

Untersuchung des Potentials des dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten Daridorexant zur Behandlung alkoholbezogener Störungen.

Studienprotokoll zur randomisierten, placebokontrollierten, klinischen Bildgebungsstudie iDREAM

Autoren: Marlen Pfisterer^{1,2}, Falk Kiefer^{1,2,3}, Patrick Bach^{1,2,3,4}

¹ Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

² Deutsches Zentrum für Psychische Gesundheit (DZPG)

³ Feuerlein Centrum für Translationale Suchtmedizin (FCTS), Universität Heidelberg, Deutschland

⁴ Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

HINTERGRUND

Alkoholbezogene Störungen betreffen weltweit mehr als 400 Millionen Menschen und sind mit hoher Morbidität und Mortalität verbunden (1). Pharmakologische Behandlungsoptionen sind begrenzt. Duale Orexin-Rezeptor-Antagonisten (DORAs) stellen aufgrund ihrer Effekte auf Craving, Stress, affektive Beschwerden einen vielversprechenden Therapieansatz dar (2-6). Daridorexant erscheint aufgrund des fehlenden Abhängigkeitspotential und geringer Residualeffekte besonders geeignet (7). Präklinische und erste Studien bei anderen Substanzkonsumstörungen unterstützen das therapeutische Potential von DORAs (8), wobei klinische Studien zur Anwendung von DORAs bzw. Daridorexant zur Behandlung von alkoholbezogenen Störungen bisher fehlen.

ZIELSETZUNG

Primäres Studienziel ist die Untersuchung des Einflusses einer Orexin-Rezeptor-Blockade durch Daridorexant auf die stress- und alkoholreizinduzierte Aktivierung im Nucleus accumbens, gemessen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) während der Präsentation von Alkoholreizen anhand der vom Sauerstoffgehalt des Blutes abhängigen Reaktion (Blood- Oxygenation-Level Dependent (BOLD)-Effekt). Sekundär wird der Einfluss von Daridorexant auf die neuronale Aktivierung während der Verarbeitung emotionaler Stimuli, der motorischen Inhibition sowie der Präsentation natürlicher Belohnungsreize, z.B. Nahrung, untersucht.

METHODEN

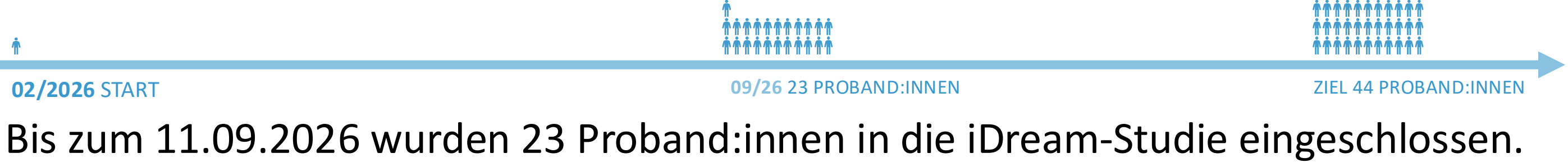
Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, zweiarmige, monozentrische Studie untersucht die Effekte von Daridorexant auf Alkoholverlangen und zugrunde liegende neurobiologische Mechanismen. Hierzu wird ein validiertes Stress- und Alkoholexpositionsexperiment in einem Bar-Laboratorium (9) mit konsekutiver funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) als klinisch-experimentelles Paradigma zur Abschätzung der potentiellen Effekte von pharmakotherapeutischen Interventionen auf alkoholbezogene Störungen durchgeführt (10).

Teilnehmende

Studienteilnehmende sind 18- bis 65-jährige Personen mit regelmäßigem Alkoholkonsum (<2x/Woche und ≥ 2 Kriterien einer Alkoholkonsumstörung nach DSM-5). Ausgeschlossen werden Personen mit psychotischen oder bipolaren Störungen, schweren somatischen Komorbiditäten, akuter Suizidalität bzw. Eigen- oder Fremdgefährdung, Alkoholentzug (CIWA >3), positivem Atemalkohol- oder Drogenurin-Nachweis, Schwangerschaft oder Stillzeit, fMRT-Kontraindikationen sowie Kontraindikationen bzw. relevanter Begleitmedikation im Zusammenhang mit Daridorexant.

REKRUTIERUNG

Ziel ist es, 44 Proband:innen in die Studie einzuschließen, jeweils 22 Proband:innen pro Placebo- bzw. Verum-Gruppe.



ZUSAMMENFASSUNG

Die iDREAM-Studie untersucht die Effekte des dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten Daridorexant auf neurobiologische Mechanismen und klinische Symptome bei Alkoholabhängigkeit. Ziel ist es, die Rolle des Orexin-Systems bei alkoholbezogenen Störungen auf neurobiologischer und Verhaltensebene besser zu verstehen. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen als Grundlage für nachfolgende konfirmatorische Studien dienen und langfristig zur Entwicklung effektiverer und stärker personalisierter Behandlungsansätze bei Alkoholabhängigkeit beitragen.

REFERENZEN

1. World Health Organization (WHO). Global status report on alcohol and health and treatment of substance use disorders. Geneva: WHO; 2024. Report No.: 9789240096745 (electronic version); 9789240096752 (print version).
2. von der Goltz C, Koopmann A, Dinter C, Richter A, Grosshans M, Fink T, et al. Involvement of orexin in the regulation of stress, depression and reward in alcohol dependence. Hormones and Behavior. 2011;60(5):644-50.
3. Matzeu A, Martin-Fardon R. Understanding the Role of Orexin Neuropeptides in Drug Addiction: Preclinical Studies and Translational Value. Front Behav Neurosci. 2021;15:787595.
4. Richards JK, Simms JA, Steensland P, Taha SA, Borgland SL, Bonci A, et al. Inhibition of orexin-1/hypocretin-1 receptors inhibits yohimbine-induced reinstatement of ethanol and sucrose seeking in Long-Evans rats. Psychopharmacology (Berl). 2008;199(1):109-17.
5. Nakamura M, Nagamine T. Neuroendocrine, Autonomic, and Metabolic Responses to an Orexin Antagonist, Suvorexant, in Psychiatric Patients with Insomnia. Innov Clin Neurosci. 2017;14(3-4):30-7.
6. Han Y, Yuan K, Zheng Y, Lu L. Orexin Receptor Antagonists as Emerging Treatments for Psychiatric Disorders. Neurosci Bull. 2020;36(4):432-48.
7. Ufer M, Kesh D, Schoedel KA, Dingemans J. Abuse potential assessment of the new dual orexin receptor antagonist daridorexant in recreational sedative drug users as compared to suvorexant and zolpidem. Sleep. 2022;45(3).
8. Suchting R, Yoon JH, Miguel GGS, Green CE, Weaver MF, Vincent JN, et al. Preliminary examination of the orexin system on relapse-related factors in cocaine use disorder. Brain Res. 2020;1731:146359.
9. Kwako LE, Schwandt ML, Sells JR, Ramchandani VA, Hommer DW, George DT, et al. Methods for inducing alcohol craving in individuals with co-morbid alcohol dependence and posttraumatic stress disorder: behavioral and physiological outcomes. Addict Biol. 2015;20(4):733-46.
10. Zimmermann S, Thomas BC, Krüsam J, Limprecht R, Klose C, Stenger M, et al. ON-ICE trial: Investigation of the combined effects of oxytocin and naltrexone on stress-induced and alcohol cue-induced craving in alcohol use disorder-Study protocol of a phase II randomised double-blind placebo-controlled parallel-group trial. BMJ Open. 2022;12(4):e059672.

Offenlegung: Keiner der Autor:innen gab finanzielle Interessen oder potenzielle Interessenkonflikte im Bereich der Biomedizin an.
Studienteam: Prof. Dr. Dr. Patrick Bach, Dr. Marlen Pfisterer, Ina Miola, Melanie Gollnick, Annalena Kammerer, Lilli Roetzer, Joscha Baessler
Kontakt: marlen.pfisterer@zi-mannheim.de

STUDIENVISITEN

Die Studie umfasst zwei Studienvisiten. Die Screening-Visite beinhaltet die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Erhebung soziodemografischer und klinischer Daten, psychiatrischer Komorbiditäten (SCID) und des Alkoholkonsums.

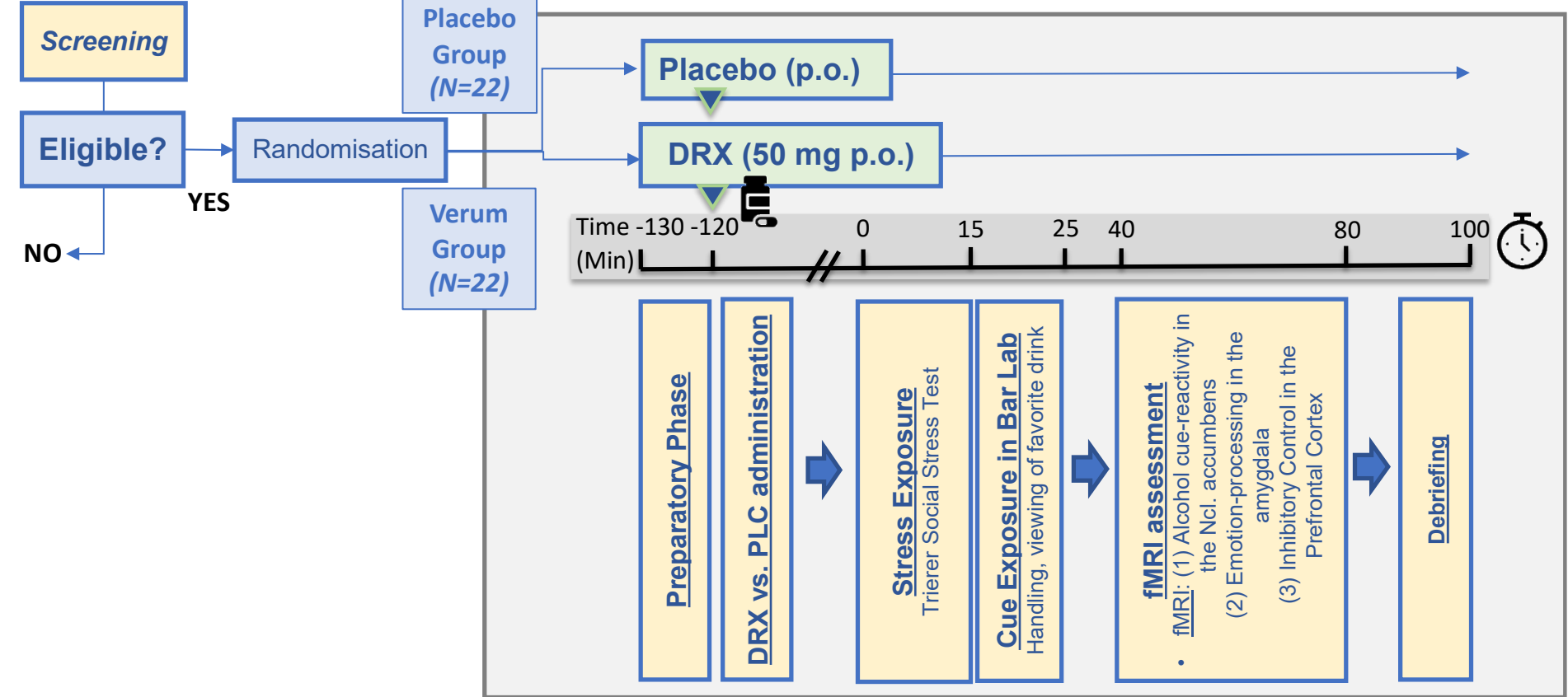


Abbildung 1. Studienablauf – (DRX= Daridorexant; PLC=Placebo; p.o. = per os, Min = minute).

Die zweite Studienvisite umfasst u.a. ein Atemalkohol- und Drogenscreening, die randomisierte Gabe von 50 mg Daridorexant oder Placebo sowie die Bestimmung des Daridorexant-Plasmaspiegels, gefolgt von einer Stress- und Alkoholexposition.

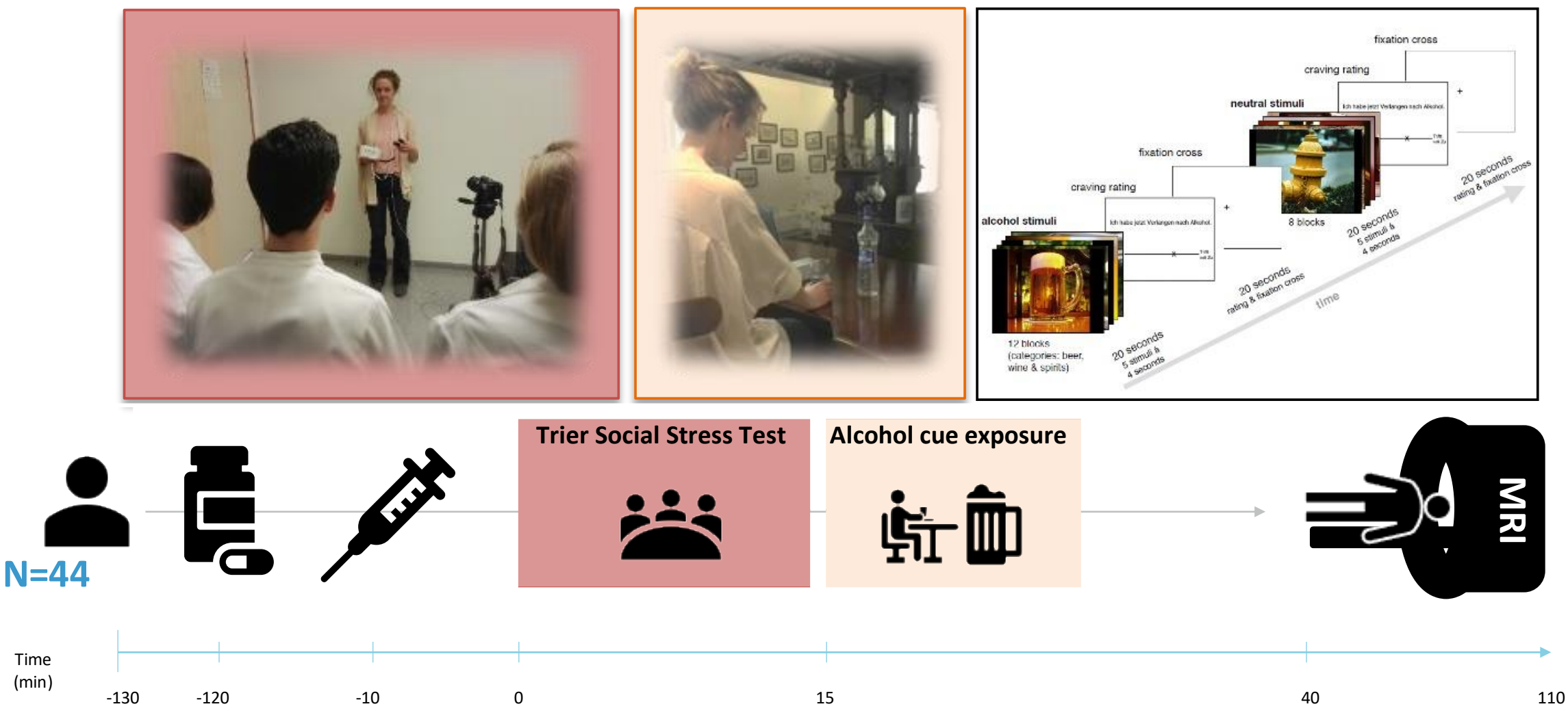


Abbildung 2. Darstellung des Studiendesigns mit Studienmedikation (1), Blutentnahme (2), Trier Social Stress Test (3), Bar-Laboratorium zur Alkoholexposition (4), funktioneller Kernspintomographie (fMRT) (5).

Die funktionelle MRT-Untersuchung umfasst ein Alkohol-Reiz-Reaktions-Paradigma zur Erfassung neuronaler Reaktivität auf alkoholassoziierte Reize, ein Natural-Rewards-Paradigma zur Untersuchung neuronaler Verarbeitung natürlicher Belohnungsreize, ein Faces-Paradigma zur Erfassung neuronaler Reaktivität auf emotionale Stimuli, eine Stop-Signal-Task zur Untersuchung inhibitorischer Kontrolle.

STUDIENREGISTRIERUNG

Die iDream-Studie ist im Deutschen Register für Klinische Studien (DRKS) registriert. (DRKS-ID DRKS00037557; <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00037557/details>).

FÖRDERUNGEN

Projektförderungen erfolgen durch Oberberg Stiftung Matthias Gottschaldt (20.000€; Bewilligung: 23.07.2025) und durch Zentralinstitut für seelische Gesundheit (ZI), Mannheim („ZI Seed Money for Research“, 10.000€; Bewilligung: 16.10.2025). Die Studienmedikation Daridorexant (Quviviq®, Idorsia) und Placebo werden von Idorsia Pharmaceuticals Ltd., Allschwil, Schweiz, unentgeltlich zur Verfügung gestellt.



Studienaufruf