

Schlafprobleme

Dr. rer. nat. Claudia Kohlert-Schupp, RPh
Apothekerin

US licensed Pharmacist

ATHINA Referentin und Tutorin

claudia_kohlert@yahoo.de

Kein Anspruch auf Vollständigkeit

Die Ausführungen zu den einzelnen Substanzen beziehen sich v.a. auf deren Einsatz als Hypnotikum

Potentielle Interessenkonflikte

Meine möglichen Interessenskonflikte beziehen sich auf folgende Aktivitäten:

- **Beratertätigkeit** - freiberufliche pharmazeutische Tätigkeit; www.medika-check.de
- **Autorentätigkeit** - Avoxa Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, PZ Prisma
- **Fortbildungen und Kongresse** Diverse, unabhängige, evidenz-basierte Vorträge bei verschiedenen Apothekerkammern, ATHINA Referentin und Tutorin, Unterricht und Fortbildung für Pflegekräfte
- **Wissenschaftliche Tätigkeit** Keine
- **Immaterielle Interessenkonflikte** Keine
- **Abhängige oder ehrenamtliche Beschäftigungen** Angestellte Apothekerin in einer öffentlichen Apotheke in Oldenburg
- **Andere Interessenkonflikte** Keine

Es bestehen
keinerlei
finanzielle, oder
ideologische
Absichten!

Inhalt

- Frau Schlaflos und Ihre AbPs
- Schlafstörungen/Insomnie
 - Ursachen und Folgen
 - Pharmakotherapeutische Möglichkeiten & deren Einschränkungen
 - Benzodiazepine/Z-Substanzen
 - Alternative Arzneistoffe
 - Sedierende Antidepressiva
 - Sedierende Antipsychotika
 - OTC H1-Antihistaminika
 - Phytopharmaka
 - Melatonin
- Mögliche Lösungen für die AbPs von Frau Schlaflos
- Neuzugang Daridorexant
- DiGAs

ATHINA Fall

Frau Schlaflos

- 85 Jahre, Nicht-Raucherin
- 48 kg

Diagnosen (v. Patienten):

- Hypothyreose
- Depression
- Osteoporose (Z.n. Hüftfraktur)
- Chronische Schmerzen
- Schlafstörungen

Symptome

- Schlafstörung (seit Jahren)
- Schmerzen
- Juckreiz
- Übelkeit/Erbrechen
- Verstopfung

Wirkstoff	Handelsname	Stärke	Form					Einheit	Hinweise	Behandlungsgrund
				morgens	mittags	abends	zur Nacht			
Levothyroxin natrium	L-THYROXIN Winthrop 75 µg Tabletten	0,075 mg	Tbl.	0,5	0	0	0	St.	eine halbe Stunde vor dem Frühstück einnehmen	Schilddrüsenunterfunktion
Pregabalin	PREGABALIN-neuraxpharm 25 mg Hartkapseln	25 mg	Kps.	1	0	0	0	St.		Depression
Calciumcarbonat Colecalciferol	OSSOFORTIN forte Brausetbl.	1500 mg 400 IE	Brausetbl.	1	0	0	0	St.	zwei Stunden Abstand zu L-Thyroxin einhalten	Osteoporose
Fentanyl	FENTANYL-1A Pharma S 75µg/h Matrixpfl. 12,6mg/Pfl.	0,075 mg/h	Pflaster	1	0	0	0	St.	Pflaster alle 3 Tage wechseln	Schmerzen
Macrogol 3350	MACROGOL AbZ Plv.z.Her.e.Lsg.z.Einnehmen	13,121 g	Beutel	1	0	0	0	Btl.	eine Stunde Abstand zu Pregabalin einhalten	Verstopfung
Colecalciferol	Dekristol	20000 IE	Kaps	1	0	0	0	St.	1 Kapsel alle 14 Tage zum Essen	Osteoporose
Omeprazol	OMEPRAZOL Mylan 20 mg magensattresist.Hartkapseln	20 mg	Kps	0	0	1	0	St.	alle 3 Tage	Magenschutz, Sodbrennen
Pregabalin	PREGABALIN-1A Pharma 100 mg Hartkapseln	100 mg	Kps.	0	0	1	0	St.		Depression
Zopiclon	ZOPICLON AL 7,5 Filmtabletten	7,5 mg	Tbl.	0	0	0	0,5 - 1,5	St.	bei Bedarf	Schlafstörungen
Metamizol natrium	NOVAMINSULFON 500 mg Lichtenst.Tropfen z.Einnehmen	500 mg	Tropfen	0	0	0	0	Tr.	bei Bedarf 20 - 40 Tr. bis 4x täglich	Schmerzen

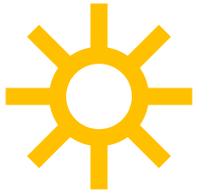
Wichtige Angaben:

Diagnosen-Symptome-Arzneistoffe

- Hypothyreose ↔ TSH-Wert? <-> Schlafstörung
- Depression ↔ Indikation ohne Therapie?
- Schmerzen ↔ Trotz Fentanyl-Pflaster
- Schlafstörungen ↔ Depression/Angststörung/Schmerzen/Juckreiz?
- Juckreiz ↔ NW Opiode?
- Verstopfung ↔ Opiode, Pregabalin!
- Müdigkeit ↔ Opiode/Pregabalin/Hypnotika?
- Osteoporose ↔ √?

Schlaf

- Schlaf-Wach-Rhythmus ist ein zirkadianer Primärprozess, der auch durch äußere Zeitgeber mitbestimmt wird
- Gegenüber äußeren Reizen unempfindlicher, Bewusstsein ausgeschaltet, aber Schutzreflexe (Husten) erhalten
- Aktiver Prozess: Regenerationsprozesse und Aufbauvorgänge in vielen Organen, Gedächtniskonsolidierung
- Nat. Schlafdauer zw. 5-10 Stunden, durchschnittlich 7 h in D



Schlafstörungen - Klassifikation

Klassifikation (nach ICSD-3; international classification of sleep disorders)

- Insomnien – (Einschlaf- oder Durchschlafstörungen)
- Schlafbezogene Atemstörungen (z.B. Schlafapnoe)
- Hypersomnien zentralnervösen Ursprungs (z.B. Narkolepsie)
- Zirkadiane Schlafstörungen (z.B. durch Schichtarbeit)
- Parasomnien (z.B. Pavor nocturnus)
- Schlafbezogene Bewegungsstörungen (z.B. RLS)

Insomnie

- Prävalenz in Deutschland von 10-15%
 - Mind. 3 Nächte pro Woche für **mind. 3 Monate**
 - Unzufriedenheit mit Schlafqualität
 - Einschlafproblematik
 - Durchschlafproblematik
 - Frühes Aufwachen
 - Tritt trotz ausreichender Gelegenheit für Schlaf auf
 - **Einschränkung in verschiedenen Lebensbereichen**
 - Ursache ist nicht bei Drogen zu suchen
 - Koexistenz **psychischer** und **körperlicher** Erkrankungen erklärt nicht die Insomnie
- <https://www.prosomno.de/schlafmedizinisches-zentrum/schlafmedizinische-fragebogen/>
Carney et al. Sleep. 2012 Feb 1; 35(2): 287–302. (Consensus sleep diary), abgerufen am 2.10.24

Diagnostik:

- Klinische Untersuchung/Gespräch
- Schlaftagebuch für 7-14 Tage
- Polysomnographie, falls nötig



Schlafstagebücher

Häufige Ursachen für Insomnie

Falsches
Schlafverhalten

Multiple Sklerose

M. Parkinson

Epilepsie

Angsterkrankungen

Depressionen

UAW

RLS

Stress

Juckreiz

Beginnende Demenz

Schmerzen

Hormonelle
Veränderungen

Nächtl. Harndrang

Reflux

u.a.m.

Folgen der Insomnie

Kurzfristig:

- Müdigkeit
- Stimmungsschwankungen
- Gereiztheit
- Kognitive Einbußen
- Konzentrationsprobleme

Langfristig:

- Gewichtszunahme (Übergewicht)
- Infektanfälligkeit
- Frühzeitiges Altern
- Risiko für Herzerkrankungen, Diabetes, Hypertonie steigt
- Erhöhtes Risiko für (Arbeits)unfälle



Auftreten von Depressionen, Angststörungen
und anderen psychiatr. Störungen



Insomnie

Therapeutische Möglichkeiten Insomnie

1. Schlafhygiene

2. Kognitive Verhaltenstherapie

- Schlafhygienische Maßnahmen
- Entspannungsmethoden
- Psychoedukation
- ...

MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG NUR BEIM VERSAGEN O.G. PRINZIPIEN!!!

3. Pharmakotherapie

Schlafhygiene

- Verkürzung der Bettzeit -> Schlafdruck
- Vermeiden von Hinlegen tagsüber
- Verlassen des Schlafzimmers bei Nichtschlafen
- Einschlafritual entwickeln
- Geistige und körperlich Anstrengung vor dem Zubettgehen herunterfahren
- Alkohol/Schwere Mahlzeiten meiden; Koffein nach dem Mittagessen meiden

Substanzen, die Schlafproblematik induzieren können I

Stimulierende Substanzen sowie Alkohol und andere Rauschmittel
Arzneimittel (SIDER 675 hits für Insomnie)

- Antidepressiva; erhöhte Konz. von 5-HT, NA, DA
- Antibiotika (Gyrasehemmer)
- Betablocker; direkte Blockade der Melatonin Synthese
- Pseudoephedrin (Sympathomimetika)
- Diuretika

AM, die Schlafproblematik induzieren können II

- NSAR -> Magenprobleme; Bauchschmerzen/**Sodbrennen**
- Anticholinergika
 - Passage der Blut-Hirn-Schranke
 - Cholinerge Versorgung wichtig für Schlaf, Bewegung, Lernen, Gedächtnis
- Glucocorticiode (oral) -> Unruhe
- Levodopa; Dopamin Agonisten
- **Levothyroxin**
- ...

Pharmakotherapie

MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG NUR BEIM VERSAGEN O.G. PRINZIPIEN!!!

Anforderungen an *ideales* Hypnotikum

- > keine Veränderung des physiologischen Schlafes
- > keine Kumulation
- > keine Toleranzentwicklung
- > kein Abhängigkeitspotential
- > *große Therapeutische Breite*
- > keine Lähmung des Atemzentrums

Relevante Substanzen

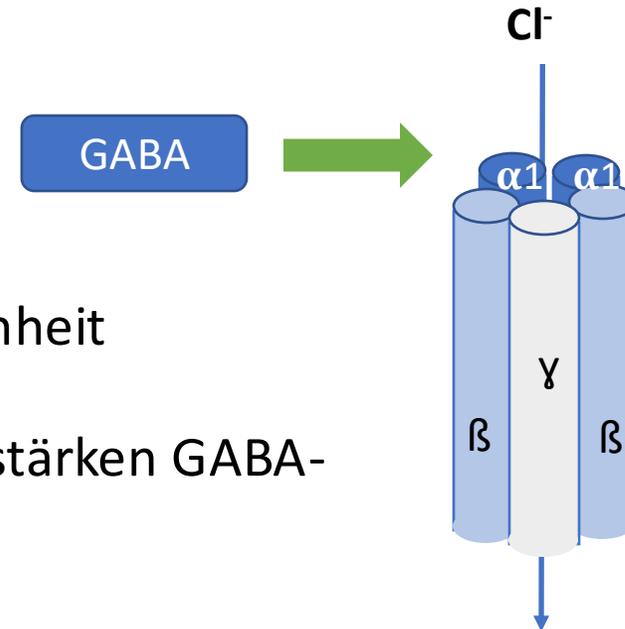
- Benzodiazepine (BZD) – Substanzen in Anlage III BTMG
- Z-Substanzen (Zopiclon, Zolpidem (Anl. III BTMG))
- Chloralhydrat, nur sehr kurz wirksam

-
- Sedierende Antidepressiva
 - Antipsychotika
 - Antihistaminika (Diphenhydramin, Doxylamin...)
 - (Melatonin als zeitlicher Taktgeber)
 - Phytopharmaka

-
- **NEU!** Daridorexant

Benzodiazepine (BZD)

- Bindung an GABA_A-Rezeptor
- natürlicher Ligand: γ -Aminobuttersäure (GABA)
- häufigster GABA_A-Rezeptor: 2x α -, 2x β -, 1x γ -Untereinheit
- Benzodiazepine binden an α - und γ -Untereinheit, verstärken GABA-Wirkung → ZNS-dämpfend
- Bindung an verschiedene Isoformen der α -Untereinheit
- Wirkung: **hypnotisch (α_1)**, **sedativ (α_1)**, antikonvulsiv ($\alpha_{2/3}$),
anxiolytisch (α_2), muskelrelaxierend ($\alpha_{2/3}$); Abhängigkeit über (**α_1**)



Benzodiazepine als Hypnotika I

Zur Kurzzeitbehandlung bei Schlafstörungen (Erwachsene).

Je nach Substanz zur Behandlung von Schlafstörungen

assoziiert mit Spannungszuständen bzw. wenn tagsüber Sedierung gewünscht ist

Allgemein:

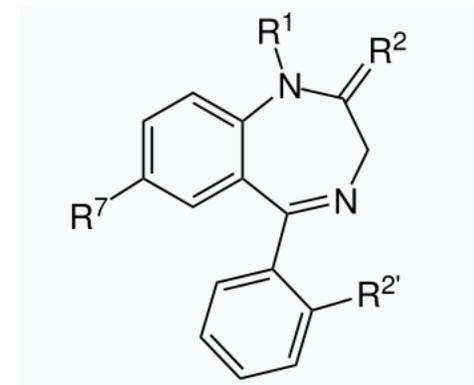
- Gleiche Pharmakodynamik
- Unterschiedliche Pharmakokinetik
- **Priscus Liste!**
- „Vorsichtig einzusetzen bei Leber- und Niereninsuffizienz“
- Viele Benzodiazepine sind CYP3A4 Substrate
- z.T. anticholinerge Eigenschaften
- z.T. Hyponatriämie-Risiko
- z.T. QTc-Zeit Verlängerung

Substanzspezifische Charakteristika siehe bitte Tabellen im Anhang!

Benzodiazepine als Hypnotika II

Speziell:

- Oxazepam, Lorazepam, bilden **keine aktiven Metabolite!**
Temazepam kaum
- Lormetazepam **kein** nennenswerter **CYP3A4** Metabolismus
- Triazolam mit sehr kurzer Halbwertszeit



Substanzspezifische Charakteristika siehe bitte Tabellen im Anhang!

1,4 Benzodiazepin Grundgerüst



commons. wikimedia

Was hatte der Papst mit dieser Thematik zu tun?

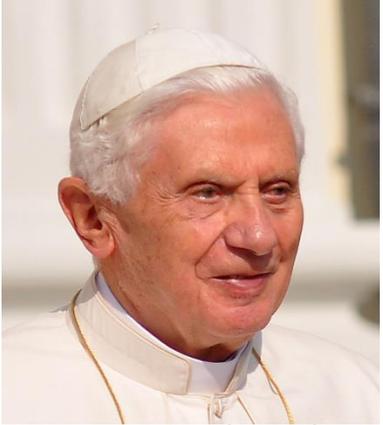
PAPST TRAT WEGEN SCHLAFLOSIGKEIT ZURÜCK

...In dem Brief heiße es wörtlich, das "zentrale Motiv" des Rücktritts "war die **Schlaflosigkeit**, die mich seit dem Weltjugendtag in Köln ununterbrochen begleitete".... Die "**starken Mittel**", die ihm sein damaliger Leibarzt ohne Bedenken verschrieben habe, **hätten auch zunächst gewirkt** und seine "**Verfügbarkeit**" als Papst garantiert. Laut "Focus" schrieb Benedikt an Seewald, die Medikamente seien jedoch bald "**an ihre Grenzen**" gelangt und hätten seine Verfügbarkeit "**immer weniger sicherstellen**" können.

Umfrage 1

Welche Aussage trifft zu (Mehrfachnennungen möglich)?

- Der Papst beschreibt eine Toleranzentwicklung
- Eine konkrete Therapiedauer wurde offenbar nicht mit dem Patienten vereinbart
- Der Papst beschreibt Symptome einer Medikamentenabhängigkeit
- Der Papst beschreibt das Rebound Phänomen



commons. wikimedia

Was hatte der Papst mit dieser Thematik zu tun?

PAPST TRAT WEGEN SCHLAFLOSIGKEIT ZURÜCK

...In dem Brief heiße es wörtlich, das "zentrale Motiv" des Rücktritts "war die **Schlaflosigkeit**, die mich seit dem Weltjugendtag in Köln ununterbrochen begleitete".... Die "**starken Mittel**", die ihm sein damaliger Leibarzt ohne Bedenken verschrieben habe, **hätten auch zunächst gewirkt** und seine "**Verfügbarkeit**" als Papst garantiert. Laut "Focus" schrieb Benedikt an Seewald, die Medikamente seien jedoch **bald "an ihre Grenzen" gelangt** und hätten seine Verfügbarkeit "**immer weniger sicherstellen**" können.

BZ – Problematik I

- **Toleranzentwicklung**
- **Abhängigkeitsentwicklung** (auch „low dose dependence“)
- **Rebound Insomnie** beim abrupten Absetzen (bereits nach ca. 2 Wochen)
- Beeinflussung der Schlafarchitektur
- Ältere Patienten
Kumulationsgefahr durch Leber- und Nierenschädigung und verändertem Verteilungsvolumen
- Erhöhte **Sturzneigung** aufgrund der Muskelrelaxation und Ataxie
- **Atemdepression**
- Affektive Indifferenz
- Verwirrtheit → **Demenz**
- **Hypnotische Wirksamkeit nur ca. 4 Wochen gegeben!!!
-> und dann?**



BZ – Problematik II

Besonders bei langer Halbwertszeit

- Hang-over-effekt
 - Tagessedierung und Benommenheit
 - Verminderte psychomotor. Leistungsfähigkeit und Reaktionsbereitschaft
 - Eingeschränktes Reaktionsvermögen
 - Gedächtnisstörungen; ggfls. Demenz
 - Psychiatr. Reaktionen/Paradoxe Reaktionen
 - Motorische Störungen -> Sturzgefahr/Frakturen
- Sinnvoll bei Angstsymptomatik



Z-Substanzen

- Bindung an GABA_A-Rezeptor (**α₁**- und γ-Untereinheit)
- Bindung nur an **eine Isoform der α-Untereinheit**
 - Wirkung nur schlafanstoßend, beruhigend
 - **nicht** angstlösend, krampflösend, antikonvulsiv
- Hang-over, Toleranz, Rebound ebenso möglich, aber wahrscheinlich geringeres Risiko

Z-Substanzen

Wirkstoff	Dosierung	HWZ	Indikation	Besonderheiten
Zolpidem	5 - 10 mg	2-4 h	Kurzzeitbehandlung (4 Wo.) von Schlafstörungen	FDA: ♀ 5 mg ♂ 10 mg Hyponatriämie Priscus!
Zopiclon	3,75 – 7,5 mg	5-6 h	Kurzzeitbehandlung (4 Wo.) von Schlafstörungen	Priscus!
Eszopiclon	1, 2 , 3 mg > 65 J: max. 2 mg	6 h	Übl. Kurzzeitbehandlung (4 Wo) von Schlafstörungen; max. 6 Monate in Einzelfällen!	Ger. Aktivität an $\alpha 1$

UAW-PROFIL WIE BEI DEN BZD!

BZRA – die 5-K-Regel

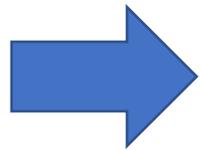
- **K**lare Indikation: bei absehbar kurzfristigen Schlafstörungen (psychosoziale Belastung)
- **K**ontraindikationen beachten-> Abhängigkeitserkrankungen in der Anamnese -> keine BZD
- **K**leinst mögl., indikationsgerechte Dosierung
- So **K**urz wie möglich, d.h. i.d.R. wenige Tage bis **max. 14 Tage** (Toleranzentwicklung)
- **K**ein abruptes Absetzen-> **Absetzdatum vereinbaren; ggfls. mit Ausschleichen!**
(Rebound vermeiden)

BZRA – Hinweise für Patienten

- **Einschleichend** dosieren um Stürze und Verwirrheitszuständen zu vermeiden
- **Für schnellen Wirkeintritt** (Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert Wirkeintritt!!)
-> „Auf der Bettkante“ einnehmen – 30 min. vorher
- **Besondere Warnhinweise**
 - **KI**: Schlafapnoe, schwere Ateminsuffizienz, ...
 - Komedikation Opiode nur, **wenn keine alternativen Behandlungsmethoden verfügbar (FI)!!!!**
 - CAVE zentral dämpfende Komedikation/EtOH
 - Mögl. Einschränkung der Fahrtauglichkeit
 - ...

Bei Pt. mit Langzeiteinnahme: Lippstädter Benzo- Check als Grundlage für das Arztgespräch

BZRA



S3 LL- nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen

Metaanalysen finden:

Signifikant positive Veränderungen von subjektiven und polysomnographischen Schlafparametern

für die Therapie < 4 Wochen!!!

-> und dann?

S3 LL- nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen

Langzeitstudien (> 12 Wochen):

Zeigen „dass die Wirksamkeit der Hypnotika gegenüber Placebo auch über längere Zeiträume hinweg erhalten bleibt, dass die Effekte jedoch mit der Zeit abnehmen und das Risiko der körperlichen Gewöhnung mit zunehmender Anwendungsdauer steigt.“

Wirkstoff	Handelsname	Stärke	Form					Einheit	Hinweise	Behandlungsgrund
				morgens	mittags	abends	zur Nacht			
Levothyroxin natrium	L-THYROXIN Winthrop 75 µg Tabletten	0,075 mg	Tbl.	0,5	0	0	0	St.	eine halbe Stunde vor dem Frühstück einnehmen	Schilddrüsenunterfunktion
Pregabalin	PREGABALIN-neuraxpharm 25 mg Hartkapseln	25 mg	Kps.	1	0	0	0	St.		Depression
Calciumcarbonat Colecalciferol	OSSOFORTIN forte Brausetbl.	1500 mg 400 IE	Brausetbl.	1	0	0	0	St.	zwei Stunden Abstand zu L-Thyroxin einhalten	Osteoporose
Fentanyl	FENTANYL-1A Pharma S 75µg/h Matrixpfl. 12,6mg/Pfl.	0,075 mg/h	Pflaster	1	0	0	0	St.	Pflaster alle 3 Tage wechseln	Schmerzen
Macrogol 3350	MACROGOL AbZ Plv.z.Her.e.Lsg.z.Einnehmen	13,121 g	Beutel	1	0	0	0	Btl.	eine Stunde Abstand zu Pregabalin einhalten	Verstopfung
Colecalciferol	Dekristol	20000 IE	Kaps	1	0	0	0	St.	1 Kapsel alle 14 Tage zum Essen	Osteoporose
Omeprazol	OMEPRAZOL Mylan 20 mg Magensaftresist.Hartkapseln	20 mg	Kps.	0	0	1	0	St.	alle 3 Tage	Magenschutz, Sodbrennen
Pregabalin	PREGABALIN-1A Pharma 100 mg Hartkapseln	100 mg	Kps.	0	0	1	0	St.		Depression
Zopiclon	ZOPICLON AL 7,5 Filmtabletten	7,5 mg	Tbl.	0	0	0	0,5 - 1,5	St.	bei Bedarf	Schlafstörungen
Metamizol natrium	NOVAMINSULFON 500 mg Lichtenst.Tropfen z.Einnehmen	500 mg	Tropfen	0	0	0	0	Tr.	bei Bedarf 20 - 40 Tr. bis 4x täglich	Schmerzen

Wichtige Angaben:

Was fällt bei unserer Patientin auf?

- Priscus Liste; Dosierung von Zopiclon überschreitet max. Tagesdosis als PIM; wann entscheidet Pt., ob sie 1 oder 1,5 Tab. einnimmt? Wann nimmt sie diese ein?
- IA: Opioid/Pregabalin/Zopiclon
- Bei unzureichend eingestellter Hypothyreose ist Schlafbedürfnis u.U. erhöht bzw. bei (latenter) Hyperthyreose kommt Pt. nicht in den Schlaf
- Depression ist nicht behandelt
- Schmerzen trotz Fentanyl
- Juckreiz durch Opioide?
- Sturzgefahr bei bestehender Osteoporose
- Verstopfung trotz Movicol
- CaCO₃ auf abends verlegen

Fachinfo Zopiclon

„Dauer der Behandlung
Die Behandlung mit Zopiclon sollte so kurz wie möglich sein. Die Behandlungsdauer liegt bei einigen Tagen bis zwei Wochen, mit einer maximalen Behandlungsdauer von vier Wochen einschließlich des ausschleichenden Absetzens der Therapie.“

„Zopiclon sollte unter Vorsicht Patienten mit Symptomen einer Depression verabreicht werden. Da suizidales Verhalten auftreten kann...“

„Die gleichzeitige Anwendung von Zopiclodura und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen.“

„Reaktionen wie Unruhe, Agitation, Gereiztheit, Aggressionen, Wahnvorstellungen, Wutausbrüche, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen aufgetreten.“

IA: Opioid + Zopiclon oder Pregabalin

Atemdepression

- v.a. zu Therapiebeginn
- Verlangsamung und Verflachung der Atmung
- Hypoxie und Hypercapnie
- Herzstillstand

Risikofaktoren für Atemdepression

- Alter
- Weibliches Geschlecht
- Opioid Abhängigkeit

FI Pregabalin: In einer Fall-Kontroll-Studie mit Opioidanwendern bestand bei Patienten, die Pregabalin gleichzeitig mit einem Opioid einnahmen, ein erhöhtes Risiko für opioidbedingte Todesfälle im Vergleich zu einer alleinigen Anwendung von Opioiden

- Inadäquates Monitoring
- Schlafapnoe
- Zentral dämpfende Komedikation
- Komorbiditäten wie z.B. DM, KHK, Hypertension, etc.
- ...

Vorschläge

In welcher Situation befindet sich die Patientin?

- Nicht palliative Situation
- Therapeutische Alternativen vorhanden
- Kein Monitoring und schlechte Steuerbarkeit des Opioids

Zopiclon

- In Absprache mit Patientin Vorschlag zur Reduktion auf 3.5 mg
- Option des Ausschleichens im Zusammenspiel mit möglicher antidepressiver Therapie

Pregabalin

- Indikation abklären: Depression vs. Angststörung, vs. Schmerztherapie?
- Ggfls. Depression behandeln; Pregabalin ggfls. ausschleichen oder evtl. Koanalgesie ersetzen
- IA mit Opioiden -> Atemdepression
- Verstopfung (-> Ileus)

Vorschläge

Fentanyl - keine ausreichende Schmerzreduktion

- Reduzierte analgetische Effekte bei stark abgemagerten Patienten beschrieben
- Opioidrotation; Oralisierung auf z.B. Oxycodon/Hydromorphon
- Juckreiz häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Oral besser steuerbar als Pflaster
- IA Problematik bleibt bestehen



Welche Alternativen bzgl. der Schlafproblematik gibt es?

Pharmakologische Targets

- H1-Rezeptor Antagonisten → Müdigkeit/Schlafdruck
- 5-HT_{2C}-Rezeptor Antag. (Agomelatin/Trazodon) → Inhibierend
- 5-HT_{2A}-Rezeptor Antagonisten
Antipsychotika → Spannungs-/Angstlösend
- Melatonin Rezeptor Agonist
Agomelatin → Beeinflussung des zirkadianen Rhythmus
- α 1-Rezeptor Blockade → Wirkung (gefäßerweiternd)
- Orexin-Rezeptor Antagonist **!neu!** → vermindert Wachheit

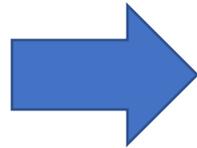
Alternativen – Sedierende Antidepressiva

Wirkstoff	Dosierung	HWZ	Indikation	Besonderheiten
Doxepin (H1)	5-100 mg	8-24 h (M! 33-81h)	Einziges zugelassenes AM Unruhe, Angst oder Schlafstörungen im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen oder leichten Entzugssyndromen	Priscus! Stürze! Delir! QTc! Anticholinerg! Agranulocytose! Hyponatriämie!
Ohne Zulassung bei Insomnie aber weit verbreitete Anwendung				
Agomelatin (MT1/MT2) Ag.	25-50 mg	1 -2 h		Priscus! Leberfunktionstests! Transaminasen! EtOH!
Amitriptylin (H1)	25-50 mg	10 – 28 h		Priscus! Stürze! Delir! Gewichtszunahme! QTc! Anticholinerg! Hyponatriämie

Alternativen – Sedierende Antidepressiva

Wirkstoff	Dosierung	HWZ	Besonderheiten
Ohne Zulassung bei Insomnie aber weit verbreitete Anwendung			
Mirtazapin (H1) Priscus!	7,5-15 mg	32 h	Anticholinerg! Gewichtszunahme! QTc! Dosisreduktion ab CrCl < 40 mL/min!
Trazodon (5HT2A-Antag./H1) Priscus! M. Alzheimer!	25-150 mg	4,9-8,2 h	Gering Anticholinerg! QTc!
Trimipramin (H1)	25-50 mg	24 h	Priscus! Anticholinerg! QTc!

Alternativen – Sedierende Antidepressiva



S3 LL- nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen;
wenige Studien verfügbar;

- Metaanalysen zeigen Effekte sedierender Antidepressiva, die schwächer als die der BZRA sind.

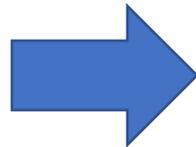
Cochrane Database Syst Rev. 2016

- Trazodon versuchsweise bei Schlafstörungen mit M. Alzheimer

Alternativen – Sedierende Antipsychotika

Wirkstoff	Dosierung	HWZ	Indikation	Besonderheiten
Melperon (5-HT _{2A}) Priscus! < 100mg u. 6 Wochen	25-100 mg	4-8 h	Schlafstörungen bei geriatr. Pt. bzw. psychot. Pt. Gering anticholinerg, geringer D2 Antagonismus!	Diff Blutbild vor Beginn! Elektrolyte! QTc! Thrombosegefahr bei Immob. Pt. CYP2D6 (Inhibitor) Orthostase!
Pipamperon (5-HT _{2A}) Priscus! < 120mg u. 6 Wochen	20-40 mg	17-22 h		QTc! Orthostase!
Promethazin (H ₁)	20-30 mg	12 h	Schlafstörungen bei Erwachsenen	Priscus! Anticholinerg! Qtc!
Bei psychiatrischer Komorbidität ohne Zulassung bei Insomnie				
Quetiapin	25-75 mg	7-12 h		QTc! TSH-Anstieg
Olanzapin	2,5 -10 mg	35 h		QTc! Gewicht ↑, Diabetes ...

Alternativen – Sedierende Antipsychotika



S3 LL- nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen

Wenige Studien verfügbar;

Bei Patienten mit Schizophrenie werden Schlafzeit
und -qualität verbessert

CAVE: NW

OTC Alternativen zur **Kurzzeit**behandlung

Wirkstoff	Dosierung	HWZ	Indikation	Besonderheiten
Diphenhydramin	50 mg	3-9h	Kurzzeitbehandlung (2 Wo!) von Schlafstörungen	Priscus! Anticholinerge Wirksamkeit! Kognitive. Beeinträchtigung! -> Delir
Doxylamin	25-50 mg	10 h	Medikamentös behandlungsbedürftige Ein- und Durchschlafstörungen (2 Wo!)	Sturzgefahr QTc! nur Diphenhydramin

The European Insomnia Guideline

- keine hochwertigen Daten verfügbar
- Mäßige Effektivität bei **rascher Toleranzentwicklung und weiteren Risiken**

Alternativen – Phytopharmaka

„Well established use“ (HMPC)

- **Baldrian** (hochdosiert) (Euvegal balance®) -> GABAerg vermittelte Wirksamkeit
 - Baldrianwurzel; DEV 3 bis 7,4:1, Extraktionsmittel 70 Prozent EtOH; ca. 500 mg 60 min. VOR dem Schlafengehen und 1 Dosis am frühen Abend

„Traditional use“ (HMPC)

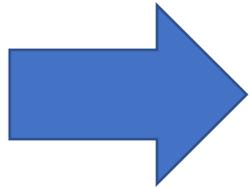
- z.B. **Lavendelblüten/Lavendelöl**

(Lasea®) „Nervöse Unruhe“ „zur Behandlung von Unruhezuständen bei ängstlicher Verstimmung“ ...und daraus resultierenden Schlafstörungen, Angst und Schlafstörungen/Ruhelosigkeit

- **Passionsblumenkraut** (Lioran®)
-

Von Priscus als Alternativen zu z.B. Zopiclon gelistet!

Alternativen – Phytopharmaka



S3 LL- nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen

Methodik vorhandener Studien sehr schlecht (Metaanalysen)

EMA: auf Grund von „well established use“/“traditional use“ Empfehlung für

Baldrianwurzel, Passionsblume, Melissenblätter etc,

Alternativen – Melatonin R_x

	Indikation	Alter	Indikation	Behandlungsdauer
Circadin® 2 mg RET	Primäre Insomnie	Ab 55 Jahre	1-2 h vor Bettzeit	Max. 13 Wochen!
Slenyto® 1 und. 5 mg RET	Schlafstörung in Verbindung mit Autismus-Spektrum und/oder Smith- Magenis-Syndrom	2-18 Jahre	0,5-1 h vor Bettzeit	Behandlungsdauer je nach Behandlungserfolg (Evaluierung nach 3 und q. 6 Monate)

Kein Hypnotikum, sondern „Taktgeber“

- Einnahme zu **konstanter Uhrzeit** 0,5-2h vor Bettzeit
- 2 h Abstand zur letzten Mahlzeit
- CAVE Rauchen -> CYP1A2 Induktion
- Keine Nachdosierung

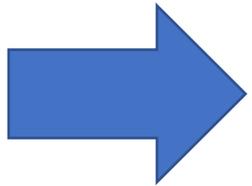
Melatonin

The European Insomnia Guideline

- Meta-Analysen liefern uneinheitliches Bild
- Keine Empfehlung für schnell freisetzendes Melatonin, außer bei Beteiligung circadianer Faktoren
- Retardiertes Melatonin f. Pat. > 55 J unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile

S2k LL Insomnie bei neurologischen Erkrankungen

- Therapieversuche bei M. Parkinson, MS, Schädel-Hirn-Trauma
- Keine Evidenz bei M. Alzheimer



Umfrage

Welche Alternative wäre für unsere Patientin geeignet, ggfls. Zopiclon zu ersetzen? Dx Depression ist bestätigt (Mehrfach-Nennungen möglich);

- a) Melatonin
- b) Mirtazapin mit 7,5 mg
- c) Mirtazapin beginnend mit 7,5-15 mg mit prospektiver Steigerung auf 30 mg
- d) Diphenhydramin

Bericht an den Arzt

Priorität 1

- Bitte um Abklärung der Indikation für **Pregabalin**, ggfls. Wechsel zu SNRI (Duloxetin: Angststörung/Depression) ggfls. Mirtazapin Ziel 30 mg bei Depression; als Koanalgetikum mögl. nicht mehr nötig nach Opioidrotation
- Vorschlag **Zopiclon** auf 3,75 mg begrenzen (PIM -> Sturzgefahr bei Osteoporose); Bei Bereitschaft der Pat. ggfls. weiter reduzieren bzw. ausschleichen; 25-50 % alle 2 Wochen

Priorität 2

- Aus pharmazeutischer Sicht erscheint eine **Opioidrotation** und damit Oralisierung des Opioids sinnvoll, bessere Wirksamkeit, weniger NW (Juckreiz) und bessere Steuerbarkeit (zentrale dämpfend); weniger Schmerzen -> besserer Schlaf

Priorität 3

- Einnahmezeitpunkt CaCO₃ auf abends verlegen

Priorität 4

- Abklärung Indikation Omeprazol
- Vorschlag zur Kontrolle des TSH Wertes -> Einfluss auf Schlaf/Müdigkeit
- Macrogol regelmäßig anwenden, ggfls. Dosis erhöhen (1 h Abstand zu Pregabalin)

Absetzen von BZRA

- Ausschleichen – kein abruptes Absetzen; low dose dependence ambulant möglich
 - > Vermeidung von Delir bzw. epileptischen Entzugsanfällen, u. Rebound
- Keine festen Schemata vorhanden
 - > größere Reduktionsschritte zu Beginn des Absetzens
 - > Substanzen mit geeigneter Halbwertszeit auswählen (Kumulation vs. zu schneller Abfall der Spiegel): Oxazepam
 - > ggfls. auf Tropfen umstellen mit Hilfe von Äquivalenzdosistabellen (z.B. Clonazepam)
 - > tägl. alternierende Gabe möglich
- Idealerweise Begleitung durch psychotherapeutische und psychoedukative Maßnahmen

Bericht an den Arzt

Priorität 1

- Bitte um Abklärung der Indikation für **Pregabalin**, ggfls. Wechsel zu SNRI, SSRI bei Angststörung und/oder ggfls. Mirtazapin Ziel 30 mg bei Depression
- Vorschlag **Zopiclon** auf 3,75 mg begrenzen (PIM -> Sturzgefahr bei Osteoporose); Bei Bereitschaft der Pat. ggfls. weiter reduzieren bzw. ausschleichen; 25-50 % alle 2 Wochen

Priorität 2

- Aus pharmazeutischer Sicht erscheint eine **Opioidrotation** und damit Oralisierung des Opioids sinnvoll, bessere Wirksamkeit, weniger NW (Juckreiz) und bessere Steuerbarkeit (zentrale dämpfend); weniger Schmerzen -> besserer Schlaf

Priorität 3

- Einnahmezeitpunkt CaCO₃ auf abends verlegen

Priorität 4

- Abklärung Indikation Omeprazol
- Vorschlag zur Kontrolle des TSH Wertes -> Einfluss auf Schlaf/Müdigkeit
- Macrogol regelmäßig anwenden, ggfls. Dosis erhöhen (1 h Abstand zu Pregabalin)
- Plausibilität der Osteoporose-Therapie

Orexin- Rezeptorantagonist Daridorexant Quviviq®

NEU!

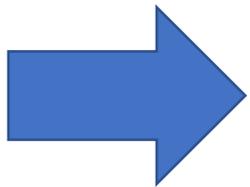
ATHINA
Arzneimittel-Therapiesicherheit
in Apotheken

- Neuropeptide Orexin A und B stimulieren über OX1R und OX2R wachheitsfördernde Signalwege sowie Serotonin, Histamin und Norepinephrin
- Rx; Indikation Insomnie bei Erwachsenen
- 25 mg und **50 mg**
- Signifikante Verbesserung der Wachzeit nach dem ersten Einschlafen (29 min. vs. 11 min.)
- Auch die subjektive totale Schlafdauer verbessert sich (58 min. vs. 38 min.)
- Anwendung so kurz wie möglich, Evaluierung alle 3 Monate



Orexin- Rezeptorantagonist Daridorexant Quviviq®

- Wirkeintritt verzögert sich bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme
- CAVE
 - bei starken CYP3A4 Inhibitoren -> ggfls. Dosisreduktion auf 25 mg
 - Alkohol
 - Weitere ZNS dämpfende Substanzen
- NW:
 - Schlafparalysen - Halluzinationen
 - Keine Anzeichen für Missbrauch oder Entzugserscheinungen



AkdÄ 03/23: kein Zusatznutzen zu Vergleichstherapie in der frühen Nutzenbewertung

Neuere Daten mit Behandlungsdauer
1 Jahr:
Keine neuen Sicherheitsrisiken

Apps gegen Schlafstörungen

Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA)

z.B. Somnio® - Medizinprodukt

- Ermittlung des Ausmaßes der Schlafstörung
- Über Schlaftagebuch werden Inhalte individuell angepasst
- Verkürzung der Wachzeit um 31 min.
- Verkürzung der Einschlafzeit um 18 min.
- Reduktion der Insomniesymptome um 50%



50%

Symptomreduktion



18 Min

Schneller einschlafen



31 Min

Weniger wach in der Nacht



12 Monate

Langanhaltende Effekte

FAZIT

- **Kurzfristig** eingesetzt bieten die **BZRA** eine gute Wirksamkeit bei Insomnie unter Beachtung der 5-K-Regel
- **Antidepressiva** sind weniger effektiv; Beachtung substanzspezifischer Charakteristika
- **Antipsychotika** nur bei psychiatrischer Indikation; Ausnahme **Melperon/Pipamperon** bis zu 6 Wochen bei geriatr. Pat. mit Insomnie
- **OTC Antihistaminika** mit Vorsicht - ja nach **Situation**/Risiko des Patienten
- **Keine generelle Empfehlung** für den Einsatz von **Melatonin**
- Phytopharmaka versuchsweise „traditional use“
- Daridorexant: Abschließende Bewertung bleibt abzuwarten, positive Entwicklung

Vielen Dank und Ihnen eine gute Nacht!



Benzodiazepine – Indikationen I

Zur Kurzzeitbehandlung bei Schlafstörungen (Erwachsene)

Wirkstoff	Dosierung	HWZ	Metabolismus	Besonderheiten
Flunitrazepam	0,5-2 mg	16-35 h	CYP 3A4(S)	BTM!
Flurazepam	15-30 mg	48-120 h	CYP 3A4 (S)	Anticholinerg!
Lormetazepam	0,5-1 mg	8-15 h	Kein CYP3A4 (S)	Hyponatriämie
Nitrazepam	2,5-10 mg	25-35 h	CYP 3A4 (S)	Agranulocytose Kein Hinweis auf Hyponatriämie

Benzodiazepine – Indikationen II

Zur Kurzzeitbehandlung bei Schlafstörungen (Erwachsene)

Wirkstoff	Dosierung	HWZ	Indikation	Metabolismus	Besonderheiten
Temazepam	10-20 mg	8-20 h	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen	CYP 3A4 (S)	Anticholinerg! Hyponatriämie!
Triazolam	0,125 – 0,25 mg	1,5-5 h	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen Einschlafstörungen!!	CYP 3A4 (S)	Vorzugsweise f. Ältere Pt. geeignet
Brotizolam	0,125 - 0,25 mg	3-8 h	Kurzzeitbehandlung von Ein- u. Durchschlafstörungen	CYP3A4 (S)	

Benzodiazepine – Indikationen III

Wirkstoff	Dosierung	HWZ	Indikation	Metabolismus	Besonderheiten
Ox-azepam	10 mg	6-25 h	Durchschlafstörungen (FI)	Keine aktiven Metabolite! S. 365 BH	QTc! Hyponatriämie!
Lor-azepam	1-2,5 mg	15 h	...Kurzzeitbehandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen sowie dadurch bedingten Schlafstörungen.	Keine aktiven Metabolite! CYP3A4 (S)	Hyponatriämie
Brom-azepam	3-6 mg	18 h	Schlafstörung wenn tagsüber Tranquilisierung erwünscht	CYP1A2 (S) CYP2C19 (S) CYP 3A4 (S)	
Diazepam	5-20 mg	30 h	Schlafstörung wenn tagsüber Tranquilisierung erwünscht	Prodrug v. Oxazepam CYP 3A4 (S) CYP2C19 (S)	Anticholinerg! Agranulocytose! QTc!

Z-Substanzen (BRZA) - Zugelassen

Wirkstoff	Dosierung	HWZ	Indikation	Metabolismus	Besonderheiten
Zolpidem	5 - 10 mg	2-4 h	Kurzzeitbehandlung (4 Wo.) von Schlafstörungen	F. Einschlafstörungen geeignet ($t_{1/2}$) CYP3A4 (S) CYP1A2 (S) CYP2C9/19 (S)	FDA: ♀ 5 mg ♂ 10 mg Hyponatriämie Priscus!
Zopiclon	3,75 – 7,5 mg	5-6 h	Kurzzeitbehandlung (4 Wo.) von Schlafstörungen	Dosis ↓ bei Leberinsuffizienz (FI) CYP3A4 (S), CYP2C9 (S)	Priscus!
Eszopiclon	1, 2 , 3 mg > 65 J: max. 2 mg	6 h	Übl. Kurzzeitbehandlung (4 Wo) von Schlafstörungen; max. 6 Monate! In Einzelfällen	CYP3A4 (S)	Ger. Aktivität an α1

Alternativen – Sedierende Antidepressiva

Wirkstoff	Dosierung	HWZ	Indikation	Metabolismus	Besonderheiten
Doxepin (H1)	5-10 mg	8-24 h (M! 33-81h)	Einziges zugelassenes AM Unruhe, Angst oder Schlafstörungen im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen oder leichten Entzugssyndromen	CYP2C9/19 (S) CYP2D6 (S) CYP3A4 (S)	Priscus! QTc! Anticholinerg! Agranulocytose! Hyponatriämie!
Ohne Zulassung bei Insomnie aber weit verbreitete Anwendung					
Agomelatin (M1/M2)	25-50 mg	1 -2 h		CYP1A2 (S) CYP2C19 (S)	Leberfunktionstests! Transaminasen!
Amitriptylin (H1)	25-50 mg	10 – 28 h		CYP2D6 (S) CYP2C19 (S) CYP3A4 (S) CYP1A2 (S)	Priscus! Gewichtszunahme! QTc! Anticholinerg! Hyponatriämie

Alternativen – Sedierende Antidepressiva

Wirkstoff	Dosierung	HWZ	Metabolismus	Besonderheiten
Ohne Zulassung bei Insomnie aber weit verbreitete Anwendung				
Mirtazapin (H1) Priscus!	7,5-15 mg	32 h	CYP3A4 (S) CYP2D6 (S) CYP1A2 (S)	Anticholinerg! Gewichtszunahme! QTc! Dosisreduktion ab ClCr < 40 mL/min!
Trazodon (5HT2A) Priscus!	25-150 mg	4,9-8,2 h	CYP3A4 (S) CYP2D6 (S,H)	Anticholinerg! QTc!
Trimipramin (H1)	25-50 mg		CYP2D6 (S), CYP2C19 (S)	Priscus! Anticholinerg! QTc!

Alternativen – Sedierende Antipsychotika

Wirkstoff	Dosierung	HWZ	Indikation	Metabolismus	Besonderheiten
Melperon (5-HT _{2A}) Priscus!	25-100 mg	4-8 h	Schlafstörungen bei geriatr. Pt. bzw. psychot. Pt. Gering dopaminerg und anticholinerg	CYP2D6 (I)	Diff Blutbild vor Beginn! Elektrolyte! QTc! Thrombosegefahr bei Immob. Orthostase!
Pipamperon (5-HT _{2A}) Priscus!	20-80 mg	17-22 h	Schlafstörungen, insbesondere bei geriatrischen Patienten Gering dopaminerg und anticholinerg		QTc! Orthostase!
Promethazin (H ₁)	20-50 mg	12 h	Schlafstörungen bei Erwachsenen		Anticholinerg! QtC! Priscus!
Bei psychiatrischer Komorbidität ohne Zulassung bei Insomnie					
Quetiapin	25-75 mg	7-12 h		CYP3A4 (S)	QTc! TSH-Anstieg
Olanzapin	2,5 -10 mg	35 h		CYP1A2 (S)	QTc! Gewicht ↑, Diabetes ...