

Schlafstörungen bei Erwachsenen

Christiane Weseloh, Heidelberg

Zertifizierung

Landesärztekammer Hessen

Kategorie D

2 CME-Punkte

Mit freundlicher
Unterstützung von

Einleitung

Diese CME richtet sich vor allem an Internisten, Allgemeinmediziner, Psychiater, Neurologen und HNO-Ärzte sowie an weitere Facharztgruppen, die Patienten mit „Schlafstörungen“ betreuen. Millionen Menschen weltweit leiden unter behandlungsbedürftigen Schlafstörungen (Insomnien). Schwere chronische Schlafstörungen können mit einschneidenden Folgen für die Betroffenen sowie mit hohen direkten und indirekten Kosten im Gesundheitssystem einhergehen. Fehltage oder verminderte Leistung am Arbeitsplatz oder gar Frühberentung belasten die Kassen ebenso wie Kosten für Medikamente oder Psychotherapie.

Umso wichtiger erscheint es, effektive Behandlungsmöglichkeiten besonders auch in der Langzeittherapie zu haben. Neben nichtmedikamentösen Verfahren kommt der medikamentösen Therapie eine wichtige Rolle in der Behandlung von Schlafstörungen zu. Diese CME gibt einen Überblick zu Prävalenz, Inzidenz, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten von chronischen Schlafstörungen, mit Fokus auf Z-Substanzen (Zopiclon, Zolpidem, Eszopiclon) und Antidepressiva. Besonderes Augenmerk wird auf den Zusatznutzen von Eszopiclon gegenüber Zopiclon anhand des Chiralität-Prinzips gelegt.

Zahlen, Daten, Fakten

Insomnien sind mit einem nichterholbaren Schlaf und Beeinträchtigungen im Alltag verbunden.

Unter Insomnien sind nächtliche Ein- und / oder Durchschlafstörungen oder nichterholbarer Nachtschlaf zu verstehen, die mit Tagesmüdigkeit sowie sozialen und beruflichen Beeinträchtigungen einhergehen und über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen anhalten. Während Ein- und Durchschlafstörungen und frühmorgendliches Erwachen mit der Unfähigkeit, wieder einzuschlafen, bei einer milden Insomnie eher weniger häufig auftreten (< 3-mal / Woche) und noch gut durch Powernap oder Schlaf am Wochenende und im Urlaub auszugleichen sind, halten sie bei einer schweren Insomnie länger an (> 1 Monat), treten mindestens 3-mal pro Woche auf und sind auch nicht mehr individuell kompensierbar. Die Einschlafzeit beträgt mehr als 30 Minuten, die WASO (wake after sleep onset) liegt ebenfalls über 30 Minuten. Damit verbunden sind ein nichterholbarer Schlaf trotz Schlafhygiene (Tab. 1) und Beeinträchtigungen am Tage [1].

Regelmäßige Wachzeiten, unabhängig von Einschlafzeit
Einhaltung einer gleichmäßigen Bettzeit
Körperliche Betätigung, aber nicht zwei bis vier Stunden vor dem Schlafen
Relaxation vor dem Zubettgehen
Schlafumgebung sollte ruhig und gekühlt sein
Möglichst keinen Blick auf die Uhr während der Nacht
Koffein und Nikotin bis sechs Stunden vor dem Zubettgehen meiden
Alkohol nur in Maßen und möglichst nicht mehr bis zu vier Stunden vor dem Zubettgehen
Keine schweren Mahlzeiten vor dem Zubettgehen
Kein Mittagsschlaf oder Kurzschlaf am Tage

Tab. 1: Maßnahmen der Schlafhygiene

Klassifikation und Dauer von Schlafstörungen

Die Klassifizierung von Schlafstörungen unterscheidet sich im internationalen Vergleich.

Schlafstörungen werden international verschieden klassifiziert. In Deutschland ist nach aktuellem Stand für niedergelassene und im Krankenhaus tätige Ärzte und Psychotherapeuten die ICD-10 (ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision [2]) verbindlich gültig [3]. Seit 1. Januar 2022 ist die ICD-11 übergangsweise in Kraft getreten, dort werden die Schlaf-Wach-Störungen als ein eigenes Kapitel der Medizin ausgewiesen. Bis zu einer Einführung der ICD-11 im jeweiligen Anwendungsbereich bleibt die ICD-10 jedoch weiterhin die gültige amtliche Klassifikation für Deutschland [4].

Gemäß ICD-10 liegt eine krankheitswertige Insomnie dann vor, wenn die Beschwerden vier Wochen andauern, gemäß DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, American Psychiatric Association 2013 [5]) müssen drei Monate Krankheitsdauer bestehen, die Störung wird dann als chronische Insomnie bezeichnet [3], [Tab. 2]. Das ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders, 3rd Edition, American Academy of Sleep Medicine 2014 [6])-Kriterium für die Dauer einer chronischen Schlaflosigkeit beträgt ebenfalls drei Monate.

Diagnose

Bei einer nichtorganischen Insomnie nach ICD-10 treten Schlafstörungen wenigstens 3-mal pro Woche über einen Zeitraum von einem Monat auf.

Folgende Kriterien sind für die Diagnose der nichtorganischen Insomnie (F 51.0) nach ICD-10 relevant [3]:

- Es liegen Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen oder eine schlechte Schlafqualität vor.
- Die Schlafstörungen treten mindestens 3-mal pro Woche über einen Zeitraum von mindestens einem Monat auf.
- Die Betroffenen denken vor allem nachts viel an ihre Schlafstörung und machen sich während des Tages übertriebene Sorge über deren negative Konsequenzen.
- Die unbefriedigende Schlafdauer oder -qualität verursachen entweder einen deutlichen Leidensdruck oder wirken sich störend auf Alltagsaktivitäten aus.

Die Diagnose „nichtorganische Insomnie“ gemäß ICD-10 beruht ausschließlich auf der subjektiven Schilderung der Beschwerden [3].

Im Gegensatz dazu wird die insomnische Störung im DSM-5 [Tab. 2] deutlich detaillierter beschrieben als in der ICD-10.

Nach ICD-10 beruht die Diagnose „nichtorganische Insomnie“ ausschließlich auf der subjektiven Schilderung der Beschwerden.

A	Eine im Vordergrund stehende Beschwerde der Unzufriedenheit mit der Schlafqualität oder -quantität, verbunden mit einem (oder mehreren) der folgenden Symptome: 1. Schwierigkeiten einzuschlafen. 2. Schwierigkeiten durchzuschlafen, charakterisiert durch häufige Wachperioden oder Schwierigkeiten, nach nächtlichen Wachperioden wieder einzuschlafen. 3. Frühmorgendliches Erwachen mit der Unfähigkeit, wieder einzuschlafen.
B	Die Schlafstörung führt zu klinisch signifikantem Leiden oder Einschränkungen im sozialen, ausbildungs- und beruflichen Leben oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
C	Die Schlafstörung tritt mindestens drei Nächte pro Woche auf.
D	Die Schlafstörung hält mindestens drei Monate an.
E	Die Schlafstörung tritt trotz ausreichender Gelegenheit für Schlaf ein.
F	Die Insomnie wird nicht besser erklärt und tritt nicht ausschließlich im Rahmen einer anderen Schlaf-Wach-Rhythmusstörung auf.
G	Die Insomnie ist nicht zurückführbar auf die physiologischen Effekte einer Substanz (z. B. einer Droge oder einer Medikation).
H	Die koexistierenden psychischen und körperlichen Erkrankungen erklären nicht das Auftreten der Insomnie.
Spezifiziere: Mit einer nicht schlafstörungsbezogenen psychischen Komorbidität Mit einer anderen medizinischen Komorbidität Mit einer anderen Schlafstörung	

Tab. 2: Diagnostische Kriterien der insomnischen Störung („insomnia disorder“) nach DSM-5 [adaptiert nach 3]

Prävalenz

Jeder Vierte in Europa (24,8 %) leidet an einer Schlafstörung mit einer eingeschränkten Schlafqualität [7]. Mehr als 10 % der Erwachsenen weltweit haben eine vollausgeprägte, chronische, behandlungsbedürftige Insomnie [8].

Laut den Ergebnissen der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)“ [8] beträgt die Prävalenz eines Insomnie-Syndroms in der deutschen Erwachsenenbevölkerung knapp sechs Prozent. Ein Drittel der Studienteilnehmer gab klinisch relevante Ein- oder Durchschlafstörungen während der letzten vier Wochen an. Etwa ein Fünftel berichtete zusätzlich über eine schlechte Schlafqualität. Frauen sind den Ergebnissen zufolge doppelt so häufig von Insomnie betroffen wie Männer.

Weltweit leiden mehr als 10 % der Erwachsenen unter einer chronischen, behandlungsbedürftigen Insomnie.

Folgeerkrankungen und Komorbiditäten

Schlafstörungen und Schlafmangel können das Wohlbefinden der Betroffenen erheblich negativ beeinflussen und mit ernsthaften Folgeerkrankungen verbunden sein. So besteht ein Zusammenhang zwischen Schlafmangel und Übergewicht, Diabetes, Bluthochdruck, Herzerkrankungen, Schlaganfall, Depressionen, geschwächter Immunabwehr sowie erhöhter Sterblichkeit. Außerdem gehen auch viele psychische Störungen und kognitive Beeinträchtigungen mit Schlafproblemen einher [9].

Studienergebnisse deuten darauf hin, dass eine kurze Schlafdauer in der Lebensmitte mit einem erhöhten Demenzrisiko verbunden ist [10].

Die häufigsten Komorbiditäten im Zusammenhang mit Insomnien sind psychiatrische Störungen. Schätzungsweise 40 % aller Patienten mit Schlaflosigkeit leiden gleichzeitig an einer psychiatrischen Erkrankung. Depressionen kommen am häufigsten vor [11].

Etwa 40 % aller Patienten mit Schlaflosigkeit haben gleichzeitig eine psychiatrische Erkrankung, meist Depressionen.

Risikofaktoren

Alter und Geschlecht sind die am klarsten identifizierten demografischen Risikofaktoren für Schlafstörungen, wobei die Prävalenz bei Frauen und älteren Erwachsenen erhöht ist. Ursächlich für das erhöhte Risiko bei Älteren könnte die zum Teil nachlassende

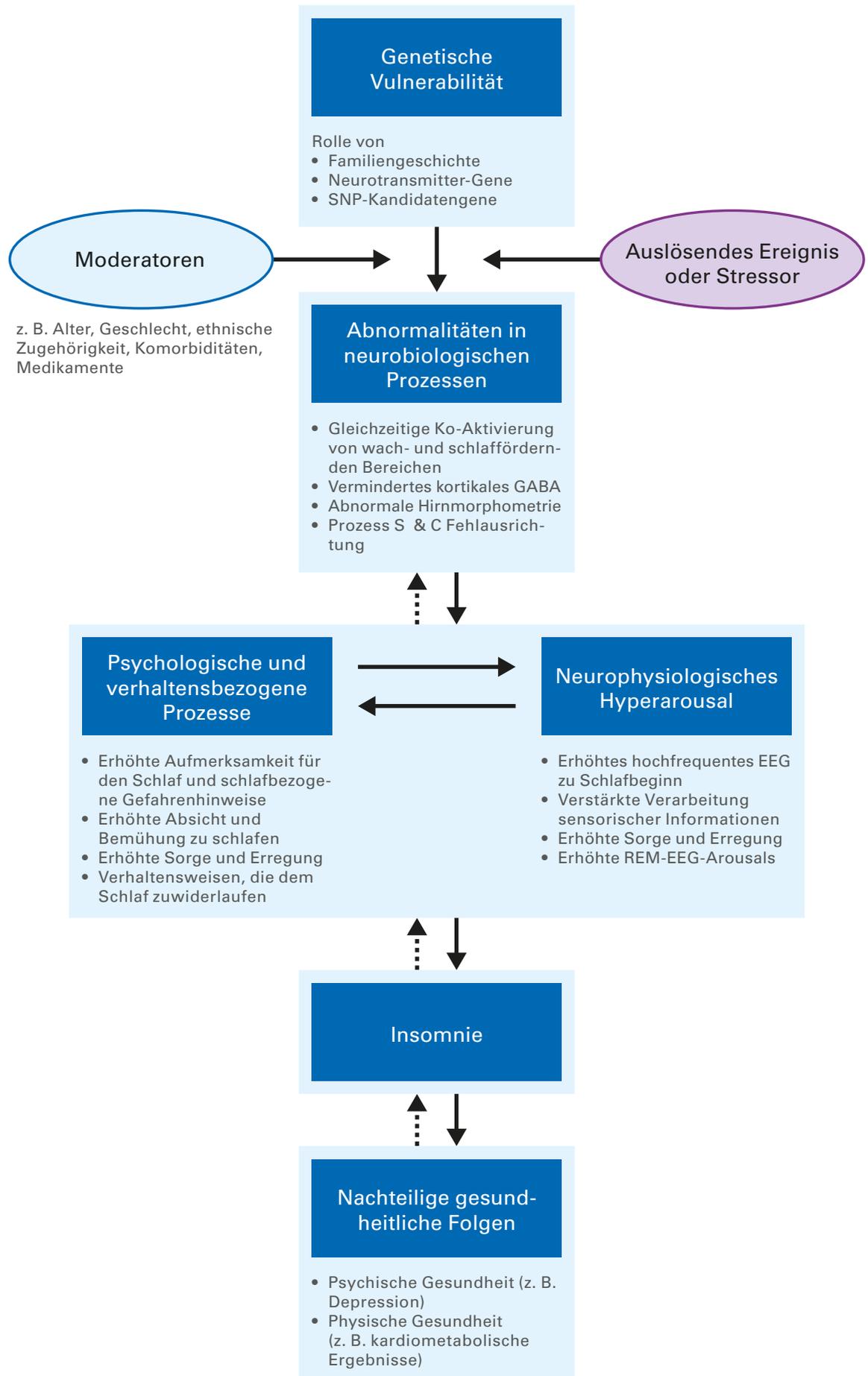


Abb. 1: Modell der Pathophysiologie der Insomnie. GABA = γ -aminobutyric acid; SNP = single-nucleotide polymorphism [adaptiert nach 15]

Funktionalität der Schlafkontrollsysteme sein, was bei älteren Menschen zur Schlaflosigkeit beitragen kann [11].

Der Anteil der Älteren mit einer behandlungsbedürftigen Insomnie nimmt weltweit zu. Die Gründe hierfür sind vielfältig: Auslöser wie z. B. Umweltfaktoren, der persönliche Lebensstil, Stress, aber auch ernste organische und psychische Erkrankungen spielen eine zunehmend wichtigere Rolle [1]. Gleichzeitig wird die Gesellschaft insgesamt älter: Waren es im Jahr 2015 noch ca. 205 Millionen Menschen im Alter von 60 Jahren oder älter, werden es in 2050 voraussichtlich bereits zwei Milliarden sein [12, 13]. Gemäß derzeitiger Studienlage leiden 32,8 % der Älteren an einer Insomnie, davon haben 57 % irgendwelche Schlafprobleme, 30-48 % Insomnie-Symptome sowie 12-20 % eine chronische Insomnie. 20 % geben keine Schlafprobleme an [12, 14].

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Insomnie ist weitgehend, aber nicht vollständig, bekannt [Abb. 1]. Es gibt eine genetische Vulnerabilität. Zudem spielen sehr komplexe und vielfältige äußere und innere Faktoren sowie Botenstoffsysteme eine Rolle. Die Wahrscheinlichkeit, an einer schweren Insomnie zu erkranken, ist bei familiärer Vorbelastung um 40 % erhöht. Verschiedene Faktoren wie Alter, Geschlecht und Trigger wie z. B. Stress, Schichtarbeit, Menopause, Stillzeit, Alkohol oder Drogen spielen bei der Entstehung der Insomnie ebenso eine Rolle [1].

Formen der Schlafstörungen

Schlafstörungen werden nach Art (Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen sowie vorzeitiges Erwachen) und Verlauf (akut, subakut, chronisch) beschrieben.

Nach dem ICD-10 werden Schlafstörungen je nach vermuteter Ursache in nichtorganische und organische Schlafstörungen klassifiziert. Zu den nichtorganischen Schlafstörungen zählen beispielsweise Schlafwandeln, Pavor nocturnus, Alpträume oder auch die primäre Insomnie. Deren Diagnose beruht allein auf der subjektiven Schilderung der Betroffenen. Bei den organischen Schlafstörungen liegen bestimmte Erkrankungen zugrunde, die die Schlafstörungen verursachen, wie z. B. periodische Beinbewegungen im Schlaf (Periodic Limb Movements in Sleep, PLMS), Syndrom der unruhigen Beine (Restless-Legs-Syndrom, RLS), krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis (idiopathische Hypersomnie), Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Schlafapnoe-Syndrom, Narkolepsie und Kataplexie sowie organisch bedingte Insomnien. Chronische Krankheiten stellen ein erhebliches Risiko für Schlaflosigkeit dar (Tab. 3) [3].

Chronische Nierenerkrankungen / Magen-Darm-Erkrankungen
Chronischer Schmerz z. B. bei rheumatischen Erkrankungen
Endokrinologische Erkrankungen
Epilepsien
Extrapyramidalmotorische Erkrankungen
Herz- und Lungenerkrankungen
Kopfschmerzen
Maligne Erkrankungen
Polyneuropathien
Schlaganfall
Multiple Sklerose
Starker Juckreiz bei Hauterkrankungen

Tab. 3: Organische Erkrankungen, die zu Schlafstörungen führen können [adaptiert nach 3].

Bestätigt die ausführliche Diagnostik mit medizinischer Anamnese und Diagnostik, psychiatrischer / psychologischer Anamnese, Schlafanamnese, Aktometrie, Polysomnographie [3] die Diagnose „Insomnie“, dann sollte ein individueller Therapieplan aufgesetzt und zeitnah mit der Behandlung begonnen werden. Dies erscheint umso wichtiger, da Daten belegen, dass die Mortalität bei unbehandelter chronischer Insomnie nach fünf Jahren zunimmt [16].

Die Pathophysiologie der Insomnie ist nicht vollständig bekannt.

Nach ICD-10 werden Schlafstörungen in nichtorganische und organische Schlafstörungen unterteilt.

Chronische Erkrankungen sind mit einem erheblichen Risiko für Schlaflosigkeit verbunden.

Wie werden Schlafstörungen behandelt?

Nichtmedikamentöse Therapie

Schlafstörungen können sowohl nichtmedikamentös als auch medikamentös behandelt werden. Als erste Therapieoption soll laut der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf / Schlafstörungen“ [3] bei Erwachsenen jeden Lebensalters die so genannte kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien (KVT-I) durchgeführt werden. Dabei kommen speziell entwickelte Methoden zur Entspannung sowie verschiedene kognitive Techniken zum Einsatz (Tab. 4).

Eine kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien gilt leitlinienübergreifend als erste Therapieoption.

Entspannung I	Körperliche Entspannung, Progressive Muskelrelaxation
Entspannung II	Gedankliche Entspannung, Ruhebild, Phantasiereise, Achtsamkeit
Regeln für einen gesunden Schlaf / Rhythmusstrukturierung	Informationen zu Schlaf und Schlafstörungen, Schlafhygiene, Schlaf-Wach-Rhythmus-Strukturierung, Stimuluskontrolle, Schlafrestriktion
Kognitive Techniken I	Erkennen kognitiver Teufelskreise und sich selbst erfüllender Prophezeiungen, Gedankenstuhl
Kognitive Techniken II	Kognitives Umstrukturieren dysfunktionaler Gedankenkreisläufe

Tab. 4: Störungsspezifische Psychotherapie der primären Insomnie: KVT-I [adaptiert nach 3]

Auch Telemedizin-basierte kognitive Verhaltenstherapien können bei Insomnien zur Anwendung kommen [17]. Darüber hinaus bieten digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) wie zum Beispiel Apps, Desktop- oder Browseranwendungen sowie Wearables Einsatzmöglichkeiten.

Akupunktur, Massage, Meditation oder Yoga können derzeit nicht zur Insomnie-Behandlung empfohlen werden.

Interventionen wie Achtsamkeit, Akupunktur, Aromatherapie, Bewegung, Homöopathie, Hypnotherapie, Lichttherapie, Massage, Meditation, Musiktherapie, Öl, Reflexzonenmassage und Yoga / Tai Chi / Chi Gong können aufgrund der schlechten Datenlage derzeit nicht zur Behandlung von Insomnien empfohlen werden [3].

Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Therapie ist indiziert, wenn die KVT-I nicht hinreichend effektiv war oder nicht durchführbar ist. Die Leitlinie [3] listet

- Benzodiazepine und Benzodiazepinrezeptoragonisten,
- sedierende Antidepressiva,
- Antipsychotika,
- Antihistaminika,
- Phytotherapeutika und
- Melatonin

zur Behandlung von Schlafstörungen auf.

Dabei werden angesichts der unzureichenden Datenlage und der Nebenwirkungen Antipsychotika in der Insomnie-Behandlung nicht empfohlen, mit einer Ausnahme: Gerontopsychiatrische Patienten können ggf. niedrigpotente Antipsychotika als Schlafmittel bekommen. Aufgrund geringer Wirksamkeit bei Insomnien gibt es für Melatonin keine generelle Behandlungsempfehlung in dieser Indikation. Aufgrund der schlechten Datenlage kann für den Einsatz von Baldrian und anderen Phytopharmaka keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Nach Absetzen von Hypnotika kann die Insomnie wiederkehren.

Darüber hinaus gilt, dass die bisher zugelassenen verschreibungspflichtigen Medikamente (Hypnotika) laut Leitlinie nur für einen kurzen Zeitraum eingenommen werden sollen, in der Regel nicht länger als vier Wochen. Klinisch relevanter ist jedoch eine Langzeitbehandlung, da nach Absetzen von Hypnotika die Insomnie wiederkehren kann. Langzeitstudien zeigen, dass die Wirksamkeit der Hypnotika gegenüber Placebo auch über längere Zeiträume hinweg erhalten bleibt. Die Effekte nehmen jedoch mit der Zeit ab und das Risiko der körperlichen Gewöhnung kann steigen. In Bezug auf Hypnotika sind eine Vielzahl unerwünschter Nebenwirkungen beschrieben, v. a. Hangover-Effekte,

nächtliche Verwirrtheit und Stürze, Toleranz, Rebound und Abhängigkeit [3].

Die Leitlinie [3] beschreibt die möglichen Nebenwirkungen der verschiedenen Substanzklassen. Unumstritten ist das Abhängigkeitspotenzial von Benzodiazepinen und Benzodiazepinrezeptoragonisten. Etwa eine Million Menschen in Deutschland sind abhängig von Benzodiazepinen. Dabei bewirken Substanzen mit kurzer Halbwertszeit eine schnellere Abhängigkeit. Sie lösen schneller Toleranz und Rebound-Effekte aus im Vergleich zu Substanzen mit längerer Halbwertszeit. Auch unter Zolpidem und Zopiclon wurden Abhängigkeiten festgestellt.

Etwa eine Million Menschen in Deutschland sind abhängig von Benzodiazepinen.

Abhängigkeitsgefahr bei Benzodiazepinen und Z-Substanzen

Benzodiazepine und Z-Substanzen wie Zolpidem und Zopiclon werden in der klinischen Praxis oft in höheren Dosen bzw. über einen längeren Zeitraum verschrieben, was mit Blick auf die Abhängigkeitsproblematik relevant ist. Das rechtzeitige Absetzen spätestens nach vier Wochen ist daher wichtig, denn bereits nach kurzer Zeit kann ein Gewöhnungseffekt eintreten.

Unter der Einnahme von Benzodiazepinen und Zopiclon ist mit einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit zu rechnen. Auch die Unfallhäufigkeit steigt bei Benzodiazepingebrauch. Der Konsum von Alkohol und die gleichzeitige Einnahme von Benzodiazepinen erhöht das Unfallrisiko deutlich. Gleiches gilt für trizyklische Antidepressiva und für Opioide, auch hier ist das Unfallrisiko erhöht. Im Gegensatz zu Zaleplon und Eszopiclon zeigten Zolpidem und Zopiclon negative kognitive Effekte am Tag nach der Einnahme [3].

Algorithmen für die Behandlung von Insomnien

Internationale Publikationen haben Algorithmen für die Behandlung von Insomnien veröffentlicht [18, 19]. Die American Academy of Sleep Medicine (AASM) empfiehlt hinsichtlich einer medikamentösen Therapie das gleiche Vorgehen wie die aktuell geltende AWMF-Leitlinie: Der Einsatz von Hypnotika als primäre Therapie bei chronischer Schlaflosigkeit bei Erwachsenen sollte vermieden werden; stattdessen sollten eine kognitive Verhaltenstherapie angeboten und medikamentöse Interventionen erst dann als Behandlung erwogen werden, wenn dies erforderlich ist [19]. Ebenso empfiehlt die Europäische Leitlinie [18] dieses Vorgehen und sieht die kognitive Verhaltenstherapie als erste Behandlungsoption bei Insomnien. In der Realität ist dies jedoch häufig nicht umsetzbar, da das Angebot für eine kognitive Verhaltenstherapie begrenzt ist.

Angebote für eine kognitive Verhaltenstherapie sind begrenzt.

Therapieoptionen

Ist eine medikamentöse Therapie unumgänglich, können neben Benzodiazepinen unter anderem (vgl. Abschnitt: Medikamentöse Therapie) Nicht-Benzodiazepin-Agonisten sowie Antidepressiva zur Behandlung von Schlafstörungen verschrieben werden.

Wirkmechanismen kurzgefasst

Sedierende Antidepressiva – Doxepin

Doxepin gehört zur Gruppe der trizyklischen Antidepressiva. Es wirkt durch eine H₁-Rezeptor-Blockade sedierend sowie stimmungsaufhellend und angstlösend.

Verantwortlich für die angstlösende und stimmungsaufhellende Wirkung ist vermutlich die Hemmung des aktiven Rücktransports von Serotonin und Noradrenalin in die präsynaptischen Speicher der Nervenzellen im zentralen Nervensystem. Dadurch wird die Konzentration dieser biogenen Amine am Rezeptor erhöht [20].

Nicht-Benzodiazepin-Agonisten

Zopiclon und Zolpidem

Zopiclon und Zolpidem interagieren mit der α - und γ -Untereinheit des GABA (gamma-Aminobutyric acid)_A-Rezeptors. Die Folge dieser Wechselwirkung mit dem GABA_A-Rezeptor ist die Verstärkung der Reaktionen auf GABA. Zopiclon und Zolpidem wirken sedierend, hypnotisch, anxiolytisch, muskelrelaxierend und antikonvulsiv. Zolpidem besitzt darüber hinaus eine gewisse Selektivität für die α 1-Untereinheit des GABA_A-Rezeptors [21].

Zopiclon und Zolpidem interagieren mit der α - und γ -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors.

Eszopiclon

Es wird angenommen, dass die hypnotische Wirkung von Eszopiclon von der Modulation des GABA_A-Rezeptor-Komplexes, der die Untereinheiten $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ und $\alpha 5$ enthält, herrührt. Man geht davon aus, dass es die durch GABA hervorgerufene Chloridleitfähigkeit erhöht, was zu einer neuronalen Hyperpolarisation führt und dadurch die neuronale Transmission hemmt und Schlaf herbeiführt [22].

Die Rolle der GABA_A-Rezeptoren für Nicht-Benzodiazepin-Agonisten

GABA_A-Rezeptoren für Nicht-Benzodiazepin-Agonisten, z. B. Eszopiclon, bestehen aus den Untereinheiten $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ und $\alpha 5$ sowie einer β - und $\gamma 2$ -Untereinheit. Die $\alpha 1$ -Untereinheit spielt eine Rolle bei Substanzverlangen [23, 24]. Eszopiclon hat hier seine geringste Bindungsaffinität (Abb. 2) [25].

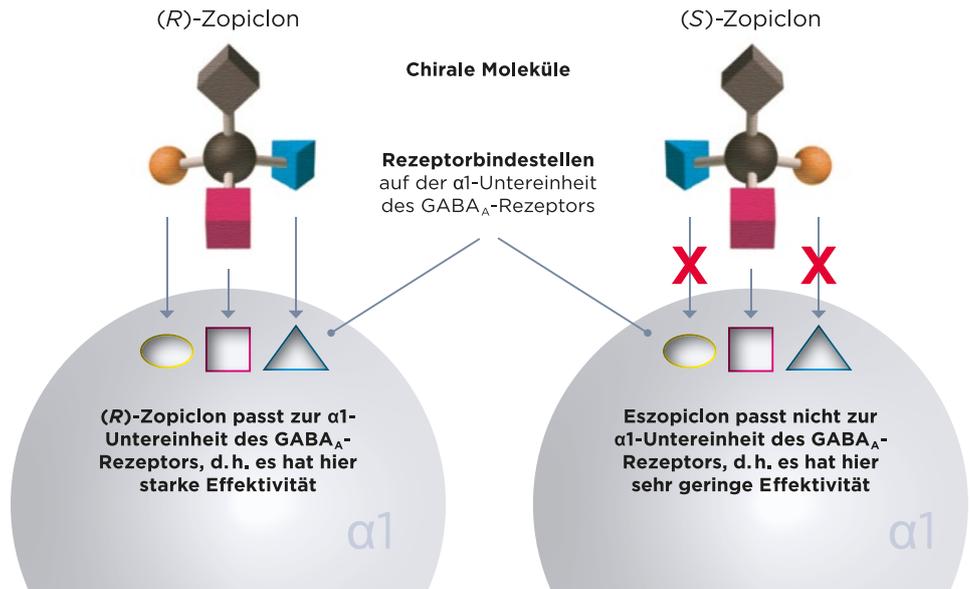


Abb. 2: Schematische Darstellung von (*R*)- und (*S*)-Zopiclon. Eszopiclon hat seine geringste Affinität zur $\alpha 1$ -Untereinheit.

Pharmakologische Grundlagen [1]

Chiralität

Die Chiralität ist eines der wichtigsten Grundprinzipien der Natur.

Die Chiralität (griech: „Χέρι“ für „Hand“, Übersetzung: Händigkeit) ist eines der wichtigsten Grundprinzipien der Natur. Sie bezeichnet die Tatsache, dass es Gegenstände gibt, die sich zueinander wie Bild und Spiegelbild verhalten, sich jedoch trotz ihrer Ähnlichkeit niemals zur Deckung bringen lassen. Bild und Spiegelbild werden als Enantiomere und Stereoisomere bezeichnet.

Chiralität gibt es nicht nur bei makroskopischen Gegenständen wie z. B. bei Händen oder Füßen, sondern auch bei Kristallen und Molekülen (Enzyme, Proteine, Rezeptoren, Nucleinsäuren und Lipide).

Enantiomere

Enantiomere können sich stark hinsichtlich ihrer pharmakologischen, biologischen (z. B. Rezeptorbindung) und physikalischen Eigenschaften unterscheiden. Enantiomere entstehen immer dann, wenn an einem 4-bindigen Kohlenstoffatom vier unterschiedliche Substituenten vorhanden sind (chirales Kohlenstoffatom). Üblicherweise haben reine Enantiomere die Tendenz zur so genannten Racemisierung. Viele Substanzen kommen deshalb als Gemisch der beiden Enantiomere im Verhältnis 50:50 vor.

Racemisierung

Die Racemisierung beschreibt die Umwandlung von nichtracemischen Enantiomeren gemischen oder reinen Enantiomeren chemischer Verbindungen in das Racemat, wobei

ein vorhandener Enantiomerenüberschuss vollständig abgebaut wird. Bei diesem Vorgang spielt die Reaktionsgeschwindigkeit (Umwandlungsgeschwindigkeit) eine entscheidende Rolle. Bei vollständiger Racemisierung entsteht das Racemat als 50:50-Gemisch beider Enantiomere.

Obwohl die unterschiedliche Wirkung von Enantiomeren große pharmakologische Bedeutung hat, sind viele Arzneimittel nach wie vor als Racemate im Handel. Da in vielen Fällen nur ein Enantiomer wirkt, das andere dagegen nicht, bedeutet dies, dass bei Gabe eines Racemats 50 % des applizierten Arzneistoffs als „unwirksame Verunreinigung“ oder als so genannter „isomerer Ballast“ anzusehen sind.

Enantioselektive Synthese – Isomerer Ballast

Isomerer Ballast ist leider dann nicht zu vermeiden, wenn *in vivo* eine rasche Racemisierung erfolgt, d. h., wenn aus einem reinen Enantiomer unvermeidbar und schnell das andere entsteht. Bei Racematen ist ein isomerer Ballast allenfalls dann akzeptabel, wenn das unwirksame Isomer keine unerwünschten beziehungsweise toxischen Wirkungen hervorruft.

Im Falle von Zopiclon ist das wirksame (*S*)-Enantiomer stabil, d. h., es wandelt sich nicht in das (*R*)-Enantiomer um (Abb. 3).

Viele Arzneimittel sind nach wie vor als Racemate im Handel.

Isomerer Ballast entsteht, wenn *in vivo* eine schnelle Racemisierung erfolgt.

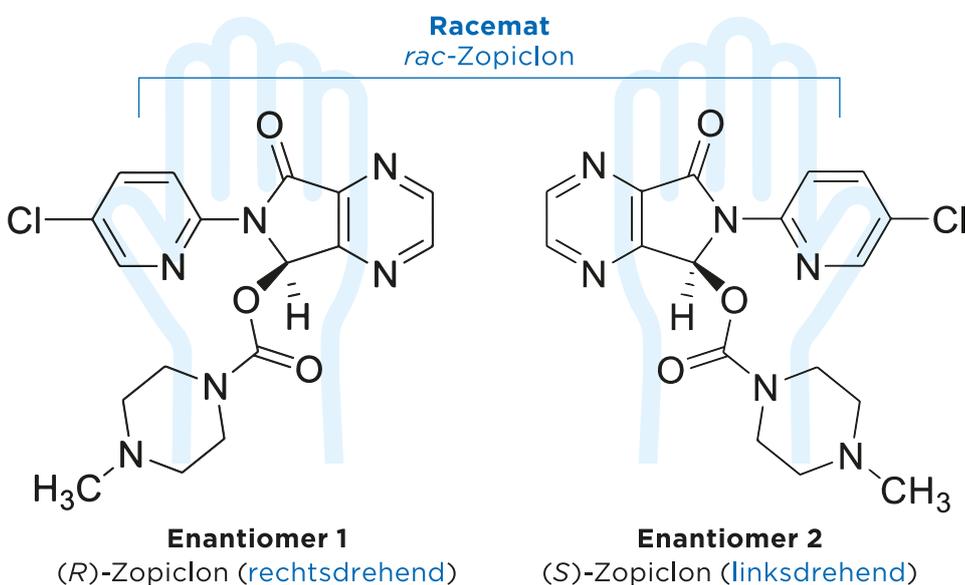


Abb. 3: Eszopiclon entspricht dem Enantiomer (*S*)-Zopiclon.

Eszopiclon und Zopiclon

Racemische Gemische von Arzneistoffen, wie beispielsweise Zopiclon, stellen quasi „Kombinationspräparate“ dar, nämlich eine Kombination aus zwei spiegelbildlichen Enantiomeren im Verhältnis 50:50.

Während ältere Arzneimittel häufig aus racemischen Gemischen bestehen, wurden in den letzten Jahren vermehrt reine Enantiomere isoliert / synthetisiert und auf den Markt gebracht (im Verhältnis 1:1-Mischung aus Eutomer und Distomer). Eutomer bezeichnet das hinsichtlich einer gewünschten pharmakologischen Wirkung aktivere Enantiomer eines chiralen Wirkstoffes. Demgegenüber wird das bezüglich der gewünschten pharmakologischen Wirkung weniger aktive Enantiomer Distomer genannt. Dies verbessert die Verträglichkeit und Effektivität der Therapie.

Bei Zopiclon werden die erwünschten pharmakologischen Effekte hauptsächlich durch das *S*-Enantiomer ausgelöst. Daher kann die Applikation des reinen Eutomers Eszopiclon den Organismus vor dem nicht wirksamen Distomer (*R*)-Zopiclon als „chiralem Ballast“ bewahren.

Zopiclon ist derzeit in Deutschland nur als Racemat mit einer Wirkstärke von 3,75 mg und 7,5 mg pro Tablette im Handel.

Bei Zopiclon werden die erwünschten pharmakologischen Effekte vor allem durch das *S*-Enantiomer ausgelöst.

Die Fakten zusammengefasst

Racemat

Bei einem Racemat handelt es sich um ein Substanzgemisch aus zwei verschiedenen chemischen Stoffen, deren Moleküle wie Bild und Spiegelbild aufgebaut sind und in äquimolarer Mischung, d. h. im Verhältnis 1:1, vorliegen. Racemate haben mindestens ein chirales Atom, d. h. ein Atom mit vier weiteren gebundenen Atomen oder Atomgruppen.

- Die vier gebundenen Atome bzw. Atomgruppen können zwei verschiedene Anordnungen um das chirale Atom einnehmen.
- Je nach Anordnung der gebundenen Atome bzw. Atomgruppen wird eine *R*-Form (rechtsdrehend im Uhrzeigersinn) und eine *S*-Form (linksdrehend gegen den Uhrzeigersinn) unterschieden (Abb. 3).

Enantiomere

Enantiomere sind zueinander spiegelbildlich aufgebaute Moleküle eines Racemats in (*R*)- und (*S*)-Konfiguration.

- Enantiomere sind zueinander spiegelbildlich aufgebaute Moleküle eines Racemats in (*R*)- und (*S*)-Konfiguration.
- Nur eines der beiden Enantiomere ist pharmakologisch aktiv.
- Der Wirkstoff Eszopiclon entspricht dem pharmakologisch aktiven Enantiomer (*S*)-Zopiclon [22] (Abb. 3).
- Das (*S*)-Enantiomer von Zopiclon (Eszopiclon) ist ein stabiles Enantiomer, das keiner Racemisierung (Umwandlung in das *R*-Enantiomer) unterliegt [25].

Eszopiclon versus Zopiclon

Zopiclon und Eszopiclon wirken beide am GABA_A-Rezeptor, allerdings unterscheiden sie sich in ihrer Bindungsaffinität.

- Das Hypnotikum Zopiclon liegt als Gemisch von zwei Enantiomeren vor: einer *R*-Form und einer *S*-Form. Bei der *S*-Form handelt es sich um das Eszopiclon. Nur diese Form ist pharmakologisch aktiv.
- Zopiclon und Eszopiclon wirken aktivierend (agonistisch) auf die so genannten GABA_A-Rezeptoren ein. Der GABA_A-Rezeptor gilt als der wichtigste dämpfende Rezeptor im Nervensystem. Eszopiclon und Zopiclon erhöhen die durch GABA hervorgerufene Chlorid-Leitfähigkeit, woraus sich ihre schlafanstoßende Wirkung ergibt.
- Zopiclon und Eszopiclon wirken zwar beide am GABA_A-Rezeptor, allerdings unterscheiden sie sich in ihrer jeweiligen Bindungsaffinität. Der GABA_A-Rezeptor ist aus verschiedenen Untereinheiten aufgebaut, wobei vor allem die α -Untereinheiten für die Wirksamkeit wichtig sind. Die Bindung an diese α -Untereinheiten vermittelt dabei unterschiedliche Wirkungen. In vitro wurde bereits 1993 gefunden, dass das (*S*)-Enantiomer (Eszopiclon) als Eutomer eine etwa 50fach höhere Affinität zur Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABA_A-Rezeptors besitzt als das Distomer (*R*)-Zopiclon [1, 26]. So besitzt Eszopiclon die größte Effektivität an den α 2- und α 3-Untereinheiten. Darüber werden anxiolytische, muskelrelaxierende und analgetische Effekte ausgelöst. Zopiclon hingegen zeigt die größte Bindungsaffinität an den α 1- und α 5-Rezeptoruntereinheiten. Die Bindung an die α 1-Untereinheit vermittelt sedierende Effekte und kann Substanzverlangen sowie Absetzsymptome verursachen. Eszopiclon hat dagegen nur eine geringe Affinität zur α 1-Untereinheit. Daraus erklärt sich, dass Eszopiclon zwar eine schlaffördernde Wirkung aufweist, aber gleichzeitig das Risiko für ein mögliches Substanzverlangen erniedrigt wird, zum Beispiel bei Patienten mit anamnestic bekanntem Alkohol- und Drogenabusus.

Zulassung aktueller Benzodiazepine, Nicht-Benzodiazepin-Agonisten und Antidepressiva

Benzodiazepine, Nicht-Benzodiazepin-Agonisten

Die Benzodiazepine Flunitrazepam, Flurazepam, Lormetazepam, Nitrazepam, Temazepam und Triazolam sind für die Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen zugelassen, ebenso die Nicht-Benzodiazepin-Agonisten Zolpidem und Zopiclon (Z-Substanzen) [3]. Die Z-Substanz Eszopiclon kann bei einer Einschlafstörung („Sleep-onset insomnia“)

oder bei Schlaflosigkeit („Sleep-maintenance insomnia“) als zweite bzw. erste Präferenz verschrieben werden [19]. In den USA wird Eszopiclon bereits seit 2005 als Therapeutikum bei Schlafstörungen eingesetzt.

Seit dem 1. April 2021 ist Eszopiclon als medikamentöse Behandlungsoption für Schlafstörungen bei Erwachsenen auch auf dem deutschen Markt in drei Wirkstärken (1 mg, 2 mg, 3 mg) verfügbar. Der Wirkstoff ist zugelassen zur Behandlung von chronischen Schlafstörungen bei Erwachsenen für bis zu sechs Monate.

Sedierende Antidepressiva

Doxepin ist das einzige Antidepressivum, das in Deutschland bei einer isolierten Schlafstörung zugelassen ist. Die empfohlene Dosierung für die Indikation „Insomnie“ liegt bei 3-100 mg. Weitere Anwendungsgebiete von Doxepin sind depressive Erkrankungen, Angstsyndrome, leichte Entzugssyndrome, bei Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit sowie Unruhe, Angst und funktionelle Organbeschwerden [3].

Doxepin ist das einzige Antidepressivum, das in Deutschland zur Behandlung einer isolierten Schlafstörung zugelassen ist.

Sedierende Antidepressiva im Off-Label-Use

Tab. 5 zeigt sedierende Antidepressiva mit verbreiteter Anwendung bei Schlafstörungen. In der klinischen Praxis werden diese Substanzen bekanntermaßen auch in großem Umfang für Insomnien ohne komorbide Depression eingesetzt. Die Dosierungen sind hierbei wesentlich niedriger als in der Depressionsbehandlung [3].

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung mg ^a	HWZ in h	Anwendungsgebiete	Hinweise zur Verwendung
Agomelatin	25-50	1-2	Behandlung von Episoden einer depressiven Erkrankung	Melatonerge und somit möglicherweise rhythmisierende Wirkkomponente, bei insg. guter Verträglichkeit Vorgaben zu Leberfunktionstests beachten
Amitriptylin	25-100	10-28	Depressive Erkrankungen; langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes	Substanzen sind hilfreich bei Schlafstörungen im Rahmen einer depressiven Episode, verbreitet in der Off-Label-Anwendung bei isolierten Schlafstörungen
Trazodon	25-100	4,9-8,2	Depressive Erkrankungen	
Trimipramin	05-100	15-40	Depressive Erkrankungen mit den Leitsymptomen Schlafstörungen, Angst, innere Unruhe	
Mirtazapin	3,75-7,5	20-40	Depressive Erkrankungen	

^a Dosierungen für die Indikation „Insomnie“

Tab. 5: Antidepressiva mit verbreiteter Anwendung bei Schlafstörungen [adaptiert nach 3]

Gemäß AWMF-Leitlinie ist die Kurzzeitbehandlung von Insomnien mit sedierenden Antidepressiva wirksam, wobei Kontraindikationen sowohl zu Beginn als auch im Verlauf beobachtet werden sollen. Zur Langzeitbehandlung von Insomnien mit sedierenden Antidepressiva kann aufgrund der Datenlage und möglicher Nebenwirkungen / Risiken derzeit keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen werden [3].

Studien

Zopiclon und Zolpidem

Zu Zopiclon und Zolpidem wurde bereits viel publiziert. Einen guten zusammenfassenden Überblick bietet eine großangelegte Studie aus dem Jahr 2022, die die Wirksamkeit verschiedener pharmakologischer Behandlungen für die Akut- und Langzeittherapie von Erwachsenen mit Schlafstörungen verglichen hat [27].

Zu den Z-Substanzen liegen zahlreiche Studien zur Wirksamkeit in der Akut- und Langzeittherapie von Erwachsenen mit Schlafstörungen vor.

Wirksamkeit und Sicherheit von Zopiclon zur Behandlung von Schlafstörungen bei älteren Erwachsenen

Eine systematische Übersichtsarbeit [28] untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Zopiclon zur Behandlung von Schlafstörungen bei älteren Erwachsenen im

Vergleich zu anderen Sedativa-Hypnotika, zu Placebo oder zu nichtpharmakologischen Interventionen.

Die Ergebnisse der Untersuchung deuten darauf hin, dass Zopiclon bei der Behandlung von Schlaflosigkeit wirksam ist, indem es die Schlaflatenz, das nächtliche Erwachen und die Aufwachzeit nach dem Einschlafen verkürzt und gleichzeitig die Gesamtschlafzeit verlängert, wobei es wahrscheinlich auch Auswirkungen auf die Schlafarchitektur hat. Zopiclon erwies sich als gut verträglich, verursachte eine geringe Rate unerwünschter Ereignisse mit nicht schwerwiegenden Auswirkungen auf die psychomotorische oder kognitive Leistungsfähigkeit und führte zu keinen größeren Beeinträchtigungen des allgemeinen Wohlbefindens.

Die Qualität der meisten geprüften Studien wurde jedoch von den Autoren als gering oder unklar eingestuft. Weitere qualitativ hochwertige Studien über Langzeitwirkungen sowie Verträglichkeit und Sicherheit bei der Behandlung älterer Erwachsener sind daher nötig.

Eszopiclon

Eszopiclon wurde in zahlreichen multizentrischen randomisierten Doppelblindstudien untersucht.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eszopiclon wurde in zahlreichen multizentrischen randomisierten Doppelblindstudien nachgewiesen, sowohl bei verschiedenen Patientengruppen als auch im Vergleich zu Zopiclon [29-32].

Eszopiclon versus Zopiclon in der Behandlung der Insomnie

Der therapeutische Effekt von Eszopiclon 3 mg vs. Zopiclon 7,5 mg wurde im Rahmen einer Phase-III-Studie über vier Wochen untersucht [30]. Die Patienten erhielten nach dem Zufallsprinzip entweder Zopiclon 7,5 mg oder Eszopiclon 3 mg, beide oral, vier Wochen lang. Insgesamt wurden 199 Patienten bei zwei Besuchen untersucht und anschließend mindestens sechs Wochen lang beobachtet. Der primäre Endpunkt war der Insomnia Severity Index nach vierwöchiger Behandlung. Sekundäre Endpunkte wurden anhand von Polysomnographiedaten ermittelt, darunter die Gesamtschlafzeit, die Schlaflatenz und die Effizienz. Auch die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse wurde analysiert.

Nach vier Wochen Behandlung zeigte Eszopiclon gegenüber Zopiclon eine vergleichbare Wirksamkeit bei der Behandlung von Schlaflosigkeit sowie eine statistisch signifikante Erhöhung der Gesamtschlafzeit sowie der Schlafqualität (gemäß Polysomnographie, sekundärer Endpunkt). Beide Studienmedikationen waren ähnlich gut verträglich.

Anhaltende Wirksamkeit über eine 6-monatige Behandlung

Im Rahmen einer Studie [31] erhielten Patienten mit chronischer Insomnie den Wirkstoff Eszopiclon über eine Gesamtstudiendauer von sechs Monaten. In die Studie [31] wurden Patienten im Alter von 21 bis 69 Jahren eingeschlossen, die die DSM-IV-Kriterien für primäre Schlaflosigkeit erfüllten und über weniger als 6,5 Stunden Schlaf pro Nacht und / oder eine Schlaflatenz von mehr als 30 Minuten pro Nacht für mindestens einen Monat vor der Untersuchung berichteten. 593 Patienten erhielten nächtlich für sechs Monate Eszopiclon 3 mg, 195 Patienten das Placebo.

Zu den Endpunkten der doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie gehörten die Schlaflatenz, Gesamtschlafdauer, Anzahl der Wachphasen, Aufwachzeit nach Einsetzen des Schlafs, Schlafqualität sowie Bewertungen der Funktionsfähigkeit und des körperlichen Wohlbefindens am nächsten Tag. In der ersten Woche und jeden Monat während der Studiendauer führte Eszopiclon im Vergleich zu Placebo zu signifikanten und anhaltenden Verbesserungen bei der Schlaflatenz, der Aufwachzeit nach dem Einschlafen (Abb. 4), der Anzahl der Aufwachvorgänge pro Woche, der Gesamtschlafdauer (Abb. 5) sowie der Schlafqualität. Monatliche Bewertungen der Funktions- und Leistungsfähigkeit am nächsten Tag, Wachsamkeit und körperliches Wohlbefinden waren ebenfalls signifikant besser unter Eszopiclon als unter Placebo.

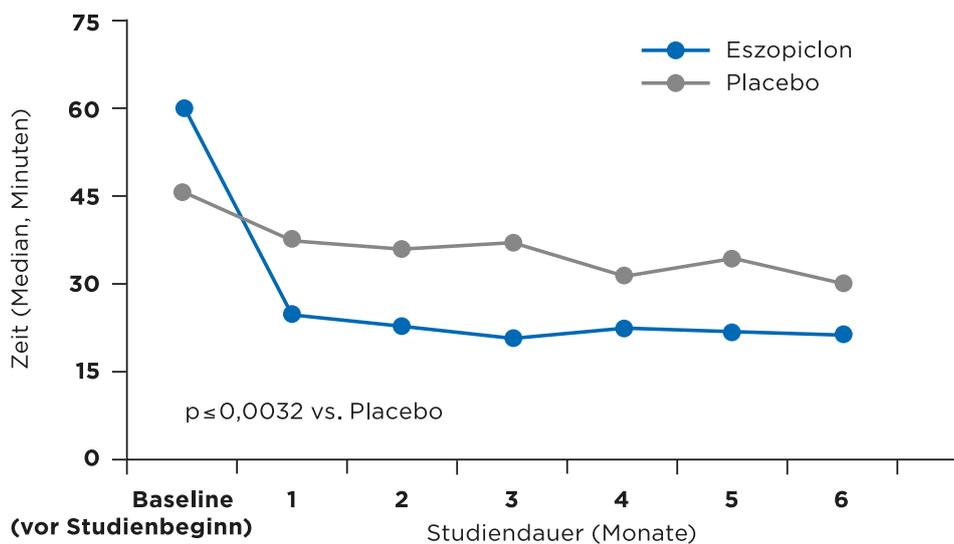


Abb. 4: Wachzeit nach Schlafbeginn, Eszopiclon vs. Placebo (Schlafunterbrechungen), Median [adaptiert nach 31]

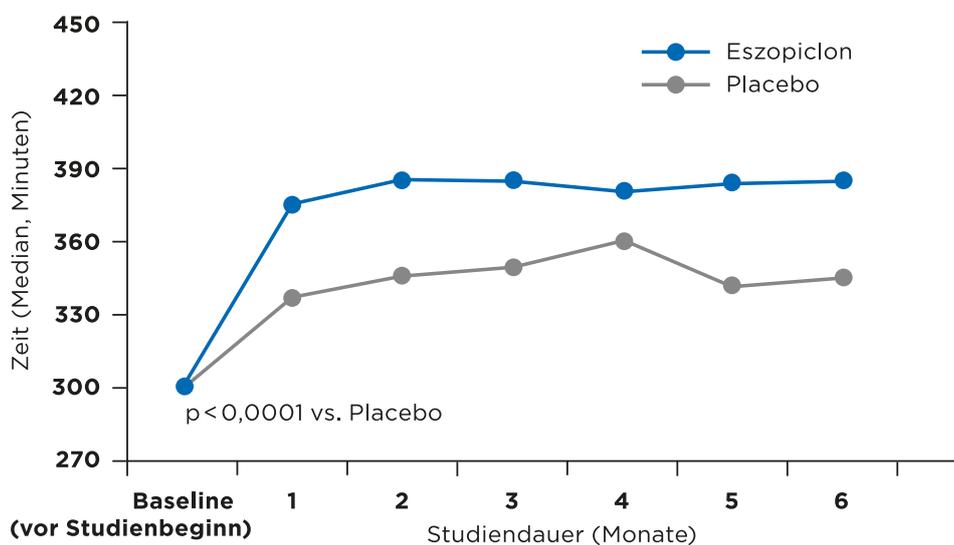


Abb. 5: Gesamtschlafzeit, Eszopiclon vs. Placebo, Median [adaptiert nach 31]

Sedierende Antidepressiva

Zur Wirksamkeit sedierender Antidepressiva bei Schlafstörungen gibt es nur wenige Studien. Meta-Analysen kommen zu dem Schluss, dass die Effekte von sedierenden Antidepressiva schwächer als die Effekte von Benzodiazepinen und Benzodiazepinrezeptoragonisten sind. Niedrig dosiertes Doxepin zeigte signifikante Effekte auf subjektive und polysomnographische Parameter in der Kurzzeittherapie [3].

Die Langzeitwirkungen von Doxepin bei Schlafstörungen sind bislang nicht untersucht. Ebenso ist wenig über die Nebenwirkungen von niedrig dosiertem Doxepin bekannt. Die kurzfristige Einnahme von niedrig dosiertem Doxepin und Trazodon kann im Vergleich zu Placebo zu einer geringen Verbesserung der Schlafqualität führen [33]. Im Rahmen eines systematischen Reviews [33] konnten Daten von drei Studien zu Trazodon mit insgesamt 370 Teilnehmenden erhoben werden. Diese zeigten eine mäßige Verbesserung der subjektiven Schlafqualität gegenüber Placebo (SMD -0,34, 95 % CI -0,66 bis -0,02).

Langzeitwirkungen von Doxepin bei Schlafstörungen sind bislang nicht untersucht.

Pharmakotherapie der Insomnien: Pro und Contra

Eine ärztliche Begleitung ist bei jeder Pharmakotherapie essenziell. Vor- und Nachteile der Behandlung mit schlaffördernden Substanzen müssen individuell mit den Betroffenen erörtert werden. Für eine solche Therapie sprechen die sofortige Beschwerdelinderung, ein sicherer Wirkungseintritt, gute Wirksamkeit bei Versagen nichtpharmakologischer Therapieformen, die Reduktion sekundärer schlafstörungsverstärkender Faktoren (Angst, Depression etc.) sowie die Förderung der Patientencompliance für andere Therapieverfahren. Nachteilig wirken sich die Nebenwirkungsproblematik, die Gefahr des Missbrauchs und der Abhängigkeitsentwicklung durch einige Präparate, eine Verschleierung der Symptomatik, Vernachlässigung der kausalen Therapie sowie die passiv-rezeptive Haltung des Schlafgestörten aus [34].

Pro und Contra einer Schlafmittelverschreibung sollten vom individuellen Fall ausgehend überlegt werden. Eine Checkliste zur Effekt- und Risikoabschätzung (Tab. 6) kann für den behandelnden Arzt bei der Entscheidungsfindung hilfreich sein.

Pro und Contra einer Schlafmittelverschreibung sollten vom individuellen Fall aus bedacht werden.

Pro Schlafmitteltherapie (Behandlungsnotwendigkeit hoch, Benefit wahrscheinlich, Risiko gering)	Contra Schlafmitteltherapie (Behandlungsnotwendigkeit niedrig, Benefit unwahrscheinlich, Risiko hoch)
Schwere Ein- oder Durchschlafstörung	Leichte, gelegentlich auftretende Schlafbeschwerde
Häufig wiederholt auftretende Schlafstörungen	Einmalige, kurz dauernde Erstmanifestation gestörten Schlafes
Tagesmüdigkeit	Verdacht auf oder gesicherte organische bedingte Schlafstörung
Beeinträchtigte Leistungsfähigkeit	Intakte Tagesvigilanz
Unfälle durch Vigilanzminderung in der Vorgeschichte	Gute Tagesleistungsfähigkeit
Positive Therapieeffekte durch Schlafmittel in der Vorgeschichte	Bekannte Unverträglichkeit für Schlafmittel
Unzureichende Therapieeffekte oder Ablehnung psychologischer Therapien wie einer Verhaltenstherapie	Vorgeschichte eines Substanzmissbrauchs oder einer -abhängigkeit
Gute Arzt-Patienten-Beziehung	Erfolgreiche psychologische Therapie in der Vorgeschichte
Zu erwartende positive Effekte auf komorbide, psychische Störungen wie Angst oder Depression	Erstvorstellung eines Patienten Frühere medikamentöse Non-Compliance

Tab. 6: Checkliste zur Effekt- und Risikoabschätzung einer Verschreibung schlaffördernder Substanzen zur Behandlung einer Insomnie [adaptiert nach 34]

Mit Blick auf Eszopiclon ist bei chronischen Schlafstörungen eine Therapiedauer von sechs Monaten möglich. Ein morgendlicher Überhang ist bei Zolpidem und Eszopiclon nicht gegeben, muss aber generell im Rahmen einer medikamentösen Therapie beachtet werden. Insomnie-Patienten sollten keinen Alkohol trinken und regelmäßige Schlaf-Wach-Zeiten einhalten; Schichtarbeit gilt es nach Möglichkeit zu vermeiden. Zusätzlich ist eine kognitive Verhaltenstherapie zu empfehlen. Patienten sollten zudem auch über einen möglichen Wirkungsverlust aufgeklärt werden (Melatonin: 30-40 %; Psychopharmaka: 30-40 %; Zaleplon, Zolpidem, Zopiclon: 15 %) [1].

Künftiges Forschungsfeld: Heterogenität der Schlaflosigkeit

Die Heterogenität von Schlaflosigkeit ist groß.

Die Heterogenität von Schlaflosigkeit ist groß und bislang nicht hinreichend erforscht. Vor diesem Hintergrund ist die Charakterisierung der verschiedenen Phänotypen wichtig, um klinisch relevante Subtypen der Schlaflosigkeit zu bestimmen. Dies kann helfen, die Heterogenität der Schlaflosigkeit zu verringern und damit die Identifizierung der Ursachen sowie personalisierte Behandlungen zu erleichtern. Bislang fehlen allerdings ausreichend standardisierte Instrumente zur Diagnose von Schlaflosigkeit, die eine Phänotypisierung ermöglichen.

Die Ergebnisse einer jüngeren Kohortenstudie unterstreichen die Heterogenität der Schlaflosigkeit und die Notwendigkeit der Phänotypisierung [35]. Im Rahmen der Studie konnten klinisch relevante Subtypen von Schlaflosigkeit identifiziert werden. Dabei wurden neue phänotypische relevante Parameter durch die Beschreibung einer spezifischen Insomnie-Kohorte ermittelt.

Im Rahmen einer Studie konnten klinisch relevante Subtypen von Schlaflosigkeit identifiziert werden.

In die Kohorte wurden 456 Patienten mit Schlafstörungen eingeschlossen, davon 56 % Frauen im Durchschnittsalter von 52 ± 16 Jahren. Sie litten seit etwa 12 ± 11 Jahren unter Schlafstörungen, bevor sie einen Schlafspezialisten aufsuchten. Für die meisten Patienten war der Schlafspezialist / die Klinik nicht die erste Kontaktstelle. Daher ist diese Patientenkohorte nicht vergleichbar mit einer allgemeinärztlichen oder bevölkerungsbezogenen Kohorte.

Ziel der Studie war es, die spezifischen Merkmale von Schlaflosigkeit mit einem 14 Punkte umfassenden Fragebogen zu beschreiben, der Fragen beinhaltet, die bisher in diesem Zusammenhang noch nie gestellt wurden und von bisher unbekannter klinischer Relevanz waren, wie z. B. Fragen zur Vorgeschichte als Leichtschläfer, zu Tagesschlaf, Auswirkungen von alternativen Behandlungen, Alkohol oder zur zeitlichen Stabilität / Veränderung der Schlaflosigkeitssymptome.

Etwa 40-50 % der Patienten gaben einen Auslöser für ihre Schlafprobleme an (zumeist psychologische Auslöser), waren von Anfang an keine guten Schläfer (Leichtschläfer), hatten eine familiäre Vorgeschichte mit Schlafproblemen sowie einen progressiven Verlauf der Insomnie. Mehr als ein Drittel war nicht in der Lage, tagsüber einzuschlafen. Durchschlafstörungen kamen am häufigsten vor. Die Prävalenz der Symptome von frühmorgentlichem Erwachen stieg im Laufe der Zeit signifikant von 40 auf 45 % an. Alternative nichtmedizinische Behandlungen waren in weniger als 10 % der Fälle wirksam. Mehr als zwei Drittel der Patienten (69 %) hatte Schlafmedikamente ausprobiert.

Die Autoren schlagen vor, die im Zusammenhang der Studie ausgewerteten Fragen künftig mit in die Anamnese aufzunehmen, um den Schweregrad der Schlaflosigkeit genauer zu differenzieren und weitere Forschung anzustoßen, was letztlich zu einem besseren Verständnis des Schweregrads der Schlaflosigkeit sowie einer individualisierten Therapie führen kann.

Fazit

Eine anerkannte Langzeittherapie bei Patienten mit schwerer, chronischer Insomnie wäre wünschenswert, dies auch vor dem Hintergrund der wachsenden Zahl älterer Menschen mit Insomnien sowie der bislang fehlenden Behandlungsalternativen.

Wenn nichtmedikamentöse Interventionen in der Behandlung von Schlafstörungen ohne Effekt sind, gilt die medikamentöse Therapie mit Hypnotika derzeit als nächste Behandlungsoption. Insbesondere die Entwicklung von Toleranz und Abhängigkeit sind allerdings gravierende Nebenwirkungen einer Hypnotikabehandlung, die einer effektiven Langzeittherapie im Wege stehen. Moderne medikamentöse Therapiemöglichkeiten erlauben seit Kurzem ein effektives Langzeitmanagement von Schlafstörungen ohne Toleranzentwicklung. Perspektivisch könnten in Deutschland auch duale Orexin-Typ-1- und -Typ-2-Rezeptor-Antagonisten wie Daridorexant eine Rolle in der Behandlung von Schlafstörungen spielen.

Letztlich sollten Risikogruppen über entsprechende Präventivmaßnahmen [36] informiert werden, um Schlafstörungen gar nicht erst entstehen zu lassen.

Hinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform beinhaltet keine Wertung.

Risikogruppen sollten über Präventionsangebote informiert werden.

Literatur

1. Symposium „Schlaftherapie im Wandel“, 29. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), 28.-30. Oktober 2021, digital / <https://youtu.be/kyWVQImErZE> / Vorträge: Wolfgang Baumann, Flörsheim: „Es“ macht den Unterschied / Ingo Fietze, Berlin: Eine neue Perspektive für Insomnie-Patienten
2. WHO (1992) Kapitel V–F 51.0 Insomnien. In: ICD-10 (international statistical classification of diseases and related health problems). WHO, Genf
3. Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T et al. (2018) S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/063-003.html>
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-11, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 11. Revision. https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/_node.html
5. American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Section II: Diagnostic Criteria and Codes: Sleep-Wake Disorders. 5th ed. Arlington VA: American Psychiatric Association
6. American Academy of Sleep Medicine (2014) International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien IL: American Academy of Sleep Medicine
7. Baglioni C, Altena E, Bjorvatn B, Blom K et al (2020) The European Academy for Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia: An initiative of the European Insomnia Network to promote implementation and dissemination of treatment. *J Sleep Res* 2020; 29(2): e12967. doi: 10.1111/jsr.12967
8. Schlack R, Hapke U, Maske U, Busch M et al (2013) Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1), Bundesgesundheitsbl 56: 740-748. doi: 10.1007/s00103-013-16892
9. Kneifel G (2016) Schlafstörungen: Häufig – und deutlich unterschätzt. *Dtsch Arztebl*; 113(6): 124-126. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/175291/Schlafstoerungen-Haeufig-und-deutlich-unterschaetzt>
10. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J et al (2021) Association of sleep duration in middle and old age with incidence of dementia. *Nat Commun* 12(1):2289. doi: 10.1038/s41467-021-22354-2
11. Roth T (2007) Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *J Clin Sleep Med* 3(5 Suppl): S7–S10. PMID: PMC1978319
12. Patel D, Steinberg J, Patel P (2018) Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin Sleep Med* 2018; 14(6): 1017-1024. doi: 10.5664/jcsm.7172
13. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). World Population Ageing 2015 (ST/ESA/SER.A/390). https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf, Aufgerufen am 11. Februar 2022
14. van Someren EJW (2021) Brain mechanisms of insomnia: new perspectives on causes and consequences. *Physiol Rev* 101: 995-046. doi: 10.1152/physrev.00046.2019
15. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ (2015) The pathophysiology of insomnia. *Chest* 147(4): 1179-1192. doi: 10.1378/chest.14-1617
16. Parthasarathy S, Vasquez MM, Halonen M, Bootzin R et al (2015) Persist Insomnia is associated with mortality risk. *Am J Med* 128(3): 268–275.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.10.015
17. McCurry SM, Zhu W, von Korff M, Wellman R et al (2021) Effect of Telephone Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Older Adults With Osteoarthritis Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 181(4):530-538. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.9049
18. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B et al (2017) European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 26(6):675-700. doi: 10.1111/jsr.12594
19. Matheson E, Hainer BL (2017) Insomnia: Pharmacologic Therapy. *Am Fam Physician* 96(1):29-35. PMID: 28671376
20. Gelbe Liste Pharmaindex. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Doxepin_1278 (Zugriff: 28.09.2022)
21. Gelbe Liste Pharmaindex. <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/z-drugs> (Zugriff: 28.09.2022)
22. Fachinformation Eszopiclon (2021)
23. Licata SC und Rowlett JK (2008) Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABA(A) receptor modulation and beyond *Pharmacol Biochem Behav* 90(1): 74-89. doi: 10.1016/j.pbb.2008.01.001
24. Mutschler E, Geisslinger G, Menzel S, Ruth P et al (2016) Pharmakologie kompakt. Allgemeine und Klinische Pharmakologie, Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
25. Davies M. University of Alberta (2002) „Cell Culture and Expression of Receptors, Radioligand Binding, Photoaffinity Labeling, and Electrophysiological Functional Assays“. Bestandteil der Zulassungsdokumentation, Zulassungsdossier V1.0, Modul 2.5, in-vitro-Untersuchung.
26. Blaschke G, Hempel G, Müller WE (1993) Preparative and Analytical Separation of the Zopiclone Enantiomers and Determination of Their Affinity to the Benzodiazepine Receptor Binding Site. *Chirality* 5: 419-421. doi: 10.1002/chir.530050605
27. De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, Ciabattini M et al (2022) Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 400: 170-84. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00878-9
28. Louzada LL, Machado FV, Nóbrega OT, Camargos EF (2021) Zopiclone to treat insomnia in older adults: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 50:75-92. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.04.013
29. Zammit GK, McNabb LJ, Caron J, Amato DA et al (2004) Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. *Curr Med Res Opin* 20(12):1979-1991. doi: 10.1185/174234304x15174
30. Pinto LR, Azeredo Bittencourt LR, Treptow EC, Braga LR et al (2016) Eszopiclone versus zopiclone in the treatment of insomnia. *Clinics* 71(1): 5-9. doi: 10.6061/clinics/2016(01)02
31. Krystal AD, Walsh JK, Laska E, Caron J et al (2003) Sustained Efficacy of Eszopiclone Over 6 Months of Nightly Treatment: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Adults with Chronic Insomnia. *SLEEP* 26(7): 793-799. doi: 10.1093/sleep/26.7.793
32. Ancoli-Israel S, Krystal AD, Vaughn McCall W, Schaefer K et al (2010) A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia. *SLEEP* 33(2): 225-234. doi: 10.1093/sleep/33.2.225
33. Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G et al (2018) Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 5(5): CD010753
34. Hajak G. (2011) Für und Wider. Pharmakotherapie der Insomnien, in: *MedReport* 37(35): 8. DGPPN Kongress, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Berlin, 23.-26.11.2011
35. Fietze I, Laharnar N, Koellner V, Penzel T (2021) The Different Faces of Insomnia. *Front Psychiatry* 12: 683943. doi: 10.3389/fpsy.2021.683943

36. GKV Spitzenverband (Hrsg) Leitfaden Prävention – Handlungsfelder und Kriterien nach § 20 Abs. 2 SGB V / Leitfaden Prävention in stationären Pflegeeinrichtungen nach § 5 SGB XI, Ausgabe 2021

Bildquellen

Titel: © Tatyana Gladskih – stock.adobe.com

Impressum

Schlafstörungen bei Erwachsenen

Autorin

Christiane Weseloh
Wissenschaftsredakteurin
Am Büchsenackerhang 2/1
69118 Heidelberg

Review

Prof. Dr. med. Jens Kuhn, Oberhausen
Dr. med. Axel Cicha, Brunnthal bei München

Zertifiziert durch

Landesärztekammer Hessen

Ärztliche Leitung

Dr. med. Alexander Voigt
Spartaweg 7
97084 Würzburg

Redaktion

health&media GmbH
Dolivostraße 9
64293 Darmstadt
redaktion@arztcme.de
www.arztcme.de

Veranstalter und Technik

health&media GmbH
Dolivostraße 9
64293 Darmstadt
redaktion@arztcme.de
www.arztcme.de

ISSN 2512-9333

Transparenzinformation arztCME

Die Inhalte dieser Veranstaltung werden produkt- und dienstleistungsneutral gestaltet. Wir bestätigen, dass die wissenschaftliche Leitung und die Referenten potenzielle Interessenkonflikte gegenüber den Teilnehmern offenlegen. Christiane Weseloh erklärt: Bei der Erstellung des oben genannten Beitrages für eine durch die Hessische Landesärztekammer anzuerkennende Fortbildung bestanden keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org).

Diese Fortbildung wird für den aktuellen Zertifizierungszeitraum von 12 Monaten mit 1.950,- EUR durch Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG unterstützt. Die Gesamtaufwendungen der Fortbildung in diesem Zeitraum belaufen sich auf 1.950,- EUR. Die Produktneutralität dieser Fortbildung wurde durch ein Review von zwei Gutachtern geprüft.

Diese Fortbildung ist auf www.arztCME.de online verfügbar. Die Transparenzinformationen sind für den Arzt dort einsehbar.

Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welches Kriterium ist für die Diagnose der nichtorganischen Insomnie nach ICD-10 **NICHT** relevant?

- a. Es liegen Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen oder eine schlechte Schlafqualität vor.
 - b. Die Schlafstörungen treten wenigstens 3-mal pro Woche über einen Zeitraum von einem Monat auf.
 - c. Die Betroffenen denken vor allem nachts viel an ihre Schlafstörung und machen sich während des Tages übertriebene Sorge über deren negative Konsequenzen.
 - d. Die Schlafstörungen treten wenigstens 3-mal pro Woche über einen Zeitraum von drei Monaten auf.
 - e. Die unbefriedigende Schlafdauer oder -qualität verursachen entweder einen deutlichen Leidensdruck oder wirken sich störend auf Alltagsaktivitäten aus.
-

2. Nach ICD-10 werden Schlafstörungen je nach vermuteter Ursache klassifiziert in

- a. nichtorganische und organische Schlafstörungen.
 - b. nichtorganische und organische Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus.
 - c. nichtorganische und unorganische Insomnie.
 - d. nichtorganische und organische Hypersomnie.
 - e. Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus und sonstige Schlafstörungen.
-

3. Schätzungsweise 40 % aller Patienten mit Schlaflosigkeit leiden gleichzeitig an einer psychiatrischen Erkrankung. Am häufigsten sind

- a. Suchtstörungen.
 - b. Essstörungen.
 - c. Angststörungen.
 - d. Depressionen.
 - e. Bipolare Störungen.
-

4. Als erste Therapieoption soll gemäß aktuell geltender AWMF-Leitlinie bei Erwachsenen mit Insomnien jeden Lebensalters eine

- a. komplementäre und alternative Behandlungsform für Insomnien erwogen werden.
 - b. individuelle, professionell begleitete Ernährungsschulung erfolgen.
 - c. individuelle medikamentöse Therapie eingeleitet werden.
 - d. individuelle Sport- und Bewegungstherapie begonnen werden.
 - e. kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien durchgeführt werden.
-

5. Die bisher zugelassenen verschreibungspflichtigen Medikamente (Hypnotika) sollen gemäß aktueller AWMF-Leitlinie in der Regel nicht länger als vier Wochen eingenommen werden. Klinisch relevant ist jedoch eine Langzeitbehandlung. Welche der folgenden Aussagen trifft zu:

- a. Nach Absetzen von Hypnotika steigt das Risiko für körperliche Gewöhnung nicht.
 - b. Nach Absetzen von Hypnotika kehrt die Insomnie nicht wieder.
 - c. Nach Absetzen von Hypnotika kann die Insomnie wiederkehren.
 - d. Nach Absetzen von Hypnotika nehmen die Effekte mit der Zeit nicht ab.
 - e. Die Wirksamkeit von Hypnotika gegenüber Placebo bleibt auch über längere Zeiträume nicht erhalten.
-

6. Die Chiralität ist eines der wichtigsten Grundprinzipien der Natur. Welche der folgenden Aussagen zur Chiralität trifft zu:

- a. Chiralität gibt es nur bei makroskopischen Gegenständen, wie z. B. bei Händen oder Füßen.
- b. Die Natur ist ausschließlich chiral.
- c. Chiralität hat keine entscheidende Bedeutung für das Funktionieren biologischer Systeme.
- d. Chiralität bezeichnet die Tatsache, dass es Gegenstände gibt, die sich zueinander wie Bild und Spiegelbild verhalten, sich jedoch trotz ihrer Ähnlichkeit niemals zur Deckung bringen lassen.
- e. Um einen therapeutischen Effekt auszulösen, müssen Arzneistoffe mit bestimmten chiralen Makromolekülen des Organismus nicht interagieren.

7. Bei einem Racemat handelt es sich um ein Substanzgemisch aus zwei verschiedenen chemischen Stoffen, deren Moleküle wie Bild und Spiegelbild aufgebaut sind und im Verhältnis 1:1 vorliegen. Welche der folgenden Aussagen ist **FALSCH**:

- a. Die Racemisierung beschreibt die Umwandlung von nichtracemischen Enantiomergemischen oder reinen Enantiomeren chemischer Verbindungen in das Racemat, wobei ein vorhandener Enantiomerenüberschuss vollständig abgebaut wird.
- b. Bei vollständiger Racemisierung entsteht das Racemat als 50:50-Gemisch beider Enantiomere.
- c. Racemate haben mindestens ein chirales Atom, d. h. ein Atom mit vier weiteren gebundenen Atomen oder Atomgruppen.
- d. Racemate haben mindestens ein chirales Atom, d. h. ein Atom mit fünf weiteren gebundenen Atomen oder Atomgruppen.
- e. Viele Arzneimittel sind nach wie vor als Racemate im Handel.

8. Welche der folgenden Aussagen zu Enantiomeren ist **FALSCH**?

- a. Enantiomere sind zueinander spiegelbildlich aufgebaute Moleküle eines Racemats in (*R*)- und (*S*)-Konfiguration.
- b. Nur eines der beiden Enantiomere ist pharmakologisch aktiv.
- c. Beide Enantiomere sind pharmakologisch aktiv.
- d. Der Wirkstoff Eszopiclon entspricht dem pharmakologisch aktiven Enantiomer (*S*)-Zopiclon.
- e. Das (*S*)-Enantiomer von Zopiclon (Eszopiclon) ist ein stabiles Enantiomer, das keiner Racemisierung (Umwandlung in das *R*-Enantiomer) unterliegt.

9. Welche Aussage ist richtig? Pro und Contra einer Schlafmittelverschreibung sollten ...

- a. vom individuellen Fall ausgehend überlegt werden.
- b. vorrangig auf allgemeinen ärztlichen Erfahrungswerten basieren.
- c. nicht erwogen werden.
- d. nur im Einzelfall bedacht werden.
- e. nur bei über 60-Jährigen bedacht werden.

10. Welche Aussage zur Heterogenität von Schlaflosigkeit ist richtig?

- a. Die Heterogenität von Schlaflosigkeit ist groß und hinreichend erforscht.
- b. Die Heterogenität von Schlaflosigkeit ist klein und hinreichend erforscht.
- c. Die Heterogenität von Schlaflosigkeit ist groß und bislang nicht hinreichend erforscht.
- d. Es gibt keine Heterogenität von Schlaflosigkeit.
- e. Die Heterogenität von Schlaflosigkeit ist klein und unzureichend erforscht.

Schlafstörungen bei Erwachsenen (22041HA)

Bitte füllen Sie diesen Antwortbogen **vollständig** aus und senden ihn an die Faxnummer:
+49 (0) 180-3001783 (9 Ct./Min)

Das Online-Lernmodul, die zertifizierende Ärztekammer / Bearbeitungszeitraum finden Sie unter:
www.arztcme.de/schlafstoerung-erw

Weitere CME-Module finden Sie unter www.arztCME.de



Antwort auf Frage	a	b	c	d	e	Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja sehr, 6 = gar nicht, Angaben freiwillig)					
						1	2	3	4	5	6
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											

A	Meine Erwartungen hinsichtlich der Ziele und Themen der Fortbildung haben sich erfüllt.										
B	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.										
C	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.										
D	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.										
E	Gemessen am zeitlichen u. organisatorischen Aufwand hat sich die Bearbeitung gelohnt.										
F	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.										
G	Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten.										

Angaben zur Person (bitte leserlich ausfüllen)

Ich bin tätig als: niedergelassener Arzt Chefarzt
 angestellter Arzt Oberarzt
 Sonstiges Assistenzarzt

 Name, Vorname, Titel

 Fachgebiet

 Straße, Hausnummer

 Name der Klinik / Inhaber der Praxis

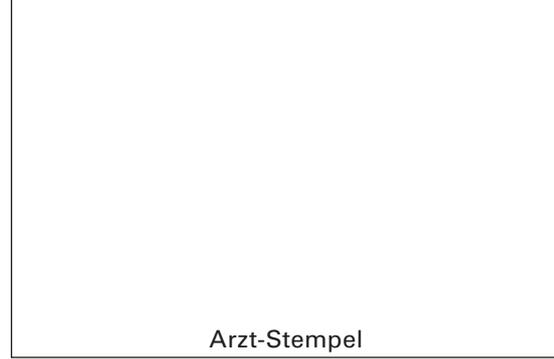
 PLZ, Ort



 E-Mail (freiwillig)

Ja, senden Sie mir bitte regelmäßig den kostenlosen arztCME-Newsletter über aktuelle Fortbildungsangebote zu, den ich jederzeit wieder abbestellen kann.

Erklärung: Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe.



 Ort / Datum / Unterschrift

Datenschutzhinweis: Die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung der personenbezogenen Daten erfolgt DSGVO-konform. Sie erfolgt für die Bearbeitung und Auswertung der Lernerfolgskontrolle, die Zusendung der Teilnahmebescheinigung sowie zur Meldung Ihrer Fortbildungspunkte mittels EFN über den „Elektronischen Informationsverteiler“ (EIV) an die Ärztekammer. Weitere Informationen zum Datenschutz finden Sie auch in unseren Datenschutzbestimmungen unter: www.arztCME.de/datenschutzerklaerung/

arzt  CME

Zertifizierte Fortbildung