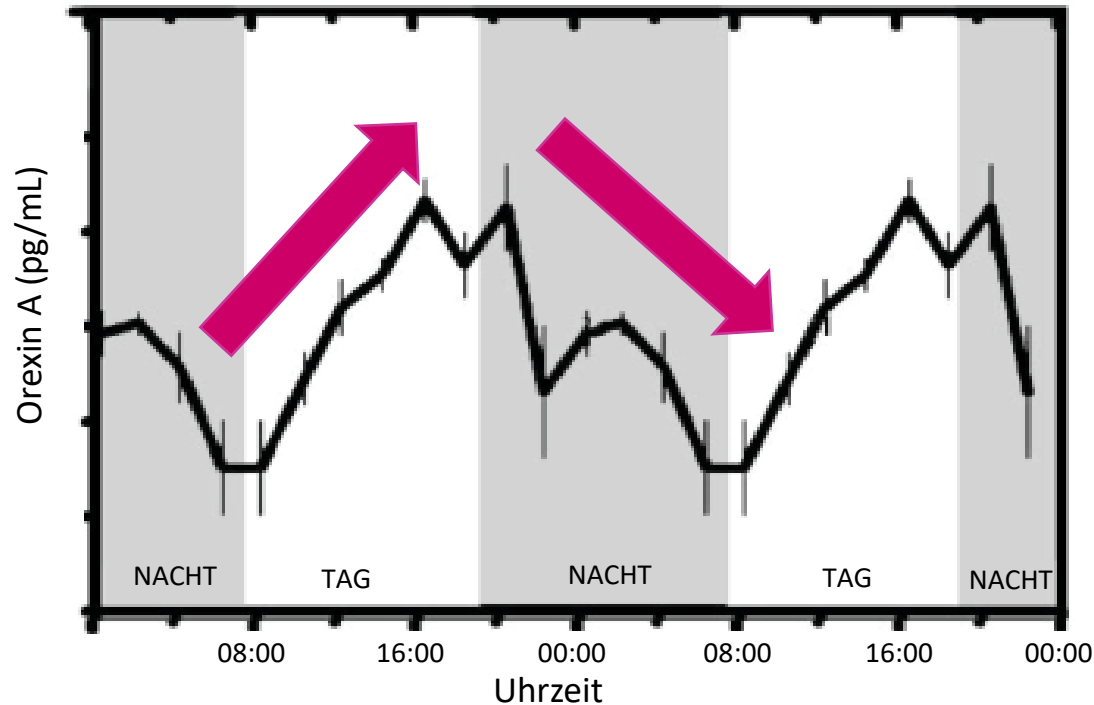
Das Orexin System: Dirigent der Vigilanz¹

Orexin stabilisiert den Wachzustand während Tagesperioden

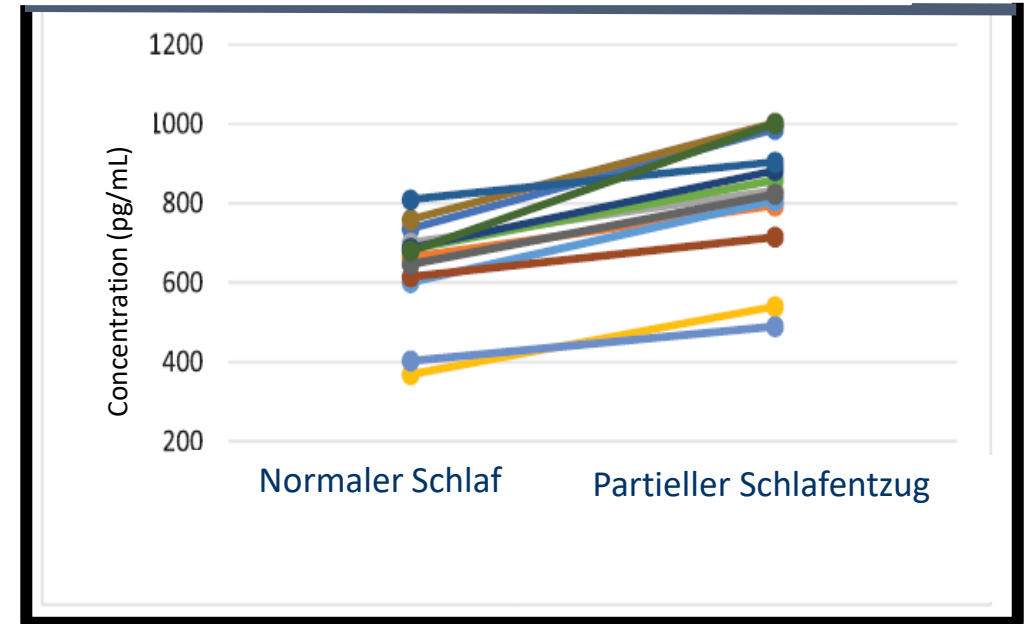
Orexin-Spiegel des Gehirns steigen im Tagesverlauf an, um den homöostatisch zunehmenden Schlafdruck abzufangen und den Wachzustand zu erhalten und sinken nachts ab, wenn der Schlafdruck abnimmt



Orexin A Liquor-Level sind hoch am Tag (weisser Balken) und niedriger in der Nacht (graue Balken) von Primaten³



Orexin A Liquor-Level steigen beim Menschen unter Schlafentzug an⁴



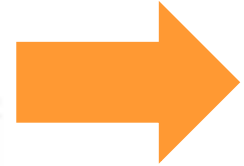
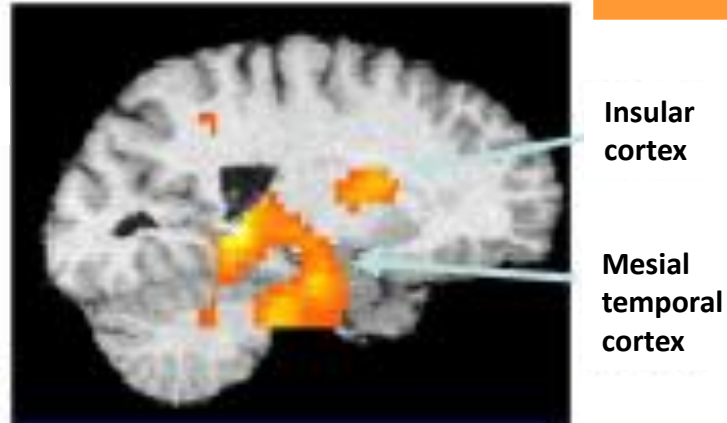
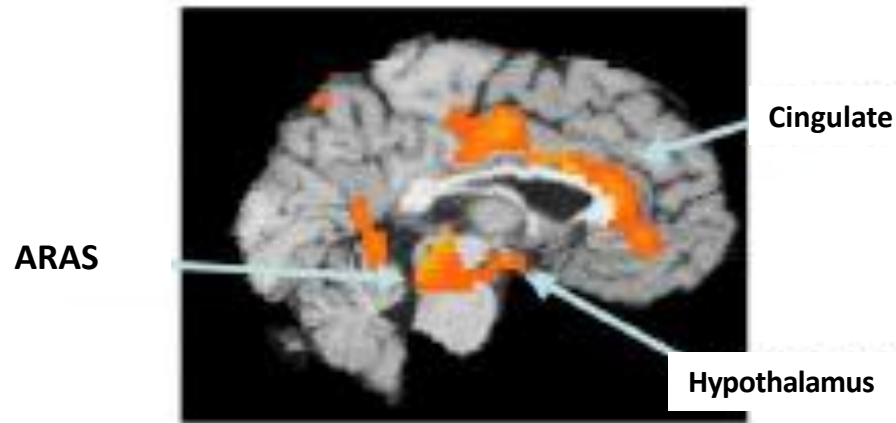
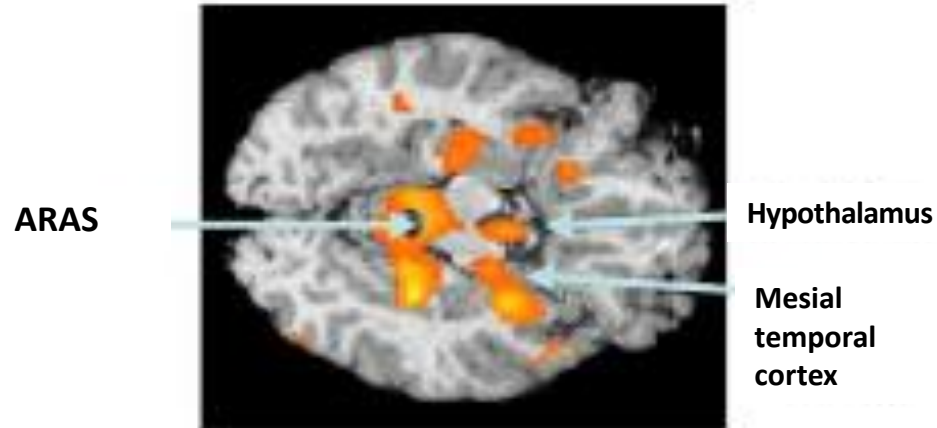


Warum bietet sich die chronische Insomnie als Ziel für **Orexin-modulierende Pharmaka** an?



Funktionelle Bildgebung zeigt eine **nächtliche, neuronale Übererregung** bei schlafenden Insomniepatienten¹

Im Schlaf erhöhte Stoffwechselaktivität bei Insomnie vs guten Schläfern



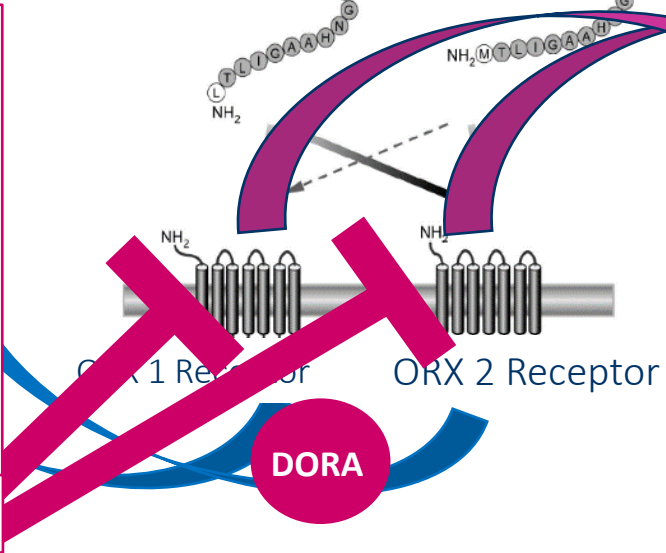
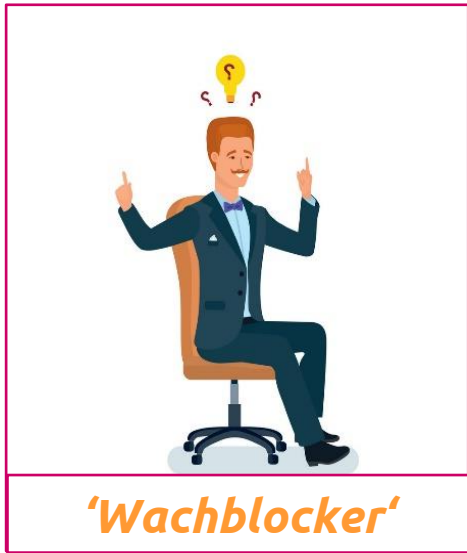
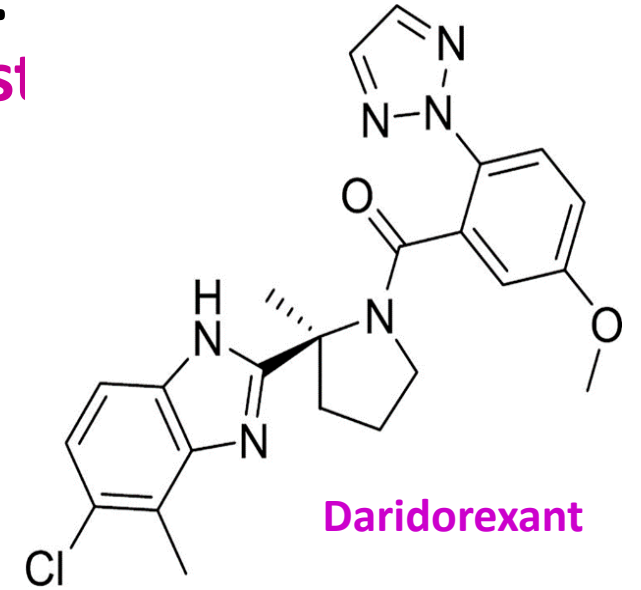
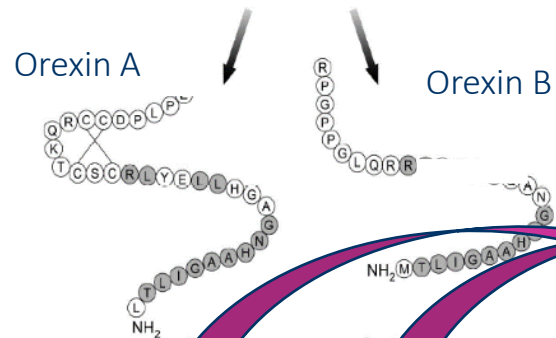
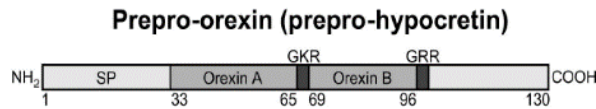
Hyperarousal
 =
Übererregung des Zentralnervensystems auch während des Schlafs



Hyperarousal als Angriffspunkt der Therapie



Hyperarousal als Angriffspunkt der Therapie: Die Rezeptorblockade durch Orexinantagonist Daridorexant = Dualer Orexin Rezeptor Antagonist⁶



Reduziert das Arousal
und
den Wachantrieb

Ermöglicht einen
natürlichen Schlaf

¹Tsujino N, Sakurai T. Front Behav Neurosci 2013;7:28; ²Tsunematsu T, et al. Vitamines & Hormones, Volume 89, 19-33, 2012; ³Muehlan C, et al. J Clin Psychopharmacol. 2020;40:157–66; ⁴Scammell TE, et al. Neuron. 2017;93:747–65; ⁵Wang C, et al. Front Mol Neurosci 2018;11:220; ⁶Roch C, et al. Psychopharmacology (Berl). 2021;238:2693–708



Daridorexant:
Ein dualer Orexin-
Rezeptor-Antagonist

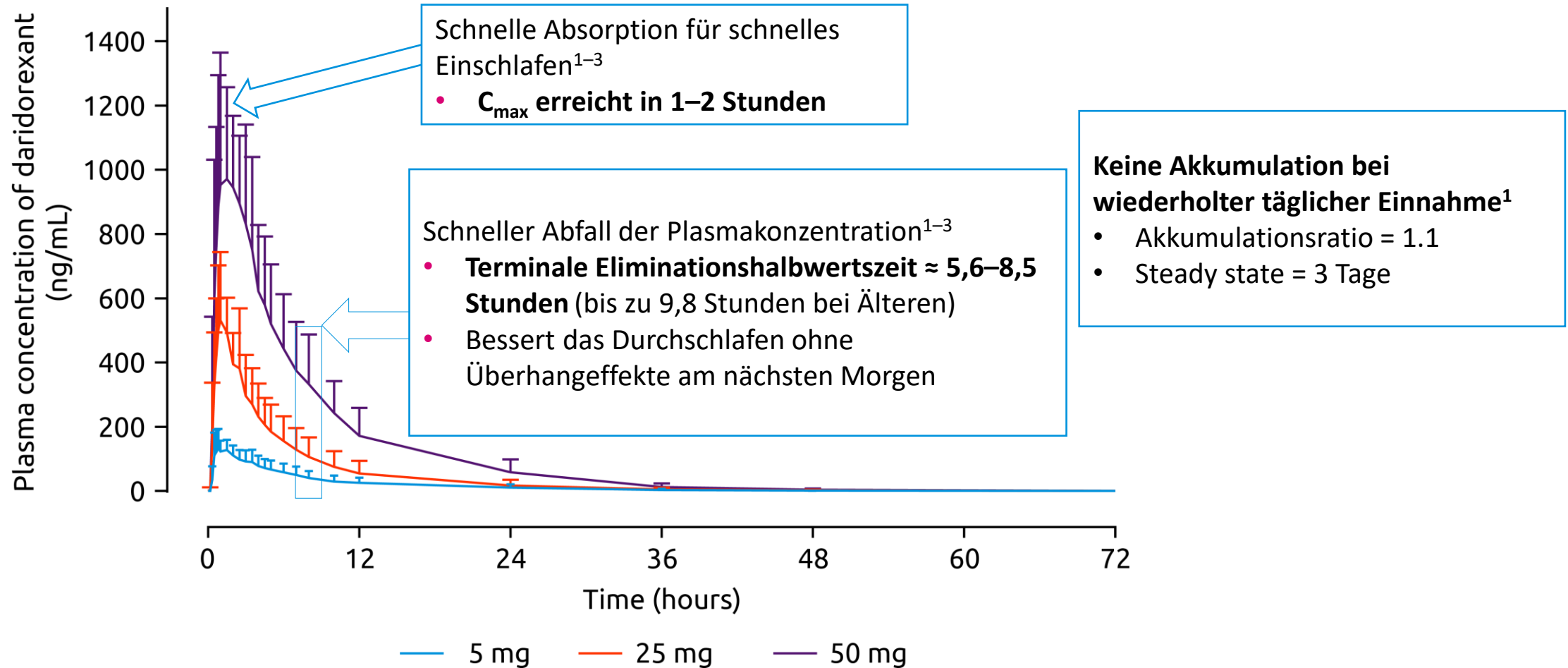


LeitMed
Campus

Pharmakokinetisches Profil



Daridorexants pharmakokinetisches Profil wurde den Bedürfnissen der Patienten angepasst





Wirkmechanismus und klinische Studien



Daridorexants wesentliche klinische Studien: Einschluss von **1854 Patienten**

Mignot E, Mayleben D, Fietze I, Leger D, Zammit G, Bassetti CLA, Pain S, Kinter DS, Roth T on behalf of the investigators.
Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurology* 2022;21:125–39

- Zwei multizentrische , randomisierte, doppel-blinde Placebo-kontrollierte Phase-3 Studien
- In 156 Zentren
- In 17 Ländern
- Interactive response technology (1:1:1)
- Daridorexant **50 mg, 25 mg oder Placebo** (Studie 1)
- Daridorexant **25 mg, 10 mg oder Placebo** (Studie 2)
- Medikationseinnahme abends **über 3 Monate**
- Verlängerungsstudie bis zu **1 Jahr²**

1854 Patienten

- DSM-5 Insomnia disorder
- Insomnie Schweregrad-Index ≥ 15 entsprechend mittelschwerer oder schwerer Insomnie
- Chronische **>10 Jahre bestehende Insomniediagnose**
- **~5,5 Stunden Schlaf pro Nacht**
- Alter ≥ 18 Jahre

Placebo, N=618

Daridorexant 10 mg, N=307

Daridorexant 25 mg, N=619

Daridorexant 50 mg, N=310

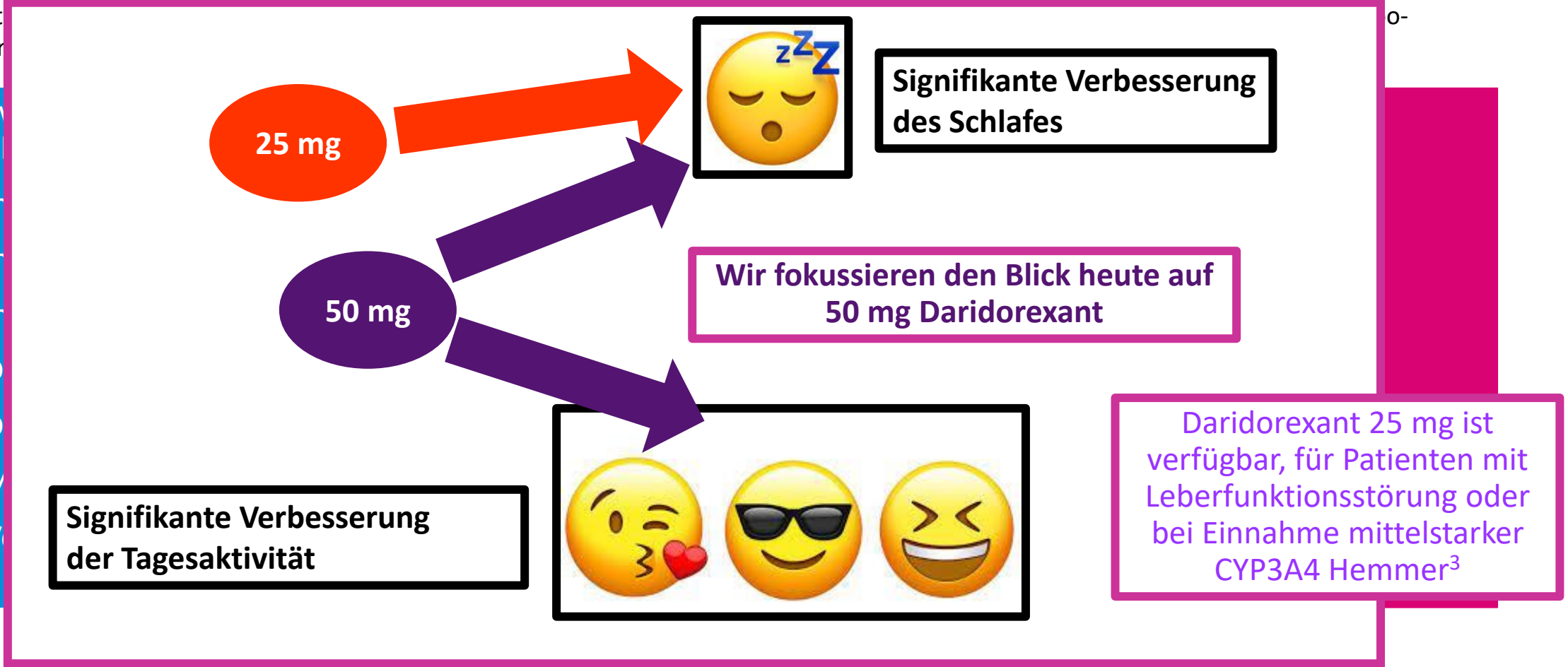


Daridorexants wesentliche klinische Studien: Einschluss von 1854 Patients

Mignot E, Mayleben D, Fietze I, Leger D, Zammit G, Bassetti CLA, Pain S, Kinter DS, Roth T on behalf of the investigators.

Safety
contr

- Z
- P
- In
- In
- In
- D
- D
- M
- V

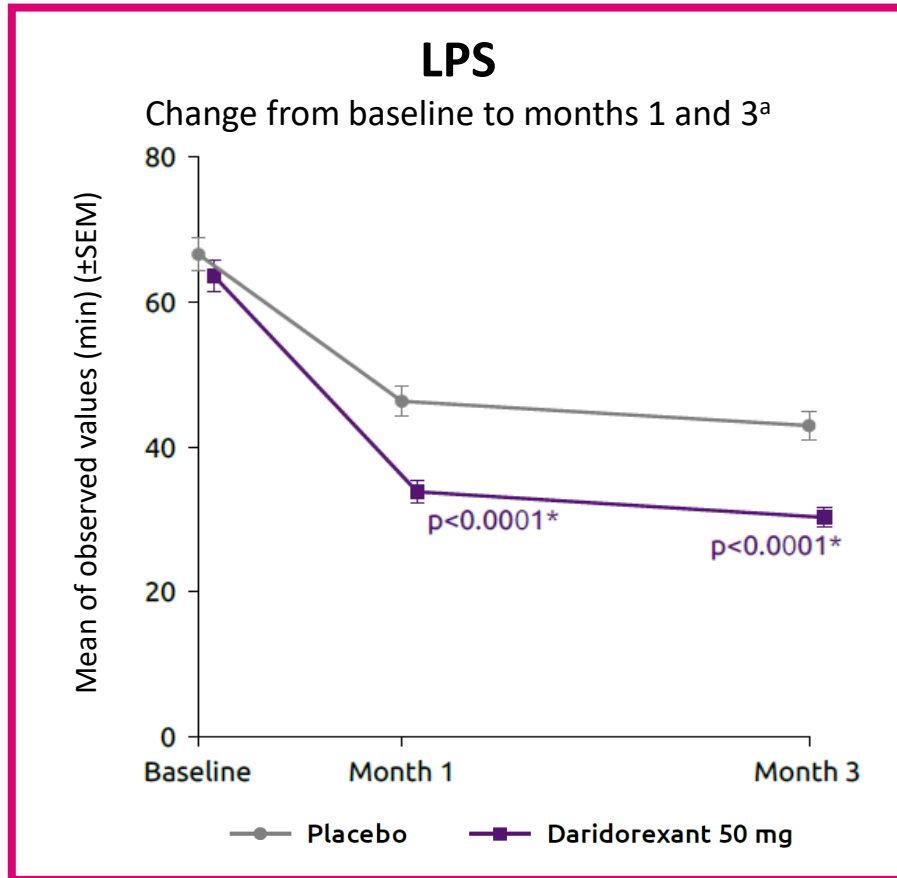


EODBT = end of double-blind treatment; EOS = end of study; EOT = end of treatment; LD= low dose; HD = high dose; PBO = placebo; PSG = polysomnography; V = site visit

¹Mignot E *et al.* *Lancet Neurol* 2022;21:125–39; ²Data on file –Trial 303 Doc No. D-16.648 ³Kunz *et al.* *CNS Drugs* Volume 37, pages 93–106, (2023) [Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder | CNS \(2 Drugs \(springer.com\)\)](#) 22.02.24

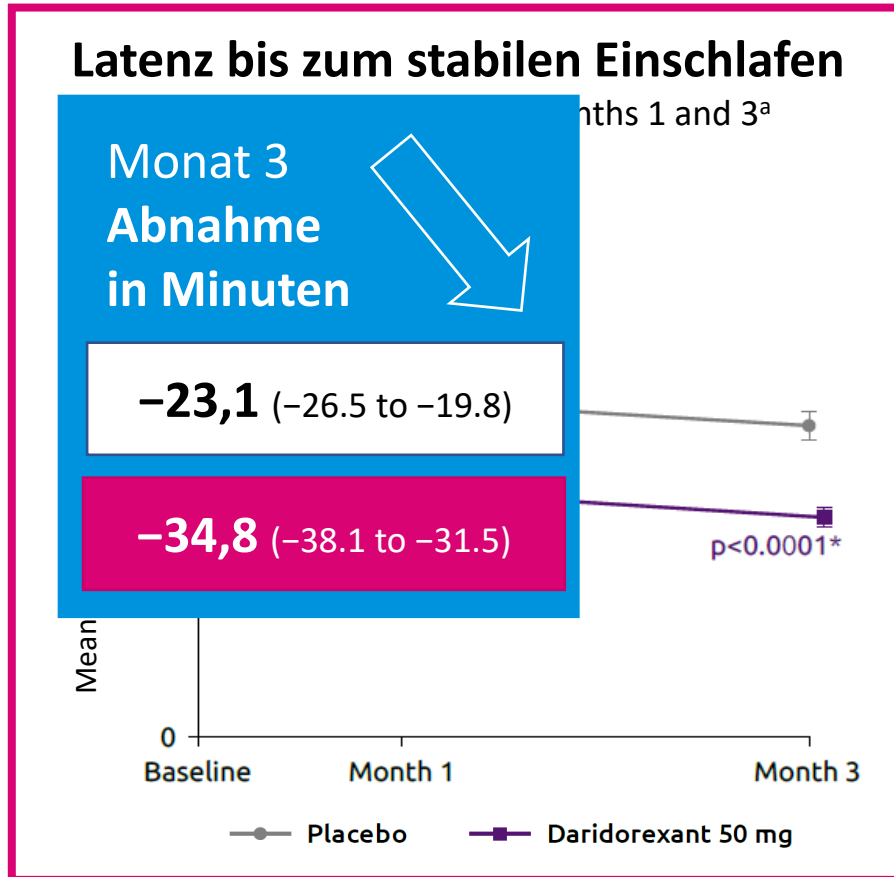


Daridorexant verbesserte signifikant das Einschlafen, das Durchschlafen und die Gesamtschlafdauer^{1,2}



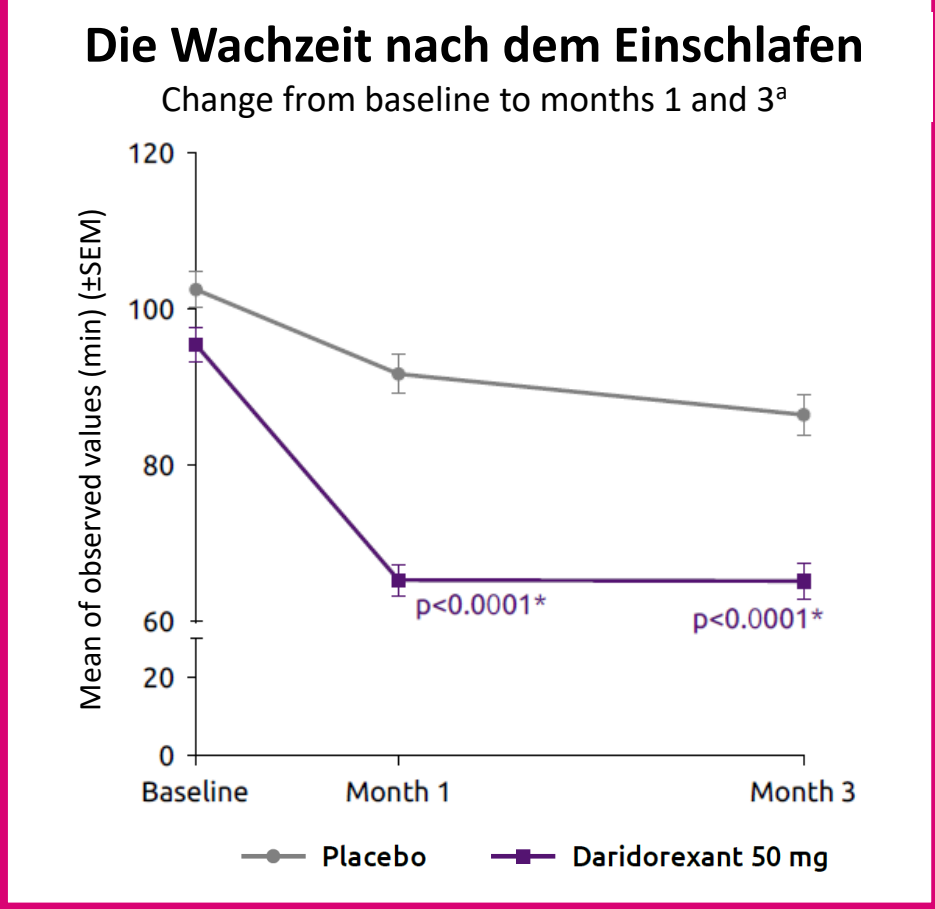
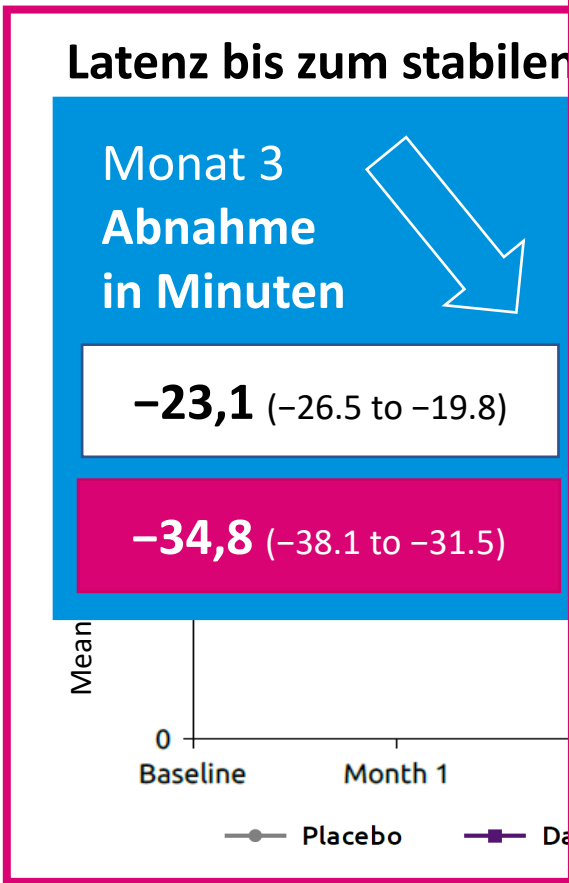


Daridorexant verbesserte signifikant das Einschlafen, das Durchschlafen und die Gesamtschlafdauer^{1,2}





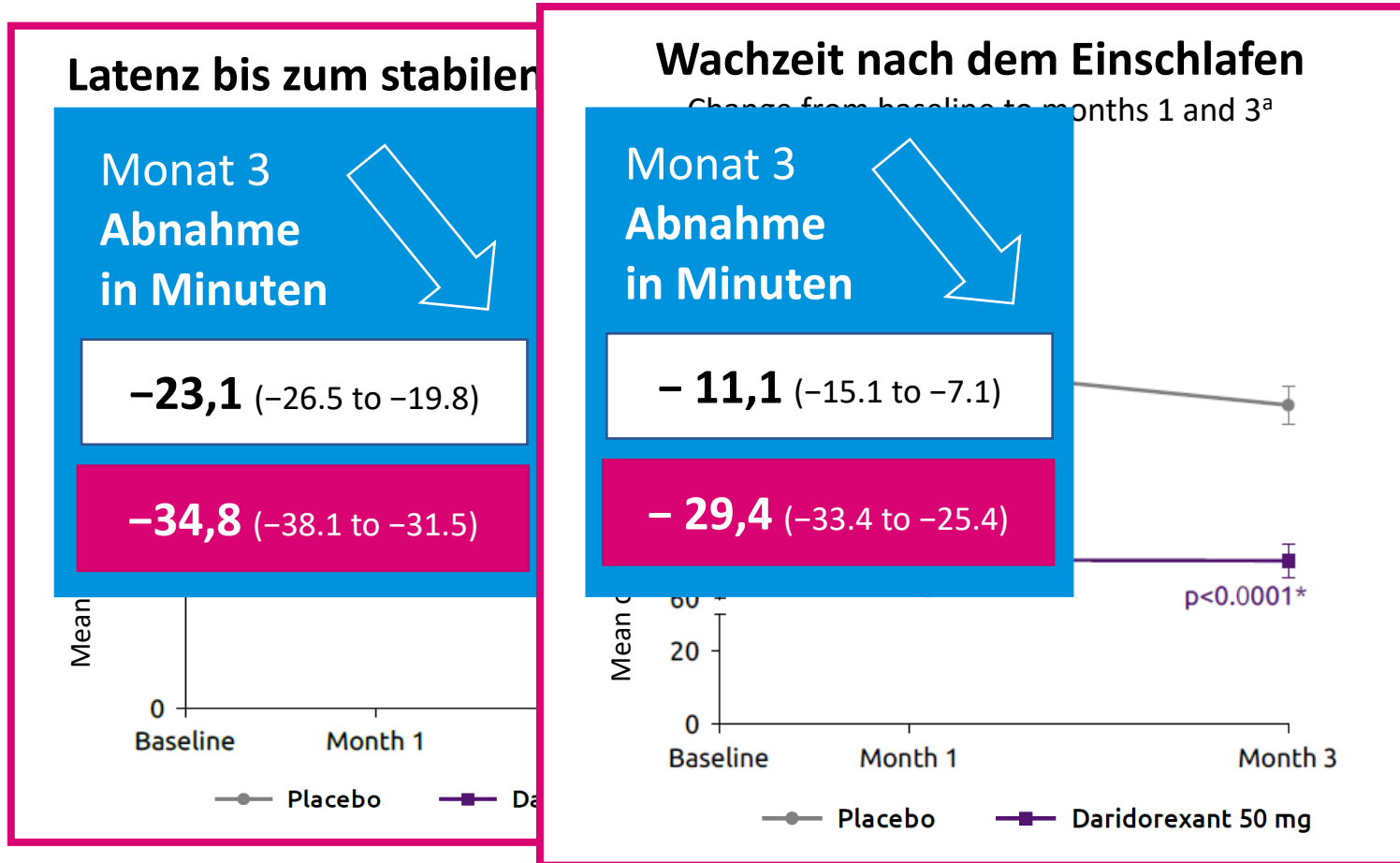
Daridorexant verbesserte signifikant das Einschlafen, das Durchschlafen und die Gesamtschlafdauer^{1,2}



*Statistically significant vs placebo after multiplicity adjustment; ^aStatistical testing was only performed at months 1 and 3 as predefined outcome points SEM = standard error of the mean
1. Mignot E et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125–39; 2. Kunz D et al. *CNS Drugs* 2022.



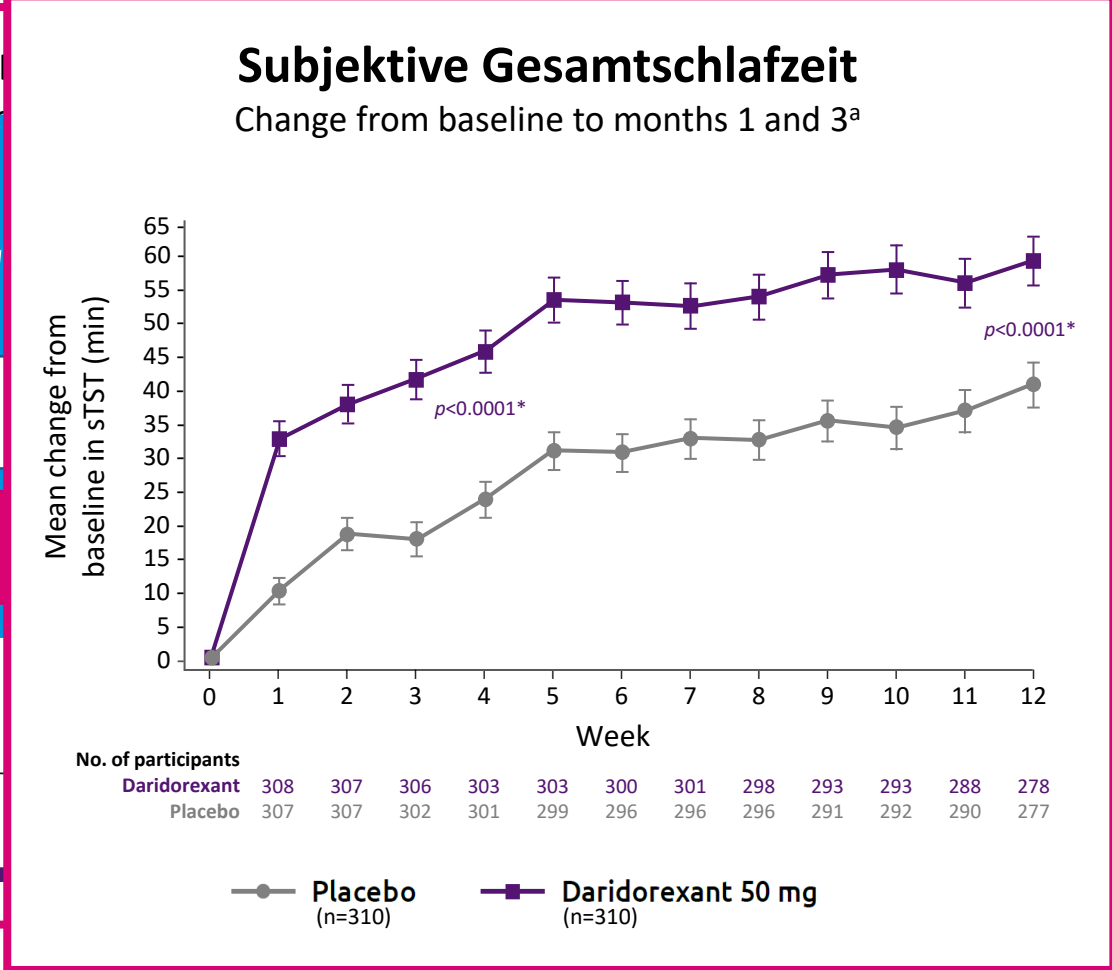
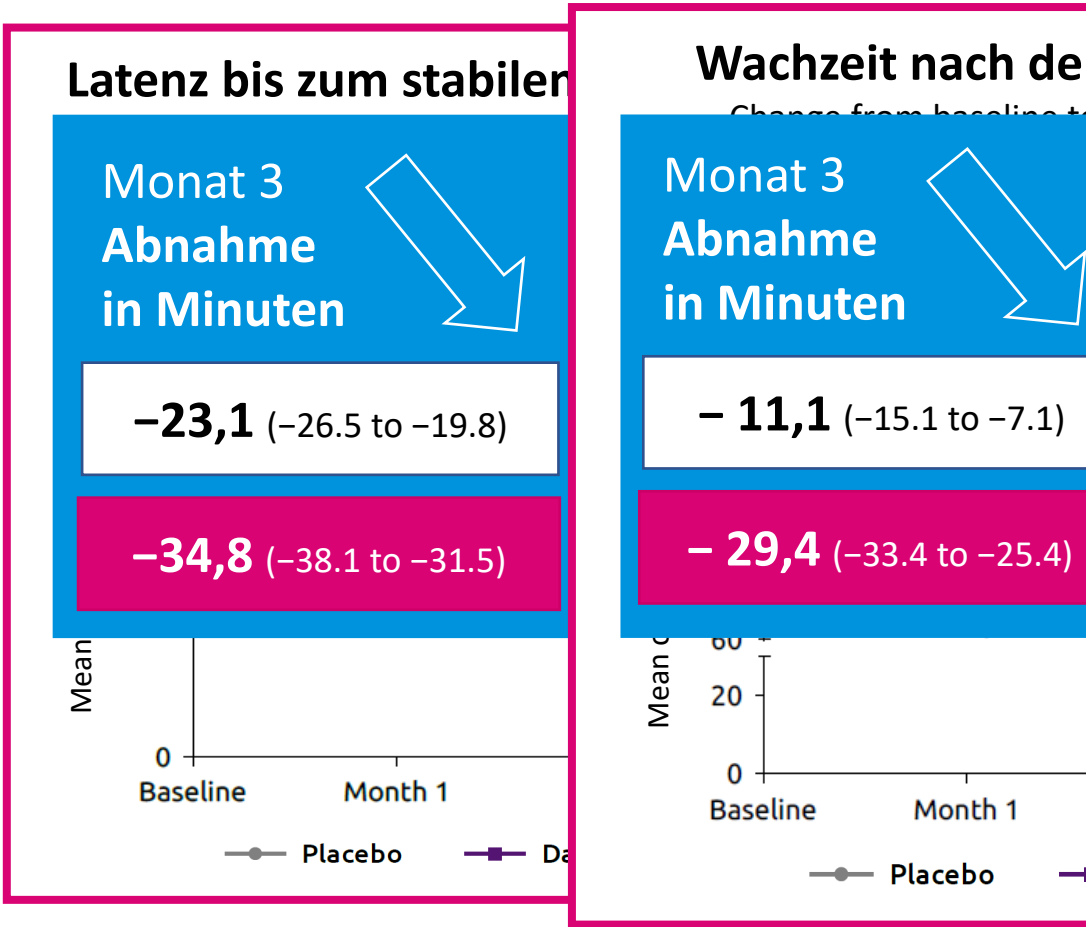
Daridorexant verbesserte signifikant das Einschlafen, das Durchschlafen und die Gesamtschlafdauer^{1,2}



*Statistically significant vs placebo after multiplicity adjustment; ^aStatistical testing was only performed at months 1 and 3 as predefined outcome points SEM = standard error of the mean
1. Mignot E et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125–39; 2. Kunz D et al. *CNS Drugs* 2022.



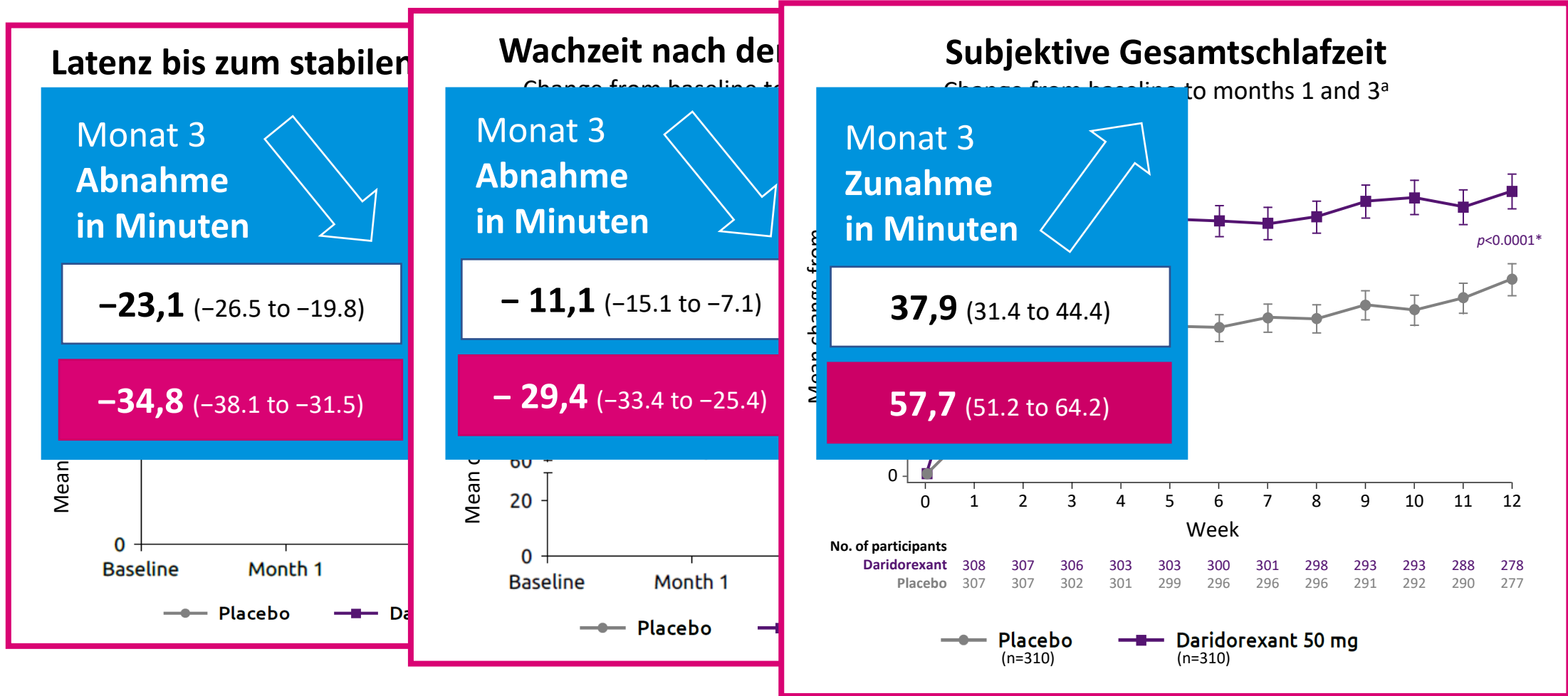
Daridorexant verbesserte signifikant das Einschlafen, das Durchschlafen und die Gesamtschlafdauer^{1,2}



*Statistically significant vs placebo after multiplicity adjustment; ^aStatistical testing was only performed at months 1 and 3 as predefined outcome points SEM = standard error of the mean
1. Mignot E et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125–39; 2. Kunz D et al. *CNS Drugs* 2022.



Daridorexant verbesserte signifikant das Einschlafen, das Durchschlafen und die Gesamtschlafdauer^{1,2}



*Statistically significant vs placebo after multiplicity adjustment; ^aStatistical testing was only performed at months 1 and 3 as predefined outcome points SEM = standard error of the mean
1. Mignot E et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125–39; 2. Kunz D et al. *CNS Drugs* 2022.



Daridorexant verbesserte signifikant das Einschlafen, das Durchschlafen und die Gesamtschlafdauer^{1,2}



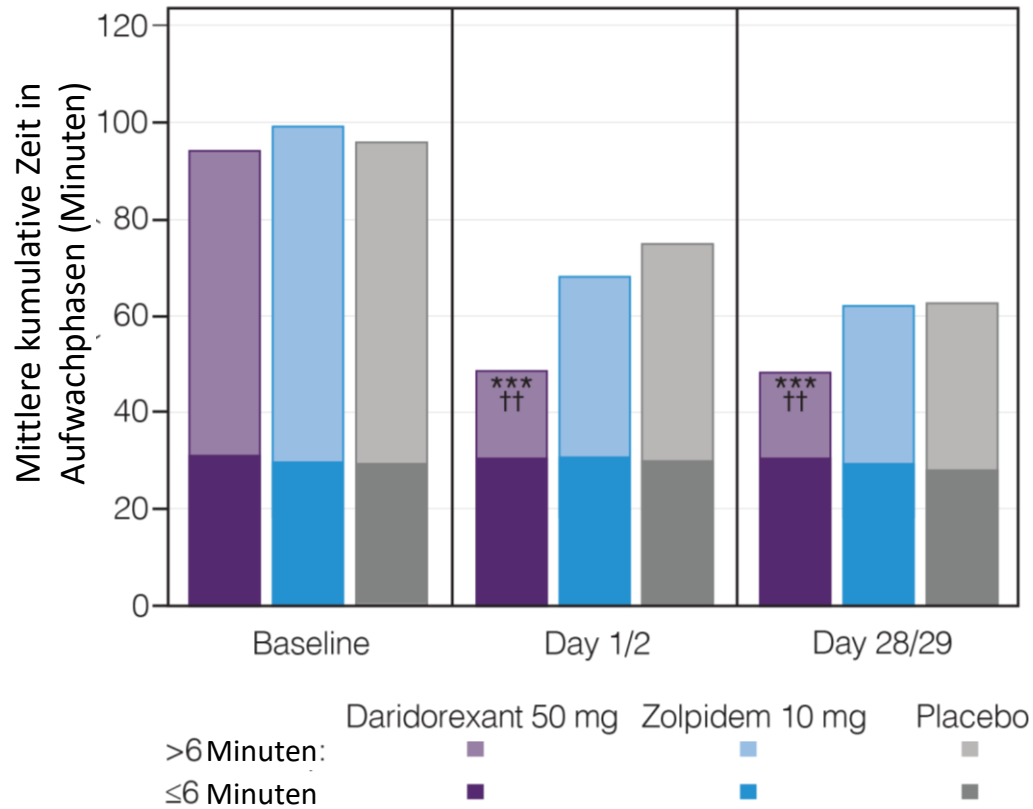
*Statistically significant vs placebo after multiplicity adjustment; ^aStatistical testing was only performed at months 1 and 3 as predefined outcome points SEM = standard error of the mean

1. Mignot E et al. *Lancet Neurol* 2022;21:125–39; 2. Kunz D et al. *CNS Drugs* 2022.

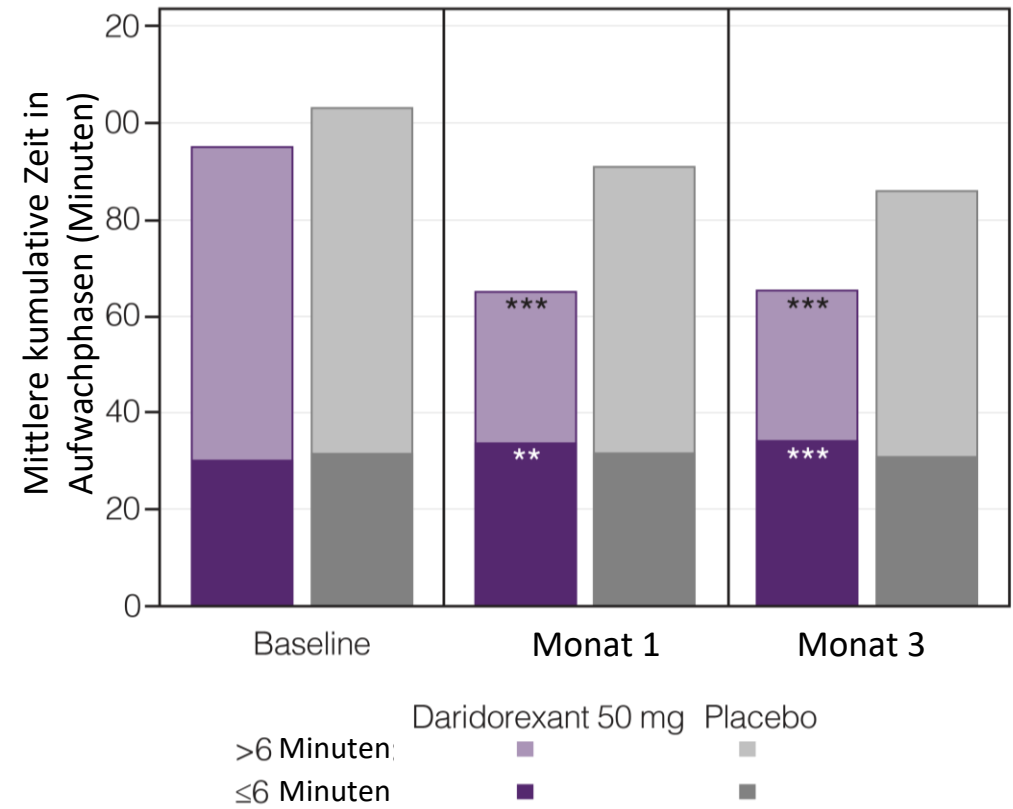


Reduzierung der langen Aufwachphasen > 6 Minuten¹

Phase-2-Studie: Wachphasen von >6 und ≤6 Minuten



Phase-3-Studie: Weckzeiten von >6 und ≤6 Minuten



Daridorexant 50 mg verringerte signifikant die Gesamtwachzeit der langen Aufwachphasen (> 6 Minuten) im Vergleich zu Zolpidem und Placebo



LeitMed
Campus

Verträglichkeit, Rebound
und Tolerabilität



Verträglichkeit

Risiken von üblichen Hypnotika

- Sturz
- Missbrauch
- Rebound
- Abhängigkeit
- Lebensgefahr durch unerwünschte Wirkungen



Daridorexant Rebound und Tolerabilitätsprofil



Kein Hinweis auf Reboundinsomnie

basierend auf WASO, LPS, und sTST Messungen
während der Placebo run-out Phase^{1,a}



Keine Entzugssymptome

während der Placebo run-out Phase¹



Keine Hinweise auf behandlungs-
bedingte unerwünschte Ereignisse, die auf ein
Missbrauchspotenzial hindeuten¹

^aComparison between first night of run-out and baseline for WASO and LPS; comparison between the mean value of the 7 day run-out and baseline for sTST

¹ Mignot E *et al. Lancet Neurol* 2022;21:125–39



Unerwünschte Ereignisse (UE)¹

	Daridorexant 50 mg (n=308)	Daridorexant 25 mg (n=310)	Placebo (n=309)
Probanden mit ≥ 1 UE, n (%)	116 (38)	117 (38)	105 (34)
UEs, die zum Behandlungsabbruch führten, n (%)	3 (1)	7 (2)	10 (3)
Probanden mit ≥ 1 schwerwiegendem UE , n (%)	3 (1)	2 (1)	7 (2)
Probanden mit einem aufgetretenen UE ($\geq 2\%$ in jeder Gruppe), n (%)			
Nasopharyngitis	20 (6)	21 (7)	20 (7)
Kopfschmerzen	19 (6)	16 (5)	12 (4)
Unbeabsichtigte Überdosierung	8 (3)	4 (1)	5 (2)
Müdigkeit	7 (2)	7 (2)	2 (1)
Schwindel	7 (2)	6 (2)	2 (1)
Übelkeit	7 (2)	1 (<1)	3 (1)
Schläfrigkeit	5 (2)	11 (4)	6 (2)
Sturz	1 (<1)	1 (<1)	8 (3)
Infektion der oberen Atemwege	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)
Beurteilte UEs, n (%)^a			
Exzessive Tagesschläfrigkeit	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
Schlafparalyse	1 (<1)	1 (<1)	0
Halluzinationen	0	1 (<1)	0
Suizidgedanken/Selbstverletzung	0	0	0

Die Sicherheitsanalyse-Population umfasste alle Probanden, die ≥ 1 Dosis während der doppelblinden Behandlungsphase erhielten. ^aBeurteilte unerwünschte Ereignisse wurden während der doppelblinden Behandlungsphase bis zu 30 Tage nach dem Beenden der Behandlung oder dem Datum der Aufnahme in die Verlängerungsstudie berichtet und wurden von einem unabhängigen Sicherheits-Board verblindet beurteilt. UE, unerwünschtes Ereignis



1



2

Nutzt es was, wenn ich gut schlafe, und es mir tagsüber dennoch schlecht geht?

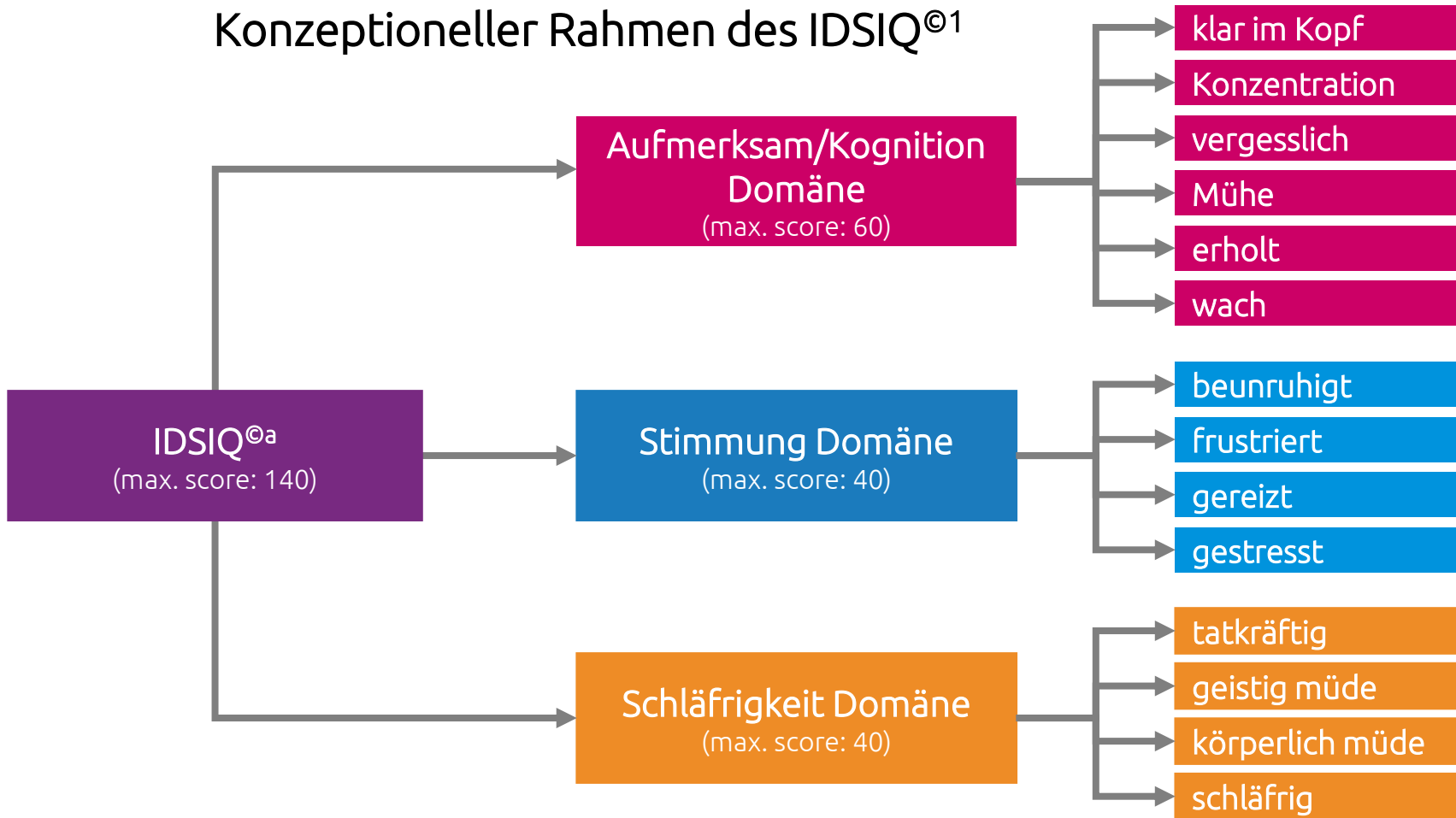
¹[https://taz.de/Affaeren-des-SPD-Kanzlerkandidaten/!5799725/;](https://taz.de/Affaeren-des-SPD-Kanzlerkandidaten/!5799725/)

²<https://www.zfk.de/unternehmen/nachrichten/habeck-gasexport-usa-katar-norwegen>



Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire IDSIQ®*

Konzeptioneller Rahmen des IDSIQ®¹



Der IDSIQ wurde als erstes "Patient-reported-outcome" - Instrument entwickelt und gemäß der amerikanischen FDA-Leitlinien validiert, um die Tagesaktivität zu beurteilen¹

Er erfasst multiple Facetten der Tagesfunktion von Insomniepatienten¹ †

Die **Schläfrigkeit^c Domäne** war ein sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudien von Daridorexant²

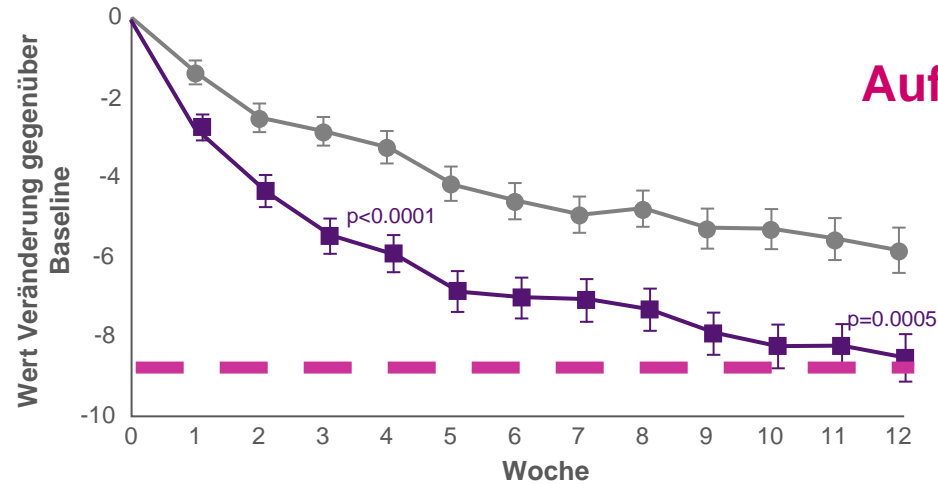
*IDSIQ® 2020, University of Pittsburgh. All rights reserved. IDSIQ®-14 derivative created 2020 by Idorsia Pharmaceuticals Ltd under license and distributed by Idorsia Pharmaceuticals Ltd under license. †Developed during Phase 3 programme for daridorexant. ‡Tiredness was removed from the IDSIQ® sleepiness domain in daridorexant studies. IDSIQ®, Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire; max., maximum.

¹Hudgens S, et al. Patient. 2021;14:249–68; ²Mignot E, et al. Lancet Neurol. 2022;21:125–39



Daridorexant verbessert IDSIQ^{a,b} Domänen*^{1,2}

Klinisch relevanter Grenzwert
für Änderungen



IDSIQ[®] Bereich

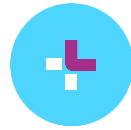
Aufmerksamkeit/Kognition



Fazit

FAZIT

- Daridorexant ist das erste Hypnotikum Deutschlands, welches **zeitlich unbefristet** verordnet werden kann.
- Sein **Orexin-Rezeptor-blockierender Mechanismus** reduziert die nächtliche Übererregung, vermindert Weckreaktionen und fördert den Organismus, seinen **eigenen, gesunden Schlaf zu generieren**.
- **Gute Verträglichkeit** – auch in der **Langzeittherapie**.
- **Patienten profitieren von einer verbesserten Tagesbefindlichkeit und Leistungsfähigkeit.**



LeitMed
Campus

Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

So schließen Sie die CME erfolgreich ab:

[zu den Vortragsfolien](#)[zum Vortragsvideo](#)[zum Wissenstest](#)

- Bearbeiten Sie das gesamte Fortbildungsmaterial
- Absolvieren Sie den Wissenstest mit mindestens 70 % richtigen Antworten
- Geben Sie uns ein kurzes Feedback über den Feedbacklink
- Ihre Teilnahmebestätigung wird unter "Meine CME" für den Download hinterlegt.

Weitere CME aus dieser Reihe

- **Teil 1: Warum schlafen wir? Grundlagen der Schlafphysiologie und der chronischen Insomnie**
2 CME-Punkte (verfügbar vom 01.09.24 bis 31.08.25)
- **Teil 2: Grübelst Du noch oder schläfst Du schon? Daten und Fakten zu Therapieoptionen**
2 CME-Punkte (verfügbar vom 16.09.24 bis 15.09.25)

Weitere CME aus dieser Reihe

- **Teil 4: Nicht „länger“ schlaflos. Ein Paradigmenwechsel**
2 CME-Punkte (verfügbar vom 14.10.24 bis 13.10.25)
- **Teil 5: Kasuistiken zu chronischer Insomnie und Komorbiditäten. Von der Theorie in die Praxis**
2 CME-Punkte (verfügbar vom 01.11.24 bis 31.10.25)
- **Teil 6: Experteninterviews und Podiumsdiskussion zur chronischen Insomnie**
2 CME-Punkte (verfügbar vom 10.11.24 bis 09.11.25)