

# SchlafCollege - Teil 2: Grübelst Du noch oder schläfst Du schon? Daten und Fakten zu Therapieoptionen

Kursleitung: PD Prof. Dr. med. Yaroslav Winter

# Hinweis

- Diese CME ist Teil einer Reihe mit insgesamt 6 Kursen
- Jeder Kurs kann einzeln absolviert werden
- Es wird empfohlen, alle 6 CME zu durchlaufen, ist jedoch nicht verpflichtend
- Insgesamt können bis zu 12 CME-Punkte erworben werden

Mehr Infos zur **CME-Reihe: hier klicken**

Mehr Infos zum gesamten **Angebot von Campus: hier klicken**

# Vorstellung

## **PD Prof. Dr. med. Yaroslav Winter**

Facharzt für Neurologie mit Zusatzbezeichnungen  
Neurologische Intensivmedizin, Notfallmedizin und Geriatrie

Leitung:

- Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin Mainz
- Neurologische Notfall-, Schlaganfall- und Intensivmedizin am Uniklinikum Mainz
- Neurologische Leitung der Neurochirurgischen Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Neurologie Mainz



# Interessenkonflikte

Die Kursleitung hat in den letzten 12 Monaten Zuwendungen (z. B. Vortragshonorare, Forschungsgelder oder Einkünfte aus Beratertätigkeiten) von folgenden Unternehmen erhalten:

- Angelini Pharma
- Arvelle Therapeutics
- Bayer AG
- BIAL
- Eisai
- Bioprojet
- Jazz Pharmaceuticals
- Idorsia
- LivaNova
- Novartis
- UCB Pharma

# Agenda

- Klinische Definition der chronischen Insomnie
- Europäische Insomnie-Leitlinie 2023
- Therapie der chronischen Insomnie
  - Kognitive Verhaltenstherapie (KVT-I)
  - Pharmakologische Behandlungsoptionen
  - Nicht-pharmakologische Behandlungsoptionen
  - Nächste Generation: Orexin-System
- Zusammenfassung



# Klinische Definition der chronischen Insomnie

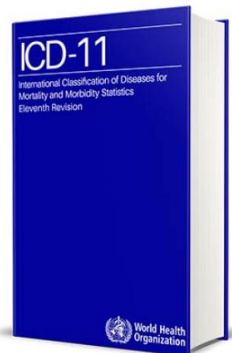
# Chronische Insomnie

## DSM-5: Chronische Insomnie

Chronische Schlafstörung die mindestens **drei Monate** besteht, mindestens **drei Tage pro Woche** auftritt. Zusätzlich **Beeinträchtigungen der Tagesaktivität** und **verminderte Lebensqualität**

## ICD-11: Chronische Insomnie

Wird als eigenständige Erkrankung mit dem Code 7A00 kodiert





**LeitMed**  
Campus

# Europäische Insomnie- Leitlinie 2023



# Europäische Insomnie-Leitlinie: Update 2023

*J Sleep Res.* 2023;32:e14035

DOI: 10.1111/jsr.14035



## REVIEW ARTICLE

### The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023

Dieter Riemann<sup>1,2</sup> | Colin A. Espie<sup>3</sup> | Ellemarije Altena<sup>4</sup> |  
 Erna Sif Arnardottir<sup>5,6</sup> | Chiara Baglioni<sup>7</sup> | Claudio L. A. Bassetti<sup>8</sup> |  
 Celyne Bastien<sup>9</sup> | Natalija Berzina<sup>10</sup> | Bjørn Bjorvatn<sup>11</sup> | Dimitris Dikeos<sup>12</sup> |  
 Leja Dolenc Groselj<sup>13</sup> | Jason G. Ellis<sup>14</sup> | Diego Garcia-Borreguero<sup>15</sup> |  
 Pierre A. Geoffroy<sup>16</sup> | Michaela Gjerstad<sup>17</sup> | Marta Gonçalves<sup>18</sup> |  
 Elisabeth Hertenstein<sup>19</sup> | Kerstin Hoedlmoser<sup>20</sup> | Tuulikki Hion<sup>21</sup> |  
 Brigitte Holzinger<sup>22</sup> | Karolina Janku<sup>23</sup> | Markus Jansson-Fröjmark<sup>24,25</sup> |  
 Heli Järnefelt<sup>26</sup> | Susanna Jernelöv<sup>24,25</sup> | Poul Jørgen Jennum<sup>27</sup> |  
 Samson Khachatryan<sup>28</sup> | Lukas Krone<sup>3,8,19</sup> | Simon D. Kyle<sup>3</sup> |  
 Jaap Lancee<sup>29</sup> | Damien Leger<sup>30</sup> | Adrian Lupusor<sup>31</sup> |  
 Daniel Ruivo Marques<sup>32,33</sup> | Christoph Nissen<sup>34</sup> | Laura Palagini<sup>35</sup> |  
 Tiina Paunio<sup>36</sup> | Lampros Perogamvros<sup>34</sup> | Dirk Pevernagie<sup>37</sup> |  
 Manuel Schabus<sup>20</sup> | Tamar Shochat<sup>38</sup> | Andras Szentkiralyi<sup>39</sup> |  
 Eus Van Someren<sup>40,41</sup> | Annemieke van Straten<sup>42</sup> | Adam Wichniak<sup>43</sup> |  
 Johan Verbraecken<sup>44</sup> | Kai Spiegelhalter<sup>1</sup>

# Europäische Insomnie-Leitlinie: Update 2023

## Die wichtigsten Arzneimittelklassen zur Behandlung von Insomnie in Europa

Benzodiazepine (BZ)	Diazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Lormetazepam, Nitrazepam, Oxazepam, Temazepam, Triazolam
Benzodiazepine Rezeptor Agonist (BZRA)	Daleplon, Zolpidem, Zopiclon, Eszopiclon
Sedierende Antidepressiva	Agomelatin, Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trazodon, Trimipramin
Antipsychotika	Chlorprothixen, Levomepromazin, Melperon, Olanzapin, Pipamperon, Prothipendyl, Quetiapin
Antihistaminika	Diphenhydramin, Doxylamin, Hydroxyzin, Promethazin
Phytotherapeutika	Hopfen, Kava-Kava <sup>a</sup> , Melisse, Passionsblume, Baldrian, Lavendel
Melatonin Rezeptor Agonist	schnell freisetzendes Melatonin, Ramelteon, Melatonin mit verlängerter Freisetzung (PR)
Orexin Rezeptor Antagonist	Daridorexant

Adaptierte Darstellung der Leitlinie

a = Rauchpfeffer

# Europäische Insomnie-Leitlinie 2023: Empfehlungen

## Vorgehen zur Behandlung der Insomnie nach Empfehlungsgrad

Empfehlungen zur Behandlung	Evidenzgrad
Schlaflosigkeit sollte aktiv behandelt werden, wann immer sie auftritt	<b>A</b>
Bei Vorliegen von Komorbiditäten sollte nach klinischem Ermessen entscheiden werden, ob die Schlaflosigkeit oder die Komorbidität zuerst behandelt wird oder ob beide gleichzeitig behandelt werden	<b>A</b>
KVT-I sollte als Erstlinienbehandlung für Insomnie-Erkrankungen bei Erwachsenen jeden Alters unabhängig von Komorbiditäten angeboten werden	<b>A</b>
KVT-I kann entweder persönlich oder digital durchgeführt werden	<b>A</b>
Schlafrestriktion und Reizkontrolle sind die aktivsten Bestandteile von KVT-I	<b>B</b>
Eine pharmakologische Intervention kann vorgeschlagen werden, wenn KVT-I nicht wirksam ist	<b>A</b>

Evidenzgrad	Bedeutung
A	sehr starke Berücksichtigung
B	Starke Berücksichtigung
C	Schwache Berücksichtigung
D	sehr schwache Berücksichtigung

Adaptierte Darstellung der Leitlinie

KVT-I = Kognitive Verhaltenstherapie Insomnie

# Europäische Insomnie-Leitlinie 2023: Empfehlungen

## Pharmakologischer Behandlungsansatz der Insomnie nach Empfehlungsgrad

Pharmakologische Interventionen	Empfehlungsgrad
BZ und BZRA können in der Kurzzeitbehandlung von Schlaflosigkeit eingesetzt werden ( $\leq 4$ Wochen)	<b>A</b>
In einigen Fällen kann eine längerfristige Behandlung (Off-Label-Use) mit BZ oder BZRAs, entweder täglich oder vorzugsweise intermittierend, eingeleitet werden, wobei die Vor- und Nachteile individuell diskutiert werden müssen	<b>B</b>
Niedrige Dosen von sedierenden Antidepressiva können bei der kurzfristigen Behandlung von Schlaflosigkeit in Betracht gezogen werden (Off-Label-Use); Kontraindikationen müssen sorgfältig abgewogen werden	<b>B</b>
In einigen Fällen kann eine längerfristige Behandlung der Schlafstörung (ohne Komorbiditäten; Off-Label-Use) mit niedrig dosierten sedierenden Antidepressiva eingeleitet werden, wobei die Vor- und Nachteile individuell besprochen werden müssen	<b>B</b>
Aufgrund unzureichender Evidenz und möglicher Risiken werden Antihistaminika nicht zur Behandlung von Schlaflosigkeit empfohlen	<b>A</b>
Aufgrund unzureichender Evidenz und angesichts ihrer Nebenwirkungen werden Antipsychotika nicht zur Behandlung von Schlaflosigkeit empfohlen	<b>A</b>
Melatonin (schnelle Freisetzung, OTC oder als verschreibungspflichtiges Medikament) ist im Allgemeinen nicht wirksam bei der Behandlung von Schlaflosigkeit, wenn keine zirkadianen Faktoren beteiligt sind	<b>A</b>
Eine längerfristige Behandlung der Schlaflosigkeit mit verzögerter Freisetzung von Melatonin (bei Patienten $> 55$ Jahren) bis zu 3 Monaten kann in einigen Fällen wirksam sein	<b>B</b>
Pflanzliche Heilmittel/Phytotherapeutika werden aufgrund unzureichender Evidenz nicht zur Behandlung von Schlaflosigkeit empfohlen	<b>A</b>
Lichttherapie und Bewegungsprogramme können als ergänzende Therapien zur KVT-I nützlich sein	<b>B</b>

Adaptierte Darstellung der Leitlinie

BZ = Benzodiazepine; BZRA = Benzodiazepine-Rezeptor Agonist; KVT-I = Kognitive Verhaltenstherapie Insomnie

Riemann et al. J Sleep Res. 2023

# Europäische Insomnie-Leitlinie 2023: Empfehlungen

Die **Einführung von DORAs** ist ein **bedeutendste jüngste Entwicklung** in der pharmakologischen Behandlung von Schlaflosigkeit.

**Daridorexant** ist der einzige Vertreter dieser Substanzgruppe, das bisher von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen wurde (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quviviq>).

Pharmakologische Intervention	Empfehlungsgrad
Orexin-Rezeptor-Antagonisten können für einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten bei der Behandlung von Schlaflosigkeit eingesetzt werden.	A
In einigen Fällen kann eine längerfristige Behandlung der Schlafstörung mit Orexinrezeptor-Antagonisten eingeleitet werden, wobei die Vor- und Nachteile individuell besprochen werden müssen.	A

Adaptierte Darstellung der Leitlinie

DORAs = Duale Orexin rezeptor-Antagonisten



**LeitMed**  
Campus

# Therapie der chronischen Insomnie



# Kognitive Verhaltenstherapie (KVT-I)

# Therapie der chronischen Insomnie

## Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien (KVT-I)

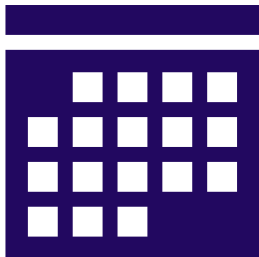
- „Die KVT-I soll bei Erwachsenen jedes Lebensalters als erste Behandlungsoption durchgeführt werden“

## Pharmakotherapie

- „Eine medikamentöse Therapie kann angeboten werden, wenn die KVT-I nicht hinreichend effektiv war oder nicht durchführbar ist“



# KVT-I: therapeutische Wirkung



KVT-I kann für viele Menschen eine unvereinbare Therapie sein

- Die Therapieadhärenz der KVT-I ist ein Problem, denn bis zu 40 % der Patienten schließen ihr Behandlungsprogramm nicht ab.
- 47-52 % halten sich nicht vollständig und konsequent an die KVT-I-Empfehlungen



## Pharmakologische Behandlungsoptionen

# GABA-Rezeptor und Chlorid-Ionenkanal

- GABA: öffnet den Chlorid-Ionenkanal - hemmende Wirkung auf andere Neurotransmittersysteme
- Barbiturate: eigene Bindungsstelle am GABA-Rezeptor, öffnet den Chloridionenkanal auch in Abwesenheit von GABA (hohe Toxizität)
- Benzodiazepine: Bindung an eigene Rezeptoren, Öffnung des Chloridionenkanals nur in Gegenwart von GABA (geringe Toxizität)
- Z-Substanzen: Bindung an separate Stellen des GABA-Chloridrezeptor-Komplexes, allosterische Verbindung zu Benzodiazepin-Rezeptoren

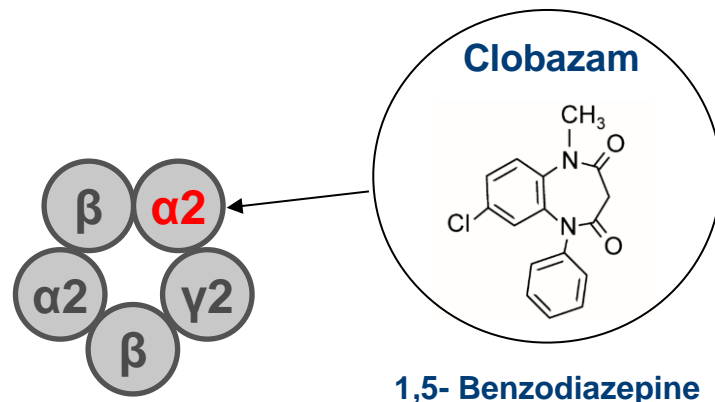
GABA:  $\gamma$ (Gamm)-Aminobuttersäure

Z-Substanzen: Benzodiazepin Rezeptor Agonisten, benannt nach den ersten 3 Vertretern die jeweils mit Z anfangen (Zopiclon, Zolpidem, Zaleplon)

# Benzodiazepine

## 1,5-Benzodiazepine (clobazam)

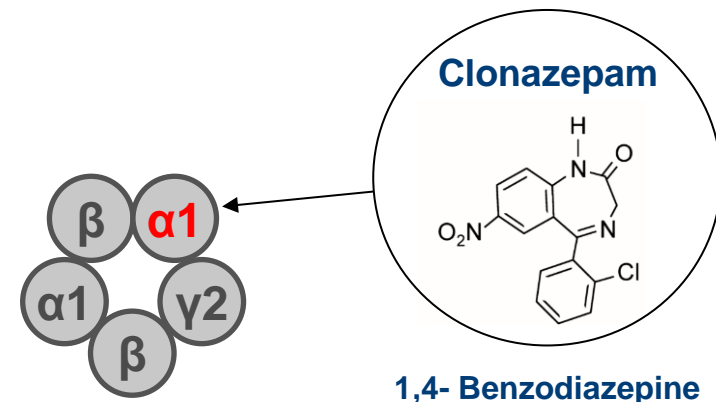
- stärkere Affinität zu  $\alpha 2$ -Subunit des  $GABA_A$ -Rezeptors, die antikonvulsive und anxiolytische Effekte vermittelt
- geringere Toleranzentwicklung



$GABA_A$  receptor

## 1,4-Benzodiazepine (clonazepam, diazepam, lorazepam)

- stärkere Affinität zu  $\alpha 1$ -Subunit des  $GABA_A$ -Rezeptors, die sedierende Effekte vermittelt



$GABA_A$  receptor

# Benzodiazepin-Rp-Agonisten

## S3-Leitlinie der DGSM

- Benzodiazepinrezeptoragonisten (BZRA) sind im kurzzeitigen Gebrauch (3–4 Wochen) effektiv (A):  
Flunitrazepam, Flurazepam, Lormetazepam, Nitrazepam, Temazepam, Triazolam; off-label: Clonazepam, Diazepam
- Cave:
  - Zulassung zur Kurzzeitbehandlung
- Für längere Therapie – !!nicht Zugelassen oder von der Leitlinie empfohlen!! -
  - Genehmigung der Krankenkasse erforderlich

# Benzodiazepine Hypnotika: Übersicht

Substanz	Halbwertszeit (Stunden)	Beginn der Wirkung	Pharmakologisch aktive Metaboliten	Empfohlene Dosis (mg)
<b>BZD Hypnotika</b>				
Estazolam	8–24	60 – 360 min	Keine	1–2
Flunitrazepam	10.7–20.3	30 -120 min	N-Desmethyl (Flunitrazepam)	0,5–1
Flurazepam	48–120	15–45 min	N-Desalkyl (Flurazepam)	15–30
Loprazolam	4.6–11.4	N/A	Keine	1–2
Lormetazepam	7.9–11.4	N/A	Keine	1–2
Nitrazepam	25–35	30 – 120 min	Keine	5–10
Quazepam	48–120	30 min	N-Desalkyl (Flurazepam)	7,5–15
Temazepam	8–20	45–50 min	Keine	15–30
Triazolam	2–6	2–30 min	Keine	0,125–0,25
Lorazepam	12 - 16	15 – 120 min	Keine	0,5 – 2,5

BZD = Benzodiazepinie

# Benzodiazepine Nicht Hypnotika

Substanz	Halbwertszeit (Stunden)	Beginn der Wirkung	Pharmakologisch aktive Metaboliten	Empfohlene Dosis (mg)
BZD Nicht-Hypnotika, die manchmal zur Einschlafhilfe verwendet werden				
Chlordiazepoxid	24–28	mittel	N-Desmethyl (Chlordiazepoxid, Demoxepam, Oxazepam)	10–25
Clonazepam	30–40	N/A	4-Amino Derivate	0.5–3
Diazepam	30–40	schnell	N-Desmethyl	2–10

BZD = Benzodiazepinie

# Z-Substanzen (Z-Drugs)

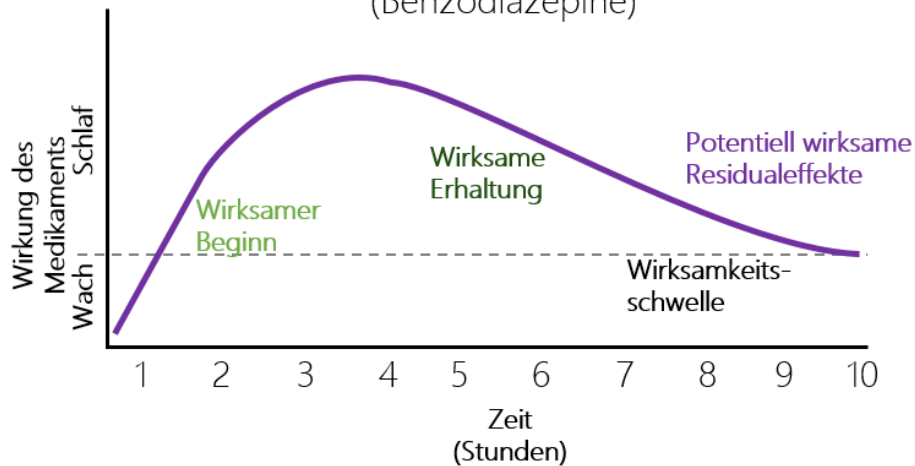
- Infolge der intensiven Erforschung von GABA-Rezeptoren wurde Z-Drugs entdeckt
- Positive allosterische Modulatoren des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors
- Als erste Substanz wurde 1990 in der Schweiz Zolpidem zugelassen
- Affinität zu  $\alpha 1$ -Subunit des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors  
=> sedierende Wirkung und Abhängigkeitspotenzial



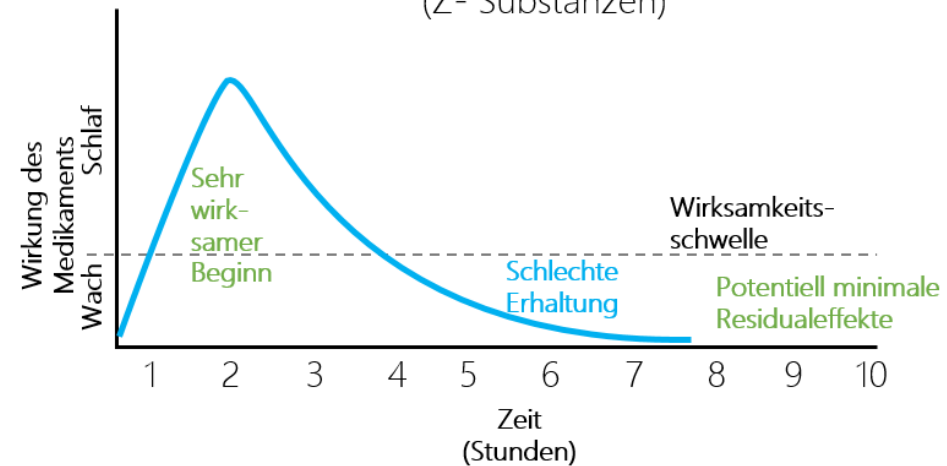


# Benzodiazepine vs Z-Substanzen

Lang wirksame GABA-Agonisten  
(Benzodiazepine)



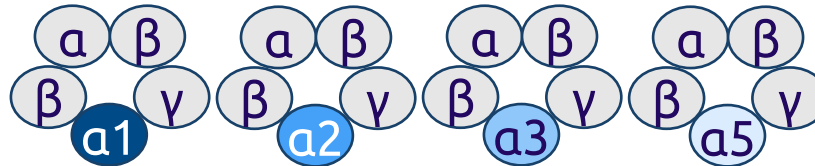
Kurz wirksame GABA-Agonisten  
(Z-Substanzen)



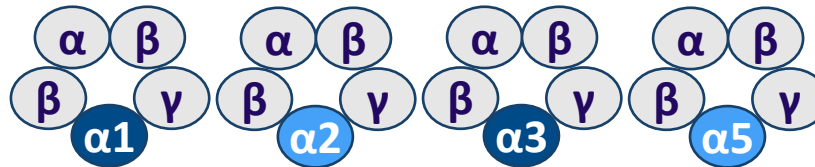
In Deutschland zugelassen Eszopiclon, Zopiclon, Zolpidem

# GABA<sub>A</sub>: Spektrum der Bindungsaffinitäten

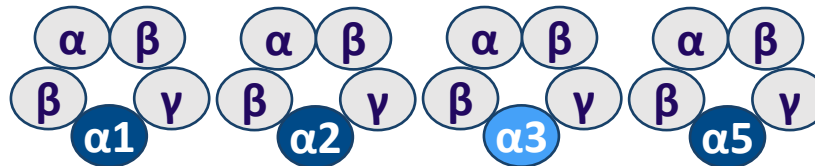
Zolpidem



Zopiclon



Diazepam



Bindungsaffinität (nM)



1–30



31–300



301–3000



>3000

M: Nanomolar (Einheit für Stoffmenge eines Moleküls)

GABA-Rezeptor: bestehend aus 2x  $\alpha$ - ( $\alpha$  und  $\alpha$ 1-5), 2x  $\beta$ -; 1x  $\gamma$ -Untereinheiten

# Z-Substanzen: Übersicht

Substanz	Halbwertszeit (Stunden)	Beginn der Wirkung	Pharmakologisch aktive Metaboliten	Empfohlene Dosis (mg)
<b>BZD-RA Hypnotika</b>				
Eszopiclon	5–7	mittel	Keine	2–3 (Erwachsene), 1 (Ältere)
Zolpidem	1.5–2.4	schnell	Keine	5–10 (Alter >65 Jahre) 10–20 (Alter <65 Jahre)
Zopiclon	5–6	mittel	Keine	3.75 (Alter >65 Jahre) 7.5 (Alter <65 Jahre)

BZD RA = Benzodiazepin Rezeptor Agonisten

# Eszopiclon

- Seit April 2021 zugelassen
- S-Enantiomer und der pharmakologisch aktive Teil von Zopiclon
- im Vergleich zu Zopiclon hat Eszopiclon einen geringeren Effekt auf die  $\alpha 1$ -Untereinheit des GABA-A-Rezeptors.
- Eszopiclon besitzt eine schlaffördernde Wirkung mit einem geringeren sedierenden Effekt und einem geringeren Abhängigkeitspotenzial als Zopiclon
- Weniger Überhang-Effekte am Tag nach der Einnahme vs. Benzodiazepine
- Erstattung bis zu 4 Wochen, zugelassen bis zu 6 Monaten\* bei chronischen Schlafstörungen

\* Nur in speziellen Fällen (siehe Fachinfo Lunivia)

# Zeitliche Einschränkung für Hypnotika



## Benzodiazepines in insomnia

- The duration of treatment should be short, **not exceeding 2 weeks or 4** if the period of drug withdrawal is included due to the possible risks of accidents, abuse, dependence and tolerance with loss of therapeutic efficacy.<sup>1\*</sup>



## What is the place of benzodiazepines in insomnia?

- Their use requires compliance with specific rules: minimum useful dose, **time limitation (<28 days)**, patient information on the duration of treatment, its methods of stopping and its adverse effects, scheduled reassessment of the situation, anticipation on stopping procedures.<sup>2\*</sup>



## Short-term treatment of insomnia

- Benzodiazepines are indicated only when insomnia is severe, disabling and causing the subject severe discomfort<sup>4</sup>



## Long-term insomnia (>3 months)

- For some people with severe symptoms or an acute exacerbation, **a short course of a hypnotic drug (preferably less than 1 week)** may be considered as a temporary adjunct to behavioral and cognitive treatment<sup>5</sup>

# Umgang mit BZ-Rp-Agonisten

- Sorgfältige Indikationsstellung
- Bei Abhängigkeitsanamnese besondere Vorsicht
- Kleinste Packungseinheit verordnen
- In möglichst niedriger, aber ausreichender Dosierung verordnen; Dosis möglichst frühzeitig reduzieren bzw. Dosierungsintervall vergrößern
- Therapiedauer vor Behandlungsbeginn vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen
- Frühzeitig schrittweise Dosisreduktion
- Aufklärung, dass Benzodiazepine nicht an Dritte weiterzugeben sind
- Verordnungen von Benzodiazepinen stets eigenhändig ausfertigen und persönlich aushändigen
- Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformation
- Alle Abhängigkeitsfälle an Arzneimittelkommission melden

# Sedierende Antidepressiva

- Kurzzeitbehandlung mit sedierenden Antidepressiva ist effektiv, wobei Kontraindikationen zu Beginn und im Verlauf geprüft werden sollen (A)



# Sedierende Antidepressiva

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung (mg) <sup>a</sup>	HWZ in h	Anwendungsgebiete	Hinweise zur Verwendung
<i>Antidepressivum mit Zulassung für isolierte Schlafstörungen</i>				
Doxepin	3–100	8–24 (Metabolit 33–81)	Depressive Erkrankungen, Angstsyndrome, Leichte Entzugssyndrome bei Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit, Unruhe, Angst, Schlafstörungen und funktionelle Organbeschwerden	Einziges Antidepressivum mit Zulassung bei isolierter Schlafstörung in D



# Sedierende Antidepressiva

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung (mg) <sup>a</sup>	HWZ in h	Anwendungsgebiete	Hinweise zur Verwendung
<i>Antidepressiva mit verbreiteter Anwendung bei Schlafstörungen</i>				
Agomelatin	25–50	1–2	Behandlung von Episoden einer depressiven Erkrankung	Melatonerge und somit möglicherweise rhythmisierende Wirkkomponente, bei insg. guter Verträglichkeit Vorgaben zu Leberfunktions-tests 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
Trazodon	25–100	4,9–8,2	Depressive Erkrankungen	in der off-label Anwendung bei isolierten Schlafstörungen
Trimipramin	05–100	15–40	Depressive Erkrankungen mit den Leitsymptomen Schlafstörungen, Angst, innere Unruhe	
Mirtazapin	3,75–7,5	20–40	Depressive Erkrankungen	

# Antipsychotika

- Wegen der unzureichenden Datenlage für Antipsychotika in der Indikation Insomnie und angesichts ihrer Nebenwirkungen wird ihre Verwendung in der Insomniebehandlung nicht empfohlen (A)



# Antipsychotika

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung (mg) <sup>a</sup>	HWZ in h	Anwendungsgebiete	Hinweise zur Verwendung
<i>Antipsychotika mit Zulassung für isolierte Schlafstörungen</i>				
Melperon	25–100	4–8	Zur Behandlung von Schlafstörungen, Verwirrheitszuständen und zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen, insbesondere bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patienten der Geriatrie und Psychiatrie</li> <li>– Psychosen, Oligophrenie, organisch bedingter Demenz, Psychoneurosen</li> <li>– Alkohol-Krankheit</li> </ul>	Geeignet zur Sedierung/ Schlafunterstützung bei geriatrischen Patienten
Pipamperon	40–120	17–22	Schlafstörungen, insbesondere bei geriatrischen Patienten; psychomotorische Erregungszustände	

# Antipsychotika

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung (mg) <sup>a</sup>	HWZ in h	Anwendungsgebiete	Hinweise zur Verwendung
<i>Antipsychotika ohne Empfehlung für isolierte Schlafstörungen</i>				
Quetiapin	12,5–150	7–12	Schizophrenie; manische und depressive Episoden bei bipolarer Erkrankung, Phasenprophylaxe	Geeignet zur Sedierung/ Schlafunterstützung bei psychiatrischer Komorbidität, komplexes Nebenwirkungsprofil beachten
Olanzapin	5–10	32–52	Schizophrenie; akute Manie; Phasenprophylaxe	
Prothipendyl	40–120	2–3	Dämpfung psychomotorischer Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen	
Chlorprothixen	15–90	8–12	Zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen im Rahmen akuter psychotischer Syndrome; zur Behandlung von manifomen Syndromen	
Levomepromazin	15–30	15–30	Zur Dämpfung psychomotorischer Unruhe und Erregungszustände im Rahmen psychotischer Störungen; bei akuten Erregungszuständen bei manischen Episoden; zur Kombinationstherapie bei der Behandlung von schweren und/oder chronischen Schmerzen	

# Melatonin

- Aufgrund von geringer Wirksamkeit wird Melatonin nicht generell zur Behandlung von Insomnien empfohlen (B)



# Wirkmechanismus von Melatonin



Aktivität an den MT<sub>1</sub>- und MT<sub>2</sub>-Rezeptoren



Veränderungen der Körperkern- oder Hauttemperatur



Veränderungen bei schlaf- oder erregungsfördernden monoaminergen Transmittern wie Dopamin, Glutamat

# Melatonin: Zulassungsstatus

- Retardiertes Melatonin für Patienten mit Insomnie mit Alter  $\geq 55$  Jahre zugelassen (Behandlung max. 3 Monate)
- zur Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2-18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder Smith-Magenis-Syndrom
- bei Jetlag (nicht erstattungsfähig, weil durch „private Lebensführung“ bedingt)
- Agomelatin: MT1- und MT2-Rezeptor-Agonist nur zur Behandlung einer Major Depression zugelassen
- Tasimelteon: MT1- und MT2-Rezeptor-Agonist zur Behandlung der Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Störung (Non-24) bei blinden Menschen zugelassen

# Antihistaminika

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung in mg	HWZ in h	Anwendungsgebiete	Hinweise zur Verwendung
Diphenhydramin	25–50	3–9	Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen	Frei verkäuflich
Doxylamin	25–50	3–6	Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen	Frei verkäuflich
Hydroxizin	37,5–75 mg	7–20	Angst- und Spannungszustände, Ein- und Durchschlafstörungen, Urtikaria	Verschreibungspflichtig. Potentes Antihistaminikum auch bei Pruritus
Promethazin	25–100	10–12	Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen; wenn therapeutische Alternativen nicht erfolgreich waren, bei Übelkeit/Erbrechen und Schlafstörungen bei Erwachsenen	Verschreibungspflichtig



# Phytopharmaka

- Für Baldrian und andere Phytopharmaka kann aufgrund der unzureichenden Datenlage keine Empfehlung zum Einsatz in der Insomniebehandlung gegeben werden (B)



# Phytopharmaka

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung in mg	HWZ in Stunden	Anwendungsgebiete	Hinweise zur Verwendung
Baldrianwurzel (Valerianae radix)	z. B. 400–800 (abhängig von Zusammensetzung und Zubereitungsform)	Unklar bei komplexem Wirkstoffgemisch	Schlafstörungen, Unruhezustände	Frei verkäuflich
Passionsblume (meist Passiflora incarnata)	Abhängig von Zusammensetzung und Zubereitungsform	Unklar bei komplexem Wirkstoffgemisch	Schlafstörungen, Unruhezustände	Frei verkäuflich
Melissenblätter (Melissae folium)	Abhängig von Zusammensetzung und Zubereitungsform	Unklar bei komplexem Wirkstoffgemisch	Schlafstörungen, Unruhezustände	Frei verkäuflich
Hopfenzapfen (Lupuli strobilus)	Abhängig von Zusammensetzung und Zubereitungsform	Unklar bei komplexem Wirkstoffgemisch	Schlafstörungen, Unruhezustände	Frei verkäuflich



## Nicht-pharmakologische Behandlungsoptionen

# Nicht medikamentöse Interventionen

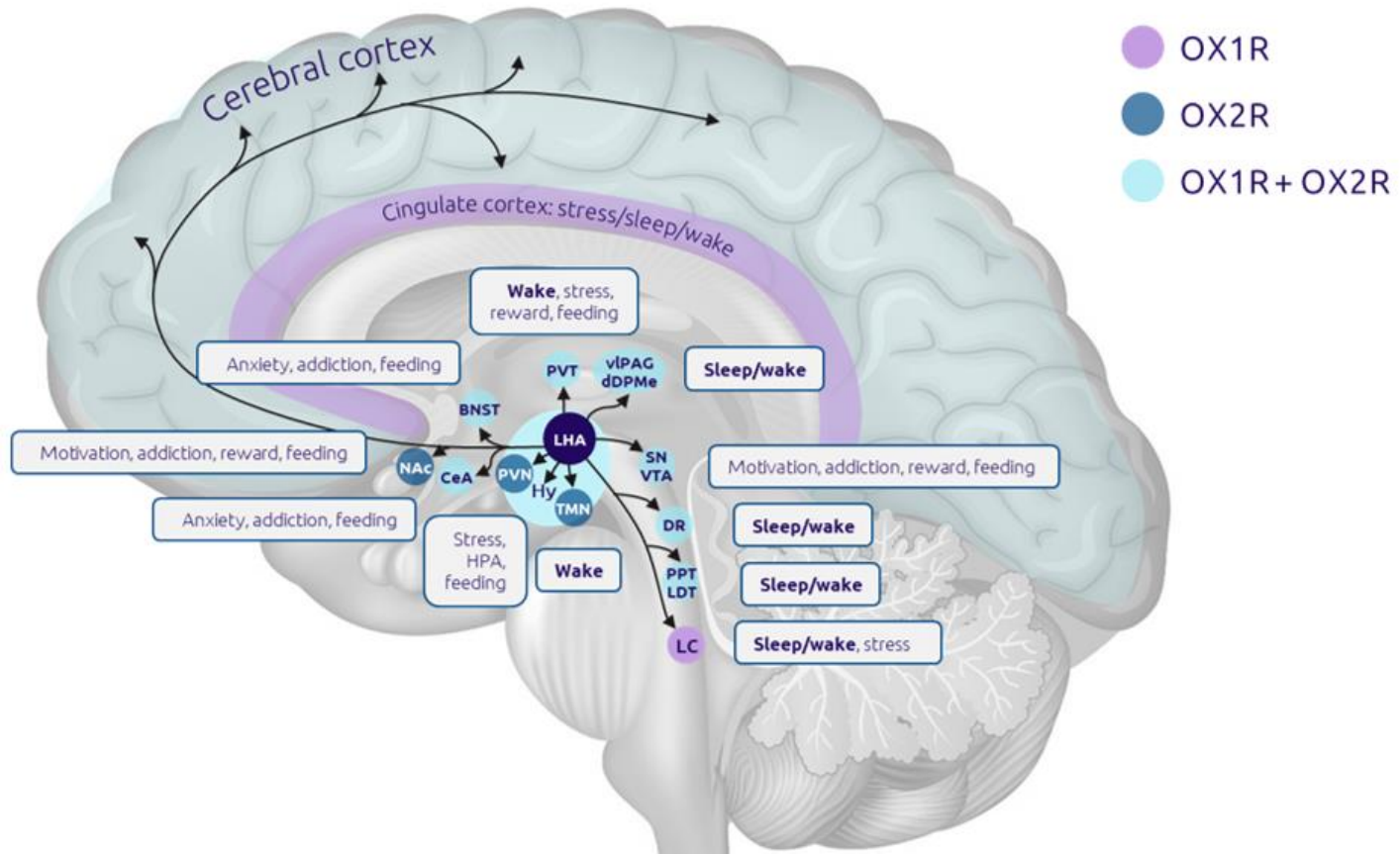
- Interventionen wie z.B. Achtsamkeit, Akupunktur, Aromatherapie, Bewegung, Homöopathie, Hypnotherapie, Lichttherapie, Massage, Meditation, Musiktherapie, Öl, Reflexzonenmassage, Yoga/TaiChi/ChiGong können aufgrund der schlechten Datenlage momentan nicht zur Insomniebehandlung empfohlen werden (B)





**Nächste Generation:  
Orexin-System**

# Nächste Generation: Orexin-System



LHA, Lateraler Hypothalamus (lateral hypothalamic area); PH, posterior Hypothalamus; LC = Locus coeruleus; TMN, Nucleus tuberomammillaris (tuberomammillary nucleus); LDT = Nucleus tegmentalis posterolateralis (laterodorsal tegmental nucleus); VTA = Area tegmentalis ventralis (ventral tegmental area); PPT = Nucleus pedunculo-pontinus (pedunculo-pontine nucleus)

## Zusammenfassung Wirksamkeit Studien 301 und 302

Endpunkt	Definition
<b>Latency to persistent sleep (LPS)</b>	Zeit bis zum Beginn der ersten 10 ununterbrochenen Minuten des Schlafs
<b>Wake after sleep onset (WASO)</b>	Gesamtwachzeit während der Nacht, ohne SOL und die Zeit vom endgültigen Erwachen bis zum Verlassen des Bettes
<b>Total sleep time (TST)</b>	Gesamtschlafdauer
<b>Subjective total sleep time (sTST)</b>	Empfundene Gesamtschlafdauer

SOL= Sleep Onset Latency (Einschlaflatenz)

# Zusammenfassung Wirksamkeit Zulassungsstudien

Endpunkt	Daridorexant 50 mg (301)	Daridorexant 25 mg (301/302)
WASO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Signifikante Verbesserung</b> in Monat 1 und Monat 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Verbesserung in Monat 1 und Monat 3 in beiden Studien</li> </ul>
LPS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Signifikante Verbesserung</b> in Monat 1 und Monat 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Verbesserung in Monat 1 und Monat 3 in Studie 301</li> <li>• Numerische Verbesserung in Monat 1 und Monat 3 in Studie 302 ohne statistische Signifikanz</li> </ul>
sTST	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Signifikante Verbesserung</b> in Monat 1 und Monat 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Verbesserung in Monat 1 und Monat 3 in beiden Studien</li> </ul>
Tagesaktivität (IDSIQ) Schläfrigkeits-Domäne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Signifikante Verbesserung</b> in Monat 1 und Monat 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numerische Verbesserung in Monat 1 und Monat 3 ohne statistische Signifikanz</li> </ul>

IDSIQ = Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire; LPS = latency to persistent sleep (dt.: Einschlaf latenz); sTST = subjective total sleep time (dt.: subjektive Gesamtschlafdauer); TST = total sleep time (dt.: Gesamtschlafdauer); WASO = wake after sleep onset (dt.: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn)



# Studie 301: Verträglichkeitsdaten

## Unerwünschte Ereignisse (UE)

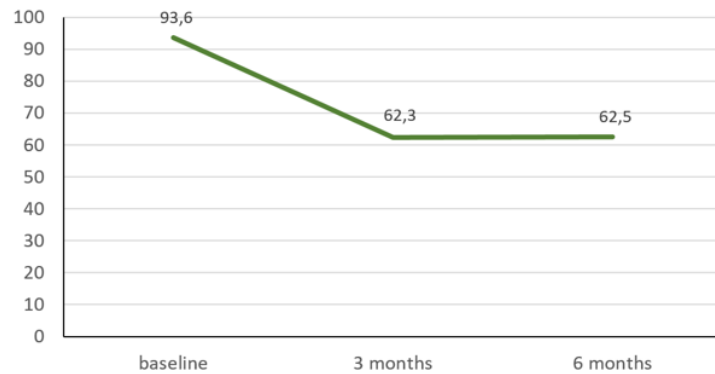
	Daridorexant 50 mg (n=308)	Daridorexant 25 mg (n=310)	Placebo (n=309)
Probanden mit $\geq 1$ UE, n (%)	116 (38)	117 (38)	105 (34)
UEs, die zum Behandlungsabbruch führten, n (%)	3 (1)	7 (2)	10 (3)
Probanden mit $\geq 1$ schwerwiegendem UE, n (%)	3 (1)	2 (1)	7 (2)
<b>Probanden mit einem aufgetretenen UE (<math>\geq 2\%</math> in jeder Gruppe), n (%)</b>			
Nasopharyngitis	20 (6)	21 (7)	20 (7)
Kopfschmerzen	19 (6)	16 (5)	12 (4)
Unbeabsichtigte Überdosierung	8 (3)	4 (1)	5 (2)
Fatigue	<b>7 (2)</b>	<b>7 (2)</b>	<b>2 (1)</b>
Schwindel	7 (2)	6 (2)	2 (1)
Nausea	7 (2)	1 (<1)	3 (1)
Somnolenz	<b>5 (2)</b>	<b>11 (4)</b>	<b>6 (2)</b>
Sturz	<b>1 (&lt;1)</b>	<b>1 (&lt;1)</b>	<b>8 (3)</b>
Infektion der oberen Atemwege	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)
<b>Beurteilte UEs, n (%)<sup>a</sup></b>			
Exzessive Tagesschläfrigkeit	<b>1 (&lt;1)</b>	<b>2 (1)</b>	<b>1 (&lt;1)</b>
Schlafparalyse	1 (<1)	1 (<1)	0
Halluzinationen	0	1 (<1)	0
Suizidgedanken/Selbstverletzung	0	0	0

Die Sicherheitsanalyse-Population umfasste alle Probanden, die  $\geq 1$  Dosis während der doppelblinden Behandlungsphase erhielten. <sup>a</sup>Beurteilte unerwünschte Ereignisse wurden während der doppelblinden Behandlungsphase bis zu 30 Tage nach dem Beenden der Behandlung oder dem Datum der Aufnahme in die Verlängerungsstudie berichtet und wurden von einem unabhängigen Sicherheits-Board verblindet beurteilt. UE, unerwünschtes Ereignis  
Mignot E et al. Lancet Neurol 2022

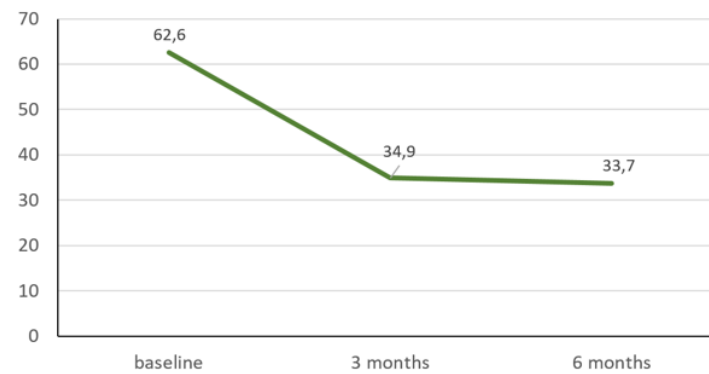
# Prospektive Beobachtungsstudie („Real Life“)

## Mainzer Schlafregister-Studie (MAINZ-SLEEPREG)

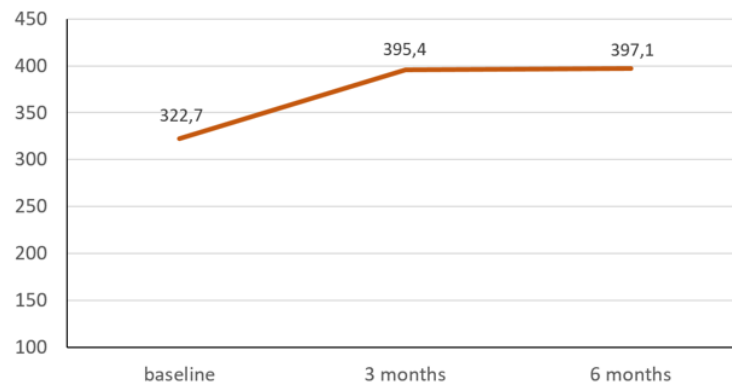
WASO



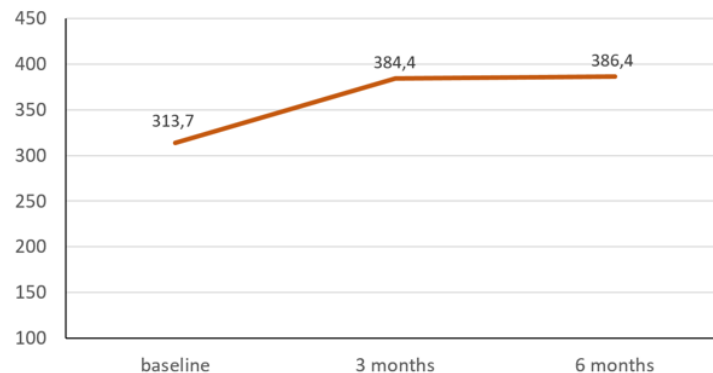
LPS



Total sleep time (min)



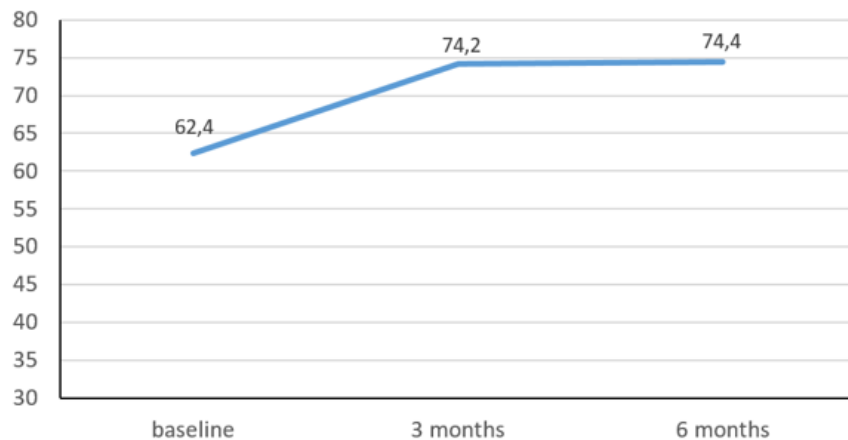
Self-reported total sleep time (min)



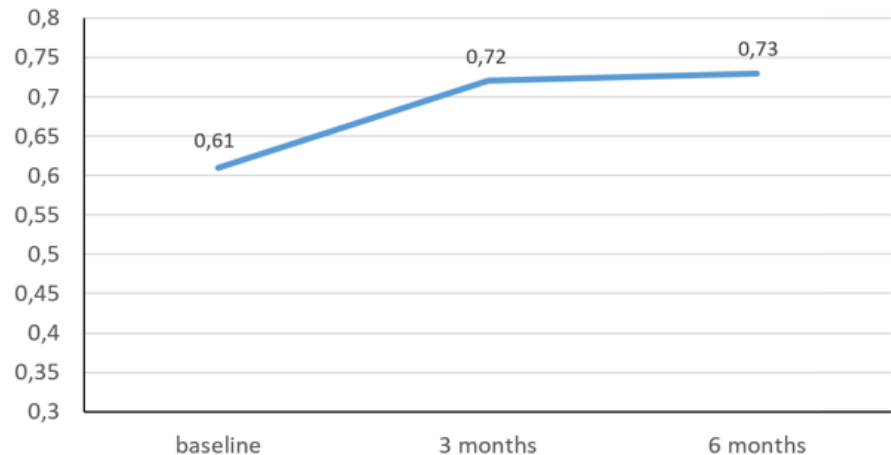
# Verbesserung der Lebensqualität

## Mainzer Schlafregister-Studie (MAINZ-SLEEPREG)

EQ VAS



EQ 5D Index





LeitMed  
Campus

Zusammenfassung

# Zusammenfassung

- Neue europäische Insomnie-Leitlinie wurde 2023 veröffentlicht
- Kurzzeittherapie von 4 Wochen gilt für die meisten Hypnotika wegen dem Abhängigkeitspotenzial
- Der duale Orexin-Rezeptor-Antagonist Daridorexant ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Insomnie in Europa und USA und seit November 2022 auf dem Markt in Deutschland verfügbar
- Gemäß der Anlage III Nr. 32 der Arzneimittel-Richtlinie keine zeitliche Beschränkung für die Verordnung (Zweckmäßigkeit der Weiterbehandlung soll innerhalb von drei Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden)
- Längerfristige Verbesserung der Lebensqualität unter Daridorexant



LeitMed  
Campus

Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

# So schließen Sie die CME erfolgreich ab:

[zu den Vortragsfolien](#)[zum Vortragsvideo](#)[zum Wissenstest](#)

- Bearbeiten Sie das gesamte Fortbildungsmaterial
- Absolvieren Sie den Wissenstest mit mindestens 70 % richtigen Antworten
- Geben Sie uns ein kurzes Feedback über den Feedbacklink
- Ihre Teilnahmebestätigung wird unter "Meine CME" für den Download hinterlegt.

**Zum Wissenstest / Zur Fortbildungsseite: hier klicken**

# Weitere CME aus dieser Reihe

- **Teil 1: Warum schlafen wir? Grundlagen der Schlafphysiologie und der chronischen Insomnie**  
2 CME-Punkte (verfügbar vom 01.09.24 bis 31.08.25)
- **Teil 3: Dein Schlaf – Dein Tag: Insomniebehandlung neu denken**  
2 CME-Punkte (verfügbar vom 01.10.24 bis 30.09.25)



# Weitere CME aus dieser Reihe

- **Teil 4: Nicht „länger“ schlaflos. Ein Paradigmenwechsel**  
2 CME-Punkte (verfügbar vom 14.10.24 bis 13.10.25)
- **Teil 5: Kasuistiken zu chronischer Insomnie und Komorbiditäten. Von der Theorie in die Praxis**  
2 CME-Punkte (verfügbar vom 01.11.24 bis 31.10.25)
- **Teil 6: Experteninterviews und Podiumsdiskussion zur chronischen Insomnie**  
2 CME-Punkte (verfügbar vom 10.11.24 bis 09.11.25)