

**Autor/-in:** Bente Lubahn  
**Seite:** 0  
**Mediengattung:** Online News

**Nummer:** 42  
**Visits (VpD):** 2,30 (in Mio.)<sup>1</sup>  
**Unique Users (UUpD):** 0,390 (in Mio.)<sup>2</sup>

**Jahrgang:** 2024

**Weblink:** <https://www.zeit.de/gesundheit/2024-10/schlafstoerungen-medikament-daridorexant-aerzte-behandlung-abhaengigkeit>

<sup>1</sup> von PMG gewichtet 07-2024

<sup>2</sup> gerundet agma ddf Ø-Tag 2023-03 vom 21.04.2023, Gesamtbevölkerung 16+

## Schlafstörungen

# Ein neues Medikament gegen schlaflose Nächte

Das Mittel Daridorexant soll Menschen mit Schlafstörungen helfen, ohne abhängig zu machen. Es wirkt anders als bisherige Medikamente – aber auch wirklich besser?

Ein Schlafmittel, das gut hilft, kaum Nebenwirkungen hat, nicht abhängig macht und daher auch dauerhaft eingenommen werden kann – all das soll das Medikament Daridorexant leisten können. Es wirkt anders als die bisher üblichen Präparate und ist seit Ende 2023 als erstes Schlafmittel überhaupt in Europa für die Langzeitanwendung zugelassen. Für so manchen Forscher und Mediziner ist das eine kleine Revolution, andere sind noch zurückhaltend. Hält das Mittel wirklich, was es verspricht, würde es das Leben von Millionen Menschen mit Schlafstörungen enorm verbessern.

Fast jeder Erwachsene weiß aus Erfahrung, wie unangenehm es ist, nicht in den Schlaf zu finden, nachts ständig aufzuwachen oder morgens sehr früh. Wie belastend die Müdigkeit, Reizbarkeit und Kopfschmerzen nach einer schlechten Nacht sind. Entsprechend groß ist der Leidens- und Handlungsdruck für Menschen, die regelmäßig davon betroffen sind. Den neuen europäischen Leitlinien zufolge handelt es sich um eine chronische Schlafstörung, eine Insomnie, wenn diese Probleme über mindestens drei Monate an mindestens drei Tagen pro Woche auftreten und man sich im Alltag eingeschränkt fühlt, etwa weil man sich schlecht konzentrieren kann, vergesslich ist oder einem die Energie fehlt. In Industrieländern wie Deutschland trifft das auf bis zu zehn Prozent der Bevölkerung zu.

Für Insomnien gibt es aktuell im Grunde nur zwei echte Behandlungsoptionen. Eine ist die kognitive Verhaltenstherapie. Die andere sind Medikamente. Zu den Standardmitteln gehörten bislang vor allem sogenannte Benzodiazepine und Z-Substanzen. Seit etwa zwei Jahren ist in Deutschland jedoch auch eine

neue Klasse von Schlafmedikamenten erhältlich, die sogenannten dualen Orexin-Rezeptorantagonisten, kurz Dora, zu denen auch Daridorexant gehört. Sie wirken anders als die herkömmlichen Schlafmittel – manche würden sagen: besser. Denn Benzodiazepine und Z-Substanzen haben einige Nachteile. Wer sie einnimmt, schläft zwar sehr lange, fühlt sich danach aber nicht wirklich ausgeruht, hat Gedächtniseinbußen oder andere Einschränkungen. Die Mittel können zudem körperlich abhängig machen, weshalb Ärzte sie nur in Ausnahmen länger als 28 Tage verordnen dürfen.

### Ein neuer Wirkmechanismus

Benzodiazepine und Z-Substanzen fahren einen künstlich herunter, narkotisieren einen regelrecht, sagt der Psychiater Dieter Kunz, der die Abteilung für Schlaf- und Chronomedizin am Alexianer St. Hedwig-Krankenhaus in Berlin leitet. Das liegt daran, dass sie die Wirkung eines bestimmten Botenstoffs verstärken, der auf natürlichem Wege die Erregbarkeit von Nervenzellen im Gehirn hemmt. So werden Hirnareale, die uns normalerweise antreiben, gedämpft: Der Körper kommt zwar zur Ruhe, aber das ist ein qualitativ anderer Zustand als Schlaf. Wichtige Phasen wie der Tiefschlaf laufen dann nicht ab.

Seit die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA 2014 erstmalig ein Mittel der neuen Medikamentenklasse Dora zuließ (PDF), wartete der Psychiater Kunz darauf, dass die entsprechenden Mittel endlich auch in Deutschland auf den Markt kommen. Es dauerte allerdings noch knapp acht Jahre, bis die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) den ersten Orexin-Rezeptorantagonisten zuließ: Daridorexant ist seit 2022 erhältlich. Kunz war selbst an den

**Zulassungsstudien** für Daridorexant beteiligt und bezeichnet es nicht als Wunderpille, aber als eines der wenigen wirklichen Schlafmittel.

Doras wie Daridorexant wirken anders auf das zentrale Nervensystem als Benzodiazepine und Z-Substanzen. Sie stellen im Gehirn einen künstlichen Orexinmangel her. Orexin ist ein Botenstoff, den unser Körper vor allem tagsüber ausschüttet, um unsere Wachheit zu stabilisieren. Er sorgt dafür, dass wir nicht plötzlich einschlafen, wie es Narkolepsie-Patienten tun. Daridorexant und andere Doras docken an die körpereigenen Rezeptoren für Orexin an und verhindern so, dass der Botenstoff wirken kann. Der Körper bekommt das Signal, dass es nun Zeit ist, in den Ruhemodus und schließlich in den Schlaf überzugehen.

### Testpersonen zeigten keine Anzeichen einer Abhängigkeit

Fast 2.000 Menschen mit Schlafstörungen nahmen an den beiden Zulassungsstudien für Daridorexant teil, das Mittel musste sich in verschiedenen Dosierungen gegen ein Placebo behaupten. Die Probanden wurden zweimal ins Schlaflabor gebeten: einmal zu Beginn und dann noch einmal, nachdem sie das Mittel einen oder drei Monate eingenommen hatten. Eine Nacht lang maßen die Wissenschaftler die Herzstromkurve und die Augenbewegungen als objektive Parameter für die Schlafqualität und -dauer. Das subjektive Empfinden der Teilnehmerinnen und Teilnehmer erfassten sie über eine Befragung.

Das Ergebnis: Im Vergleich zu der Placebogruppe schliefen die Versuchsteilnehmer mit Daridorexant etwas schneller ein und auch länger durch. Die Nebenwirkungen waren mit leichten

Kopfschmerzen oder Entzündungen im Nasen-Rachen-Raum im Vergleich zu denen von anderen Schlafmitteln verhältnismäßig mild. Und auch subjektiv fühlten sich die Patientinnen ausgeschlafener.

Fast am wichtigsten aber: Über einen Zeitraum von drei Monaten sahen die Forscherinnen bei den Probanden keine Anzeichen für eine Abhängigkeit, wie zum Beispiel den Drang, immer mehr von dem Mittel einnehmen zu wollen, oder körperliche Symptome beim Absetzen von Daridorexant. 801 der Probandinnen, die an einer Verlängerung der Studie teilnahmen, hatten sich auch nach einem Jahr anscheinend körperlich nicht an das Mittel gewöhnt, was die FDA 2022 dazu veranlasste, es direkt für die Langzeitanwendung zuzulassen. Im November 2023 folgte auch Deutschland dieser Entscheidung.

Dass Daridorexant womöglich ein geringeres Suchtpotenzial hat als andere Schlafmittel, könnte mit seiner Wirkweise zu tun haben. Denn der Botenstoff Orexin, der durch das Medikament gehemmt wird, spielt auch eine Rolle für unseren Antrieb: die Motivation, belohnende Dinge wie das Essen oder die Einnahme von Drogen zu verfolgen. Doras allgemein gelten daher für das National Institute on Drug Abuse in den USA als einer der wichtigsten Ansatzpunkte, um ein neues wirksames Medikament für Suchterkrankungen zu finden.

"Dass man nach weiteren Anwendungsgebieten bei neu zugelassenen Medikamenten sucht, ist ein übliches Muster", sagt der Schlafmediziner Joachim Maurer von der Universitätsklinik Mannheim. Er und auch Dieter Riemann von der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin blicken etwas vorsichtiger auf Daridorexant. In seinen 40 Jahren in der Schlafforschung hat Riemann schon so manches vielversprechendes Mittel kommen und gehen sehen. "Wie hilfreich Daridorexant für die Betroffenen in der Breite sein wird, wird sich erst in den kommenden Jahren zeigen – in der Praxis."

### **Die Zulassungsstudien haben Einschränkungen**

Genaue Daten dazu, wie häufig Daridorexant in Deutschland seit der Zulassung verordnet wurde – auch zur Langzeitthe-

rapie –, gibt es nicht. Doch es gibt Anlass zu vermuten, dass viele Ärzte das Mittel nicht so leichtfertig verordnen. Die Zulassungsstudien des Herstellers haben den Psychiater Riemann zwar in Teilen überzeugt, da sie viele Menschen eingeschlossen hätten und einen langen Zeitraum abdeckten. Aber ob sich der Körper eines Menschen unter bestimmten Bedingungen und über einen längeren Zeitraum nicht doch an die Substanz gewöhne oder das Medikament andere Nebenwirkungen hervorbringe, könne erst die Erfahrung zeigen. Auch in den USA ist Daridorexant erst seit 2022 auf dem Markt.

Hinzu kommt, dass sich in den subjektiven Einschätzungen der Probandinnen zeigte, dass sie sich durch die Einnahme von Daridorexant am nächsten Tag zwar ausgeruhter fühlten. Viele hatten aber nicht das Gefühl, schneller eingeschlafen zu sein und weniger lang wach gelegen zu haben, obwohl die objektiven Messungen im Schlaflabor dies nachwiesen. "Das ist extrem wichtig", sagt der Schlafmediziner Riemann. Denn auch wenn Forscher Schlaf zumindest in Teilen objektiv messen könnten – eine Schlafstörung habe viel mit dem subjektiven Erleben zu tun.

Dass dieses Erleben bei Daridorexant offenbar nicht so überragend ist, könnte damit zusammenhängen, dass die Effekte in den Studien, wenn auch statistisch signifikant, recht klein waren: Die Probandinnen schliefen durchschnittlich elf Minuten schneller ein als vor der Behandlung und lagen durchschnittlich 18 Minuten weniger wach pro Nacht. Das mag die verhaltenen subjektiven Probandenurteile erklären und die praktische Relevanz des Schlafmittels infrage stellen.

Für den Psychiater Riemann sind Schlafmittel generell eine Krücke. Denn guter Schlaf ist das Resultat von (wiedererlangter) Entspannung, dem Zutrauen in das eigene Schlafen-Können und Loslassen der Alltagsorgen. Jedes Schlafmittel macht zudem auf eine Art abhängig: nämlich psychisch. Wer den Eindruck hat, eine Tablette zu brauchen, um schlafen zu können, braucht eine Tablette zum Schlafen.

### **Daridorexant muss sich gegen Verhaltenstherapie behaupten**

Der Goldstandard in der Schlaftherapie

ist in Deutschland und vielen anderen Ländern daher die kognitive Verhaltenstherapie, bei der Menschen durch Übungen und Gespräche lernen, wieder in die Ruhe und den Schlaf zu finden. Diese Verfahren, die am Verhalten und Denken eines Menschen ansetzen, sollen die Betroffenen langfristig stärken und haben abgesehen von den Anstrengungen, die es bedarf, keine Nebenwirkungen.

Viele Experten kritisieren, dass Daridorexant in Studien nicht mit diesem Goldstandard verglichen wurde. 90 Prozent der Teilnehmerinnen der Zulassungsstudien gaben sogar an, nie über die Möglichkeit einer Verhaltenstherapie aufgeklärt worden zu sein, schreibt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in einem Nutzenbewertungsbericht zu Daridorexant.

Das IQWiG erfasst im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses den Zusatznutzen neuer Medikamente drei Monate nach deren Markteinführung im Vergleich zur bisherigen besten Behandlungsoption. Für Daridorexant kommt der Gemeinsame Bundesausschuss aufgrund des ausstehenden Vergleichs zur Psychotherapie aktuell zu keinem bedeutsamen Zusatznutzen. Dem Urteil pflichtet auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft bei. Sie drängt dabei jedoch vielmehr auf einen direkten Vergleich von Daridorexant zu den aktuell nebenwirkungsärmsten Präparaten: den Z-Substanzen. Eine solche Studie hält auch Riemann für notwendig.

Und doch: Trotz aller Kritik und vieler offener Fragen bezüglich der Langzeit- und breiten Anwendung des Mittels sehen Experten wie Riemann und Maurer jetzt schon einen Nutzen in dem neuen Medikament. Daridorexant sei eine Option für alle Menschen mit chronischen Schlafstörungen, die nicht auf eine Psychotherapie ansprechen. Laut Riemann, der eine Spezialsprechstunde für Patientinnen mit chronischer Insomnie am Universitätsklinikum Freiburg leitet, trifft das etwa auf ein Viertel zu. Für sie endlich eine andere medikamentöse Option in der Hand zu haben, sieht Riemann bei aller Vorsicht als Bereicherung.