

## Guter Schlaf in der Nacht – aktiv am Tag

Eszopiclon – Ein neuer Wirkstoff für Ein- und Durchschlafstörungen

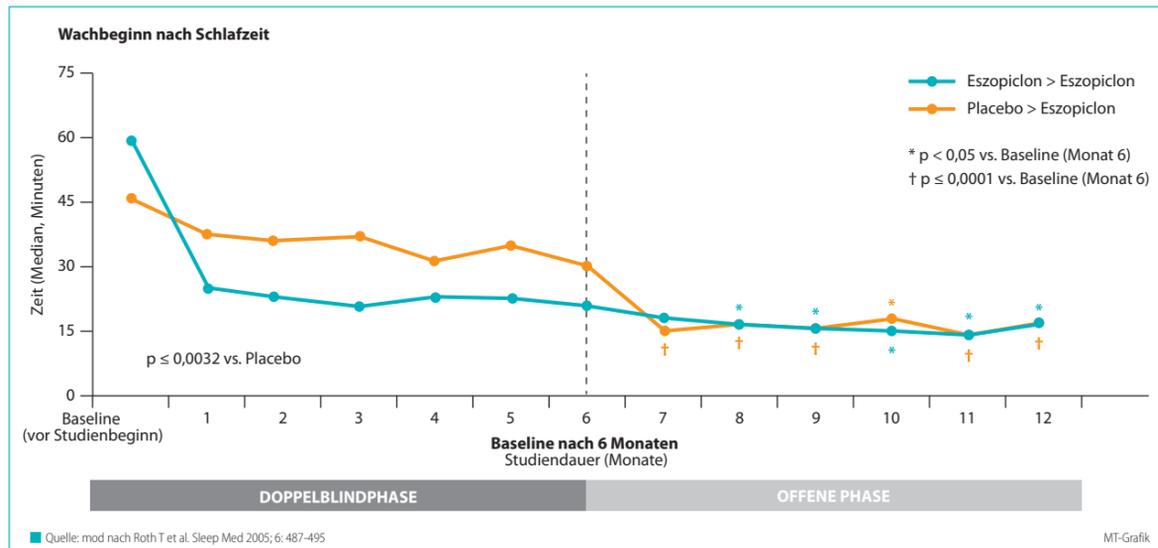
Chronische Schlafstörungen senken die Lebensqualität erheblich. Mit der Entwicklung von Eszopiclon, dem S-Enantiomer von Zopiclon, ist ein kluger Schachzug gelungen. Es verbessert durch gezielten Angriff an den GABA-A-Rezeptor-Subtypen die relevanten Schlafparameter und sorgt so dafür, dass der Patient auch tagsüber fit ist, ohne das Risiko von Toleranzentwicklung, Hangover und Reboundphänomen.

In der Therapie der primären Insomnie sind Benzodiazepine längst auf dem Rückzug, Z-Substanzen wie Zopiclon gelten wegen ihres besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses als erste Wahl. Eine interessante Weiterentwicklung ist Eszopiclon (Lunivia®), das bereits seit 2005 von der FDA in den USA zugelassen wurde und seit April 2021 auch in Deutschland zur Verfügung steht. Um die Entwicklung des Wirkstoffs zu verstehen, lohnt sich ein kurzer Blick in den Chemiebaukasten. Denn bei Eszopiclon handelt es sich um das S-Enantiomer von Zopiclon.

### Enantiomer statt Racemat

Zopiclon ist ein äquimolares Gemisch, das aus einem S-Enantiomer und einem R-Enantiomer besteht. Die beiden Enantiomere sind chemisch identisch, verhalten sich aber zueinander wie Bild und Spiegelbild. Solche Substanzgemische werden als Racemate bezeichnet. Pharmakologisch interessant sind diese Racemate vor allem deshalb, weil meist nur eines der bei-

### Schlafunterbrechungen



Weniger aufwachen: Hoch signifikante Reduktion der Schlafunterbrechungen um 45 Minuten (68 %)

den Enantiomere die erwünschte Wirksamkeit entfaltet. Das andere Enantiomer ist eher Ballast oder vermittelt die Nebenwirkungen. Was also liegt näher, auch mit Blick auf die Substanzbelastung, als für die Pharmakotherapie nur das günstig wirkende Enantiomer einzusetzen und nicht das Racemat? Realisiert wurde das bei Eszopiclon, beispielsweise aber auch bei dem Antidepressivum Escitalopram. Die Herstellung solcher Enantiomere, auch von reinem Eszopiclon, gelingt dank moderner enantioselektiver Synthesemethoden.

### Bei Einschlaf- und Durchschlafstörungen

Eszopiclon gehört wie Zopiclon oder auch Zolpidem zu den Z-Substanzen und wirkt am GABA-A-Rezeptorkomplex. Es unterscheidet sich aber ganz wesentlich in seiner Wirkintensität auf die verschiedenen alpha-Subtypen<sup>1</sup>, die für die schlaffördernde Wirkung der Z-Sub-

stanzen hochrelevant sind. Das gilt besonders für den alpha-1-Subtyp: So zeigt Eszopiclon im Vergleich zu Zopiclon einen deutlich geringeren Effekt auf den alpha-1-Subtyp. Die Folge: eine ausgeprägte schlaffördernde Wirkung, die aber von weniger sedierenden Effekten und einem geringeren Potenzial für psychische und physische Abhängigkeit begleitet ist. Denn die alpha-1-Untereinheit spielt auch eine wichtige Rolle für die Entwicklung von Abhängigkeiten. Eszopiclon hat seine geringsten Effekte. Zopiclon wirkt hier dagegen am stärksten. Umgekehrt zeigt Eszopiclon, anders als Zopiclon, eine hohe Aktivität an den alpha-2- und -3-Untereinheiten<sup>2</sup>, die anxiolytische und muskelrelaxierende und analgetische Effekte vermittelt. Neben den gezielten Effekten am GABA-A-Rezeptor spricht auch der Blick auf die Pharmakokinetik für Eszopiclon. Die Wirkung setzt rasch ein, da die Substanz schnell resorbiert wird und maximale Plas-

maspiegel bereits nach einer Stunde erreicht werden. Das unterstützt insbesondere Patienten mit Einschlafstörungen. Von der Halbwertszeit von sechs Stunden, und damit einer anhaltenden Wirkung profitieren vor allem Patienten, die nach dem ersten Einschlafen immer wieder aufwachen.

### Günstiger Effekt ohne Toleranzentwicklung

Eszopiclon ist in einer ganzen Reihe klinischer Studien gut untersucht. Besonders interessant ist eine Langzeitstudie über einen Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten, die eine hochsignifikante Verbesserung von Schlaf- und Tagesparametern zeigt, ohne dass Toleranzen auftreten.<sup>3</sup> Das Studiendesign beginnt mit einer sechsmonatigen placebokontrollierten, doppelblinden Studienphase, gefolgt von einer sechsmonatigen offenen Real-Life-Studienphase. Insgesamt waren 788 erwachsene Patienten im Alter zwischen 21 und 64 Jahren mit chronischer primärer Insomnie eingeschlossen, die in den ersten sechs Monaten randomisiert und doppelblind 3 mg Eszopiclon oder Placebo vor dem Schlafengehen erhielten. Dabei kam es zu einer hochsignifikanten Verbesserung der Schlafparameter mit einer Reduktion der Schlafatenz (Einschlafzeit) um mehr als 30 Minuten (68 %) bei Patienten mit Einschlafstörungen. Die WASO (wake after sleep onset/ Wachzeit) reduzierte sich bei Patienten mit Durchschlafstörungen ebenfalls um 45 Minuten (68 %). Die Gesamtschlafzeit erhöhte sich, um 33 % entsprechend 1,5 Stunden. In der zweiten Studienphase switchten die Patienten von Placebo zu Eszopiclon. Sie erreichten eine vergleichbare Besserung der

### Auch langfristig behandeln

Eszopiclon ist zugelassen bis zu sechs Monaten und wird über einen Zeitraum von bis zu vier Wochen erstattet. Dies bietet die Möglichkeit, bei Patienten mit chronischen Schlafstörungen den Behandlungszeitraum auf bis zu sechs Monate zu verlängern.

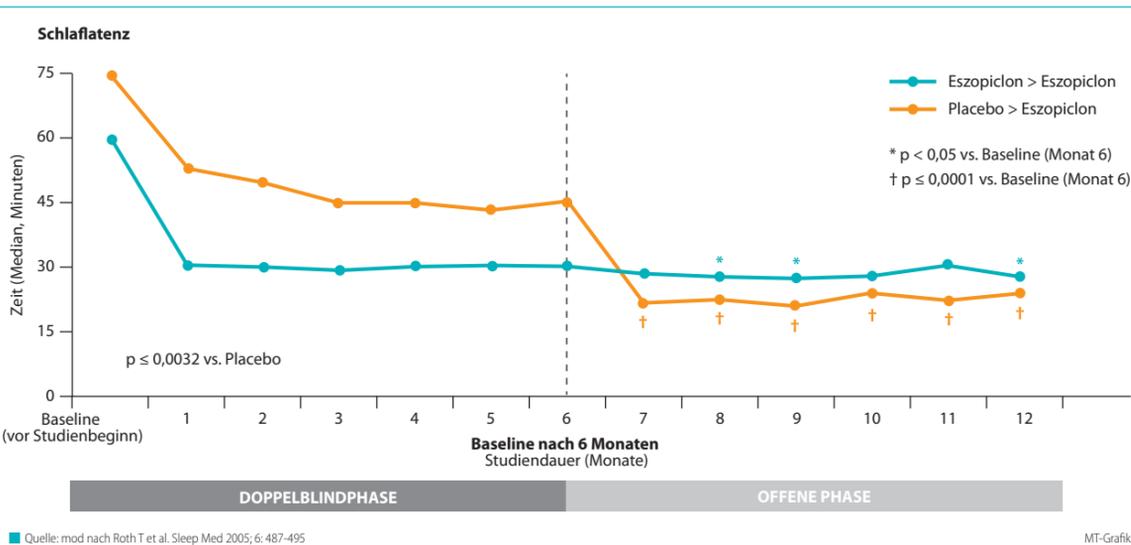
Schlafparameter etwa der Gesamtschlafzeit.

Belastend für die Patienten ist nicht nur der mangelnde Schlaf, sondern auch eine Einbuße bei den Tagesparametern. Besonders wichtig bei einem Schlafmedikament ist deshalb auch sein Effekt auf die Tagesparameter bei Patienten, die nachts nicht zur Ruhe kommen. Unter Eszopiclon kam es auch zu einer Verbesserung solcher Tagesparameter wie Aufmerksamkeit, Funktionsfähigkeit und körperlichem Wohlbefinden, die signifikant verbessert wurden. Überzeugend gerade für die Langzeitanwendung bei chronischer Insomnie sind das gute Sicherheitsprofil und die fehlende Toleranzentwicklung. Zudem wurden weder Hangover- noch Reboundphänomene beobachtet. Konkret bedeutet das auch etwas mehr Sicherheit beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen. Auch Konzentrationsstörungen sind seltener.

### Direktvergleich: Eszopiclon versus Zopiclon

Eszopiclon ist allerdings nicht nur Placebo überlegen, sondern auch racemischem Zopiclon. In einer direkten randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie<sup>1</sup> über vier Wochen erwies sich Eszopiclon in der Gesamtwirksamkeit dem Racemat nicht unterlegen. Die Patienten erhielten dabei vor dem Zubettgehen entweder 3 mg Eszopiclon oder Zopiclon. Hinsichtlich Schlafqualität und Gesamtschlafzeit war Eszopiclon überlegen. Der Wirkstoff wurde gut vertragen, lediglich ein metallischer Geschmack sowie Kopfschmerzen traten bei mehr als 5 % der Patienten auf. Schon eine frühere randomisierte Doppelblindstudie<sup>4</sup> hatte gezeigt, dass sich unter Eszopiclon Schlaferhalt, Schlafatenz und Gesamtschlafzeit bei weitgehend erhaltener Schlafarchitektur verbesserten, auch hier ohne Hinweise auf Toleranz, Hangover- oder Reboundphänomene.

### Einschlafzeit



Schneller einschlafen: Hoch signifikante Reduktion der Einschlafzeit um mehr als 30 Minuten (68 %)

1. Pinto LR et al. Clinics 2016; 71: 5-9  
 2. Data on file: HENNIG ARZNEIMITTEL; Zulassungsdossier V1.0, Modul 2.5  
 3. Roth T et al. Sleep Med 2005; 6: 487-495  
 4. Zammit GK et al. Current Medical Research and Opinions 2004; 20: 1979-1991