

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 beendet.

Für das aktuelle Kursangebot klicken Sie hier:

<< Aktuelle CME von LeitMed Campus >>

- Diese CME ist Teil einer Reihe mit insgesamt 6 Kursen
- Jeder Kurs kann einzeln absolviert werden

Mehr Infos zur Reihe: 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





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 ^{1,2} Colin A. Espie ³ Ellemarije Altena ⁴
Erna Sif Arnardottir 5,6 Chiara Baglioni 0 Claudio L. A. Bassetti
Celyne Bastien 9 Natalija Berzina 10 Bjørn Bjorvatn 11 Dimitris Dikeos 12
Leja Dolenc Groselj ¹³ Jason G. Ellis ¹⁴ Diego Garcia-Borreguero ¹⁵
Pierre A. Geoffroy 16 Michaela Gjerstad 17 Marta Gonçalves 18
Elisabeth Hertenstein 19 Kerstin Hoedlmoser 20 Tuuliki Hion 21
Brigitte Holzinger ²² Karolina Janku ²³ Markus Jansson-Fröjmark ^{24,25}
Heli Järnefelt ²⁶ Susanna Jernelöv ^{24,25} Poul Jørgen Jennum ²⁷
Samson Khachatryan ²⁸ Lukas Krone ^{3,8,19} Simon D. Kyle ³
Jaap Lancee ²⁹ Damien Leger ³⁰ Adrian Lupusor ³¹
Daniel Ruivo Marques ^{32,33} Christoph Nissen ³⁴ Laura Palagini ³⁵
Tiina Paunio 36 Lampros Perogamvros 34 Dirk Pevernagie 37 0
Manuel Schabus ²⁰ Tamar Shochat ³⁸ Andras Szentkiralyi ³⁹
Eus Van Someren 40,41
Johan Verbraecken ⁴⁴ Kai Spiegelhalder ¹



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	Diphenyldramin, Doxylamin, Hydroxyzin, Promethazin
Phytotherapeutika	Hopfen, Kava-Kavaa, Melisse, Passionsblume, Baldrian, Lavendel
Melatonin RezeptorAgonist	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	A
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	A
KVT-I sollte als Erstlinienbehandlung für Insomnie- Erkrankungen bei Erwachsenen jeden Alters unabhängig von Komorbiditäten angeboten werden	A
KVT-I kann entweder persönlich oder digital durchgeführt werden	A
Schlafrestriktion und Reizkontrolle sind die aktivsten Bestandteile von KVT-I	В
Eine pharmakologische Intervention kann vorgeschlagen werden, wenn KVT-I nicht wirksam ist	A

Evidenzgrad	Bedeutung
Α	sehr starke Berücksichtigung
В	Starke Berücksichtigung
С	Schwache Berücksichtigung
D	sehr schwache Berücksichtigung

KVT-I = Kognitive Verhaltenstherapie Insomnie





Europäische Insomnie-Leitlinie 2023: Empfehlungen

Pharmakologischer Behandlungsansatz der Insomnie nach Empfehlungsgrad

Pharmakologische Interventionen	Empfehlungs- grad
BZ und BZRA können in der Kurzzeitbehandlung von Schlaflosigkeit eingesetzt werden (≤ 4 Wochen)	Α
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	В
Niedrige Dosen von sedierenden Antidepressiva können bei der kurzfristigen Behandlung von Schlaflosigkeit in Betracht gezogen werden (Off-Label-Use); Kontraindikationen müssen sorgfältig abgewogen werden	В
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	В
Aufgrund unzureichender Evidenz und möglicher Risiken werden Antihistaminika nicht zur Behandlung von Schlaflosigkeit empfohlen	A
Aufgrund unzureichender Evidenz und angesichts ihrer Nebenwirkungen werden Antipsychotika nicht zur Behandlung von Schlaflosigkeit empfohlen	A
Melatonin (schnelle Freisetzung, OTC oder als verschreibungspflichtiges Medikament) ist im Allgemeinen nicht wirksam bei der Behandlung von Schlaflosigkeit, wenn keine zirkadianen Faktoren beteiligt sind	Α
Eine längerfristige Behandlung der Schlaflosigkeit mit verzögerter Freisetzung von Melatonin (bei Patienten > 55 Jahren) bis zu 3 Monaten kann in einigen Fällen wirksam sein	В
Pflanzliche Heilmittel/Phytotherapeutika werden aufgrund unzureichender Evidenz nicht zur Behandlung von Schlaflosigkeit empfohlen	Α
Lichttherapie und Bewegungsprogramme können als ergänzende Therapien zur KVT-I nützlich sein	В

Adaptierte Darstellung der Leitlinie





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/quvivig).

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



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: y(Gamm)-Aminobuttersäure

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



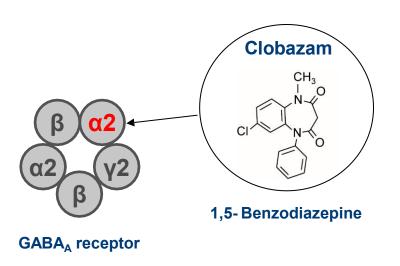
Benzodiazepine

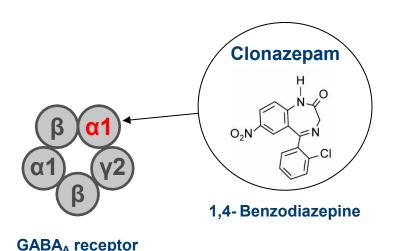
1,5-Benzodiazepine (clobazam)

- stärkere Affinität zu d2-Subunit des GABA_A-Rezeptors, die antikonvulsive und anxiolytische Effekte vermittelt
- geringere Toleranzentwicklung

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

 stärkere Affinität zu a1-Subunit des GABA_A-Rezeptors, die sedierende Effekte vermittelt







Benzodiazepin-Rp-Agonisten

S3-Leitlinie der DGSM

- Benzodiazepinrezeptoragonisten (BZRA) sind im kurzzeitigen Gebrauch (3–4Wochen) 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)
BZD Hypnotika				
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-Hypno	tika, die manchma	l zur Einschlafhilfe verv	vendet 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



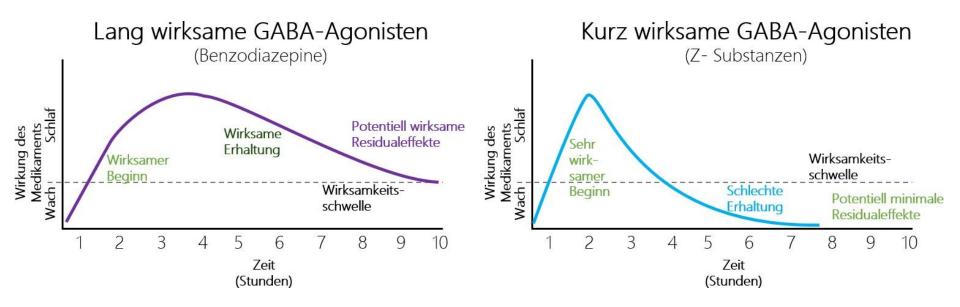
Z-Substanzen (Z-Drugs)

- Infolge der intensiven Erforschung von GABA-Rezeptoren wurde Z-Drugs entdeckt
- Positive allosterische Modulatoren des GABA_A-Rezeptors
- Als erste Substanz wurde 1990 in der Schweiz Zolpidem zugelassen
- Affinität zu a1-Subunit des GABA_A-Rezeptors
 sedierende Wirkung und Abhängigkeitspotenzial





Benzodiazepine vs Z-Subtanzen

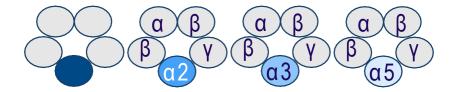


In Deutschland zugelassen Eszopiclon, Zopiclon, Zolpidem



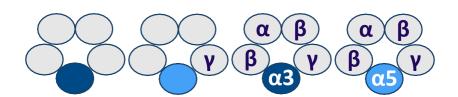
GABA_A: Spektrum der Bindungsaffinitäten

Zolpidem



Bindungsaffinität (nM)

Zopiclon

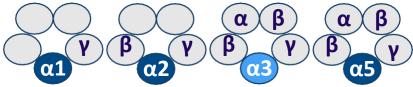


31-300

301-3000

1 - 30

>3000 Diazepam



M: Nanomolar (Einheit für Stoffmenge eines Moleküls) GABA-Rezeptor: bestehend aus $2x \alpha$ - (α und α 1-5), $2x \beta$ -; 1x y-Untereinheiten



Z-Substanzen: Übersicht

Substanz	Halbwertszeit (Stunden)	Beginn der Wirkung	Pharmakologisch aktive Metaboliten	Empfohlene Dosis (mg)
BZD-RA Hypnotik	a			
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 α1-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



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.^{1*}



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.^{2*}



Short-term treatment of insomnia

 Benzodiazepines are indicated only when insomnia is severe, disabling and causing the subject severe discomfort^{4*}



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 treatment⁵



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 Zeitabstanden 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 Abhängigkeitsfalle an Arzneimittelkommissionmelden



Sedierende Antidepressiva

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





Sedierende Antidepressiva

Wirkstoff	Empfoh- lene Do- sierung (mg) ^a	HWZ in h	Anwendungsgebiete	Hinweise zur Verwendung
Antidepressivu	m mit Zulassun	g für isolierte S	Schlafstörungen	
Doxepin	3–100	8–24 (Metabolit 33–81)	Depressive Erkrankungen, Angstsyndrome, Leichte Ent- zugssyndrome bei Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogen- abhängigkeit, Unruhe, Angst, Schlafstörungen und funktio- nelle Organbeschwerden	Einziges Antide- pressivum mit Zulassung bei isolierter Schlaf- störung in D

Sedierende Antidepressiva



Wirkstoff	Empfoh- lene Do- sierung (mg) ^a	HWZ in h	Anwendungsgebiete	Hinweise zur Verwendung
Antidepressiva	mit verbreitete	r Anwendung l	bei Schlafstörungen	
Agomelatin	25–50	1–2	Behandlung von Episoden einer depressiven Erkrankung	Melatonerge und somit möglicher- weise rhythmisie- rende Wirkkom- ponente, bei insg. guter Verträglich- keit Vorgaben zu Leberfunktions- tests beachten
Amitriptylin	25–100	10–28	Depressive Erkrankungen; langfristige Schmerzbehand- lung im Rahmen eines thera- peutischen Gesamtkonzeptes	Substanzen sind hilfreich bei Schlafstörungen im Rahmen einer
Trazodon	25-100	4,9-8,2	Depressive Erkrankungen	depressiven Episode, verbreitet
Trimipramin	05–100	15–40	Depressive Erkrankungen mit den Leitsymptomen Schlafstö- rungen, Angst, innere Unruhe	in der off-label Anwendung bei isolierten
Mirtazapin	3,75-7,5	20-40	Depressive Erkrankungen	Schlafstörungen



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 Dosie- rung (mg) ^a	HWZ in h	Anwendungsgebiete	Hinweise zur Ver- wendung
Antipsychotika mit Zulassu	ıng für isolierte Schlafstö	irungen		
Melperon	25–100	4–8	 Zur Behandlung von Schlafstörungen, Verwirrtheitszuständen und zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen, insbesondere bei: Patienten der Geriatrie und Psychiatrie Psychosen, Oligophrenie, organisch bedingter Demenz, Psychoneurosen Alkohol-Krankheit 	Geeignet zur Sedierung/ Schlafunterstützung bei geriatrischen Patienten
Pipamperon	40–120	17–22	Schlafstörungen, insbesondere bei geriatrischen Patienten; psychomotorische Erregungszustände	



Antipsychotika

Wirkstoff	Empfohlene Dosie- rung (mg) ^a	HWZ in h	Anwendungsgebiete	Hinweise zur Ver- wendung
Antipsychotika ohne Empfehlung für isolierte Schlafstörungen				
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 maniformen 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 MT₁- und MT₂-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 ≥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 Durch- schlafstörungen, Urtikaria	Verschreibungspflichtig. Potentes Antihistaminikum auch bei Pruritus
Promethazin	25–100	10–12	Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen; wenn the- rapeutische 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 Verwen- dung
Baldrianwurzel (Valerianae radix)	z. B. 400–800 (abhängig von Zusammensetzung und Zubereitungsform)	Unklar bei komplexem Wirkstoffgemisch	Schlafstörungen, Unruhe- zustände	Frei verkäuflich
Passionsblume (meist Passi- flora incarnata)	Abhängig von Zusammen- setzung und Zubereitungs- form	Unklar bei komplexem Wirkstoffgemisch	Schlafstörungen, Unruhe- zustände	Frei verkäuflich
Melissenblätter (Melissae folium)	Abhängig von Zusammen- setzung und Zubereitungs- form	Unklar bei komplexem Wirkstoffgemisch	Schlafstörungen, Unruhe- zustände	Frei verkäuflich
Hopfenzapfen (Lupuli stro- bulus)	Abhängig von Zusammen- setzung und Zubereitungs- form	Unklar bei komplexem Wirkstoffgemisch	Schlafstörungen, Unruhe- zustände	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)



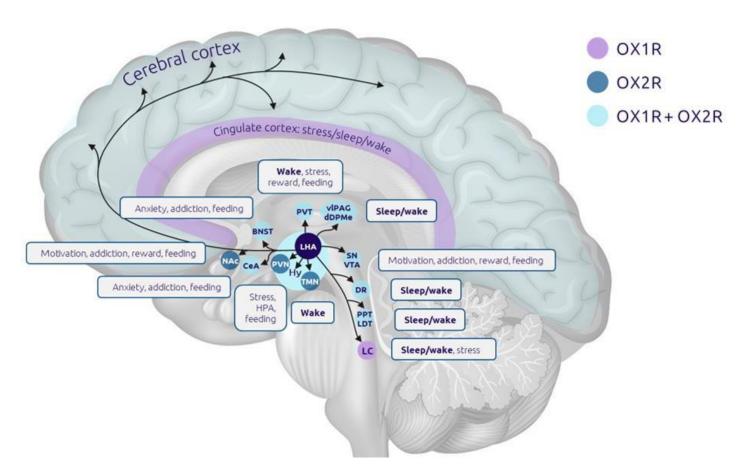


Nächste Generation: Orexin-System





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 pedunculopontinus (pedunculopontinus (pedunculopontinus nucleus)





Zusammenfassung Wirksamkeit Studien 301 und 302

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

SOL= Sleep Onset Latency (Einschlaflatenz)





Zusammenfassung Wirksamkeit Zulassungsstudien

Endpunkt	Daridorexant 50 mg (301)	Daridorexant 25 mg (301/302)
WASO	Signifikante Verbesserung in Monat 1 und Monat 3	Signifikante Verbesserung in Monat 1 und Monat 3 in beiden Studien
LPS	Signifikante Verbesserung in Monat 1 und Monat 3	 Signifikante Verbesserung in Monat 1 und Monat 3 in Studie 301 Numerische Verbesserung in Monat 1 und Monat 3 in Studie 302 ohne statistische Signifikanz
sTST	Signifikante Verbesserung in Monat 1 und Monat 3	Signifikante Verbesserung in Monat 1 und Monat 3 in beiden Studien
Tagesaktivität (IDSIQ) Schläfrigkeits-Domäne)	Signifikante Verbesserung in Monat 1 und Monat 3	Numerische Verbesserung in Monat 1 und Monat 3 ohne statistische Signifikanz

IDSIQ = Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire; LPS = latency to persistent sleep (dt.: Einschlaflatenz); 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)

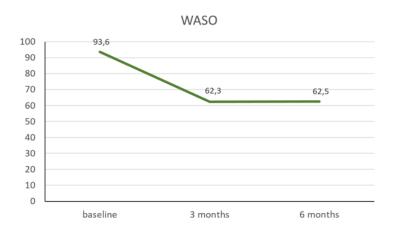
	Daridorexant 50 mg (n=308)	Daridorexant 25 mg (n=310)	Placebo (n=309)		
Probanden mit ≥1 UE, n (%)	116 (38)	117 (38)	105 (34)		
UEs, die zum Behandlungsabbruch führten, n (%)	3 (1)	7 (2)	10 (3)		
Probanden mit ≥1 schwerwiegendem UE, n (%)	3 (1)	2 (1)	7 (2)		
Probanden miteinem aufgetretenen UE (≥2% in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

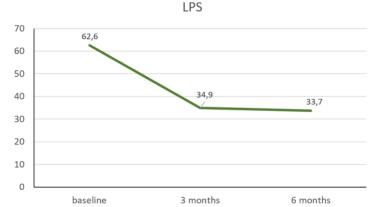
Die Sicherheitsanalyse-Population umfasste alle Probanden, die ≥1 Dosis während der doppelblinden Behandlungsphase erhielten. ^aBeurteilte unerwünschte Ereignisse wurden während der doppelblinden Behandlungsphase bis zu 30 Tage nach dem Beenden der Behandlung oder dem Datum der Aufnahme in die Verlängerungsstudie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

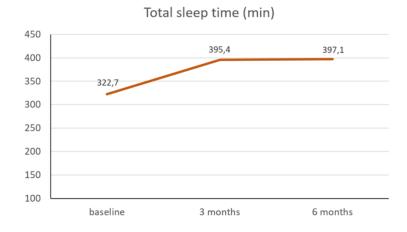


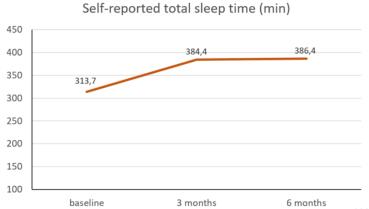
Prospektive Beobachtungsstudie ("Real Life")

Mainzer Schlafregister-Studie (MAINZ-SLEEPREG)





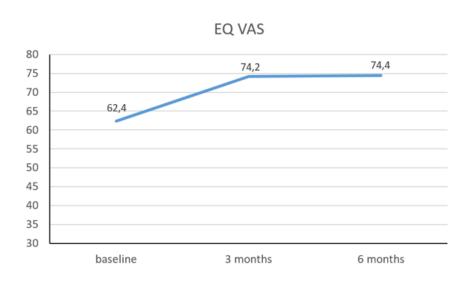


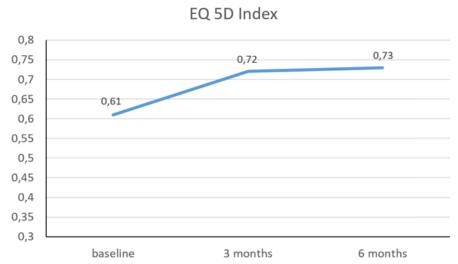




Verbesserung der Lebensqualität

Mainzer Schlafregister-Studie (MAINZ-SLEEPREG)







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



Weitere CME aus dieser Reihe

- Teil 1: Warum schlafen wir? Grundlagen der Schlafphysiologie und der chronischen Insomnie
- Teil 3: Dein Schlaf Dein Tag: Insomniebehandlung neu denken
 - Teil 4: Nicht "länger" schlaflos. Ein Paradigmenwechsel
 - Teil 5: Kasuistiken zu chronischer Insomnie und Komorbiditäten. Von der Theorie in die Praxis
- Teil 6: Experteninterviews und
 Podiumsdiskussion zur chronischen Insomnie



Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

© LeitMedCampus