



CHRISTIAN-DOPPLER-KLINIK SALZBURG  
UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
DER PARACELSUS MEDIZINISCHEN PRIVATUNIVERSITÄT

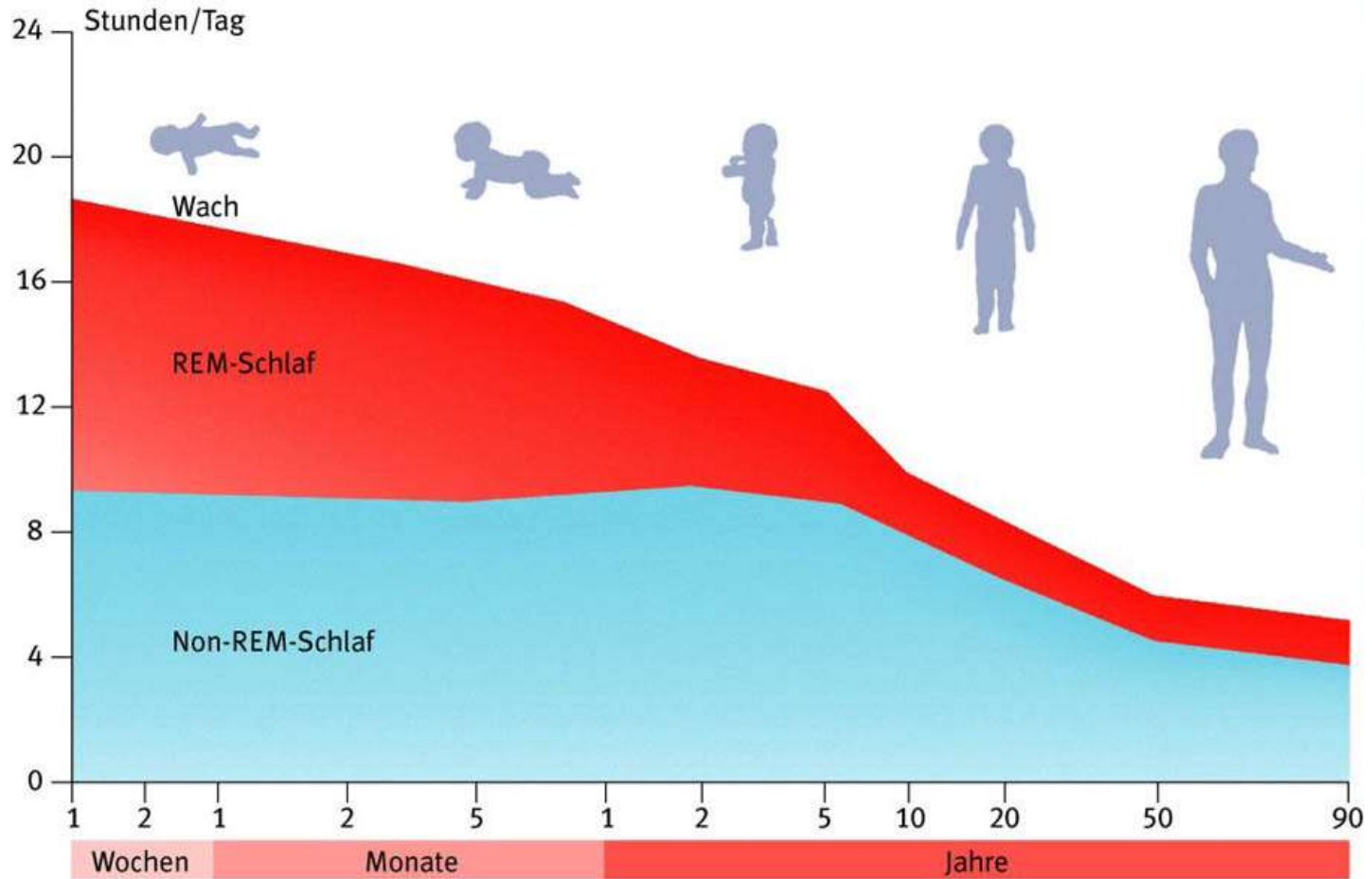


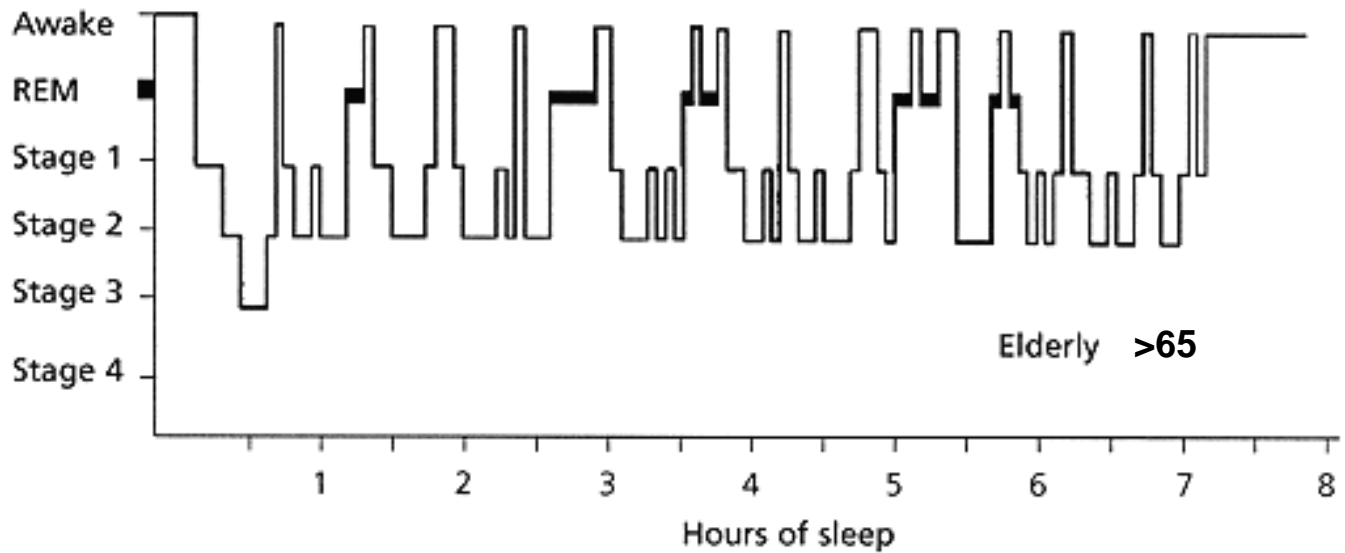
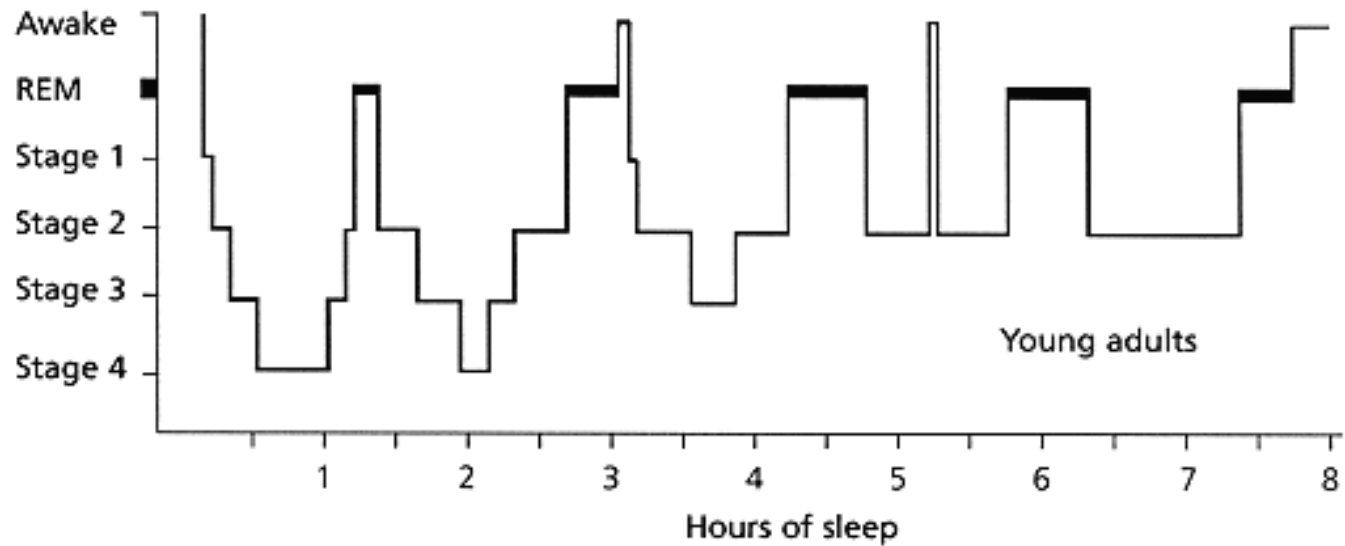
---

UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR GERIATRIE  
BERNHARD IGLSEDER



Schlafstörungen  
aus geriatrischer Sicht







# Epidemiologie von Schlafstörungen

*Ancoli-Israel 2009*

- Zunahme im Alter
  - <30. Lebensjahr 13%
  - 31. - 50. Lebensjahr 21%
  - >50. Lebensjahr 42%
- Frauen häufiger betroffen
- Ursachen
  - Veränderungen der Schlafarchitektur (weniger NREM III-IV) )
  - Zunahme der nächtlichen Wachzeit und Aufwachanzahl (arousals)
  - Verschiebungen des zirkadianen Rhythmus
  - erhöhtes Risiko für „sekundäre“ Schlafstörungen (OSAS, RLS)
  - Psychische und physische Co-Morbiditäten, UAW

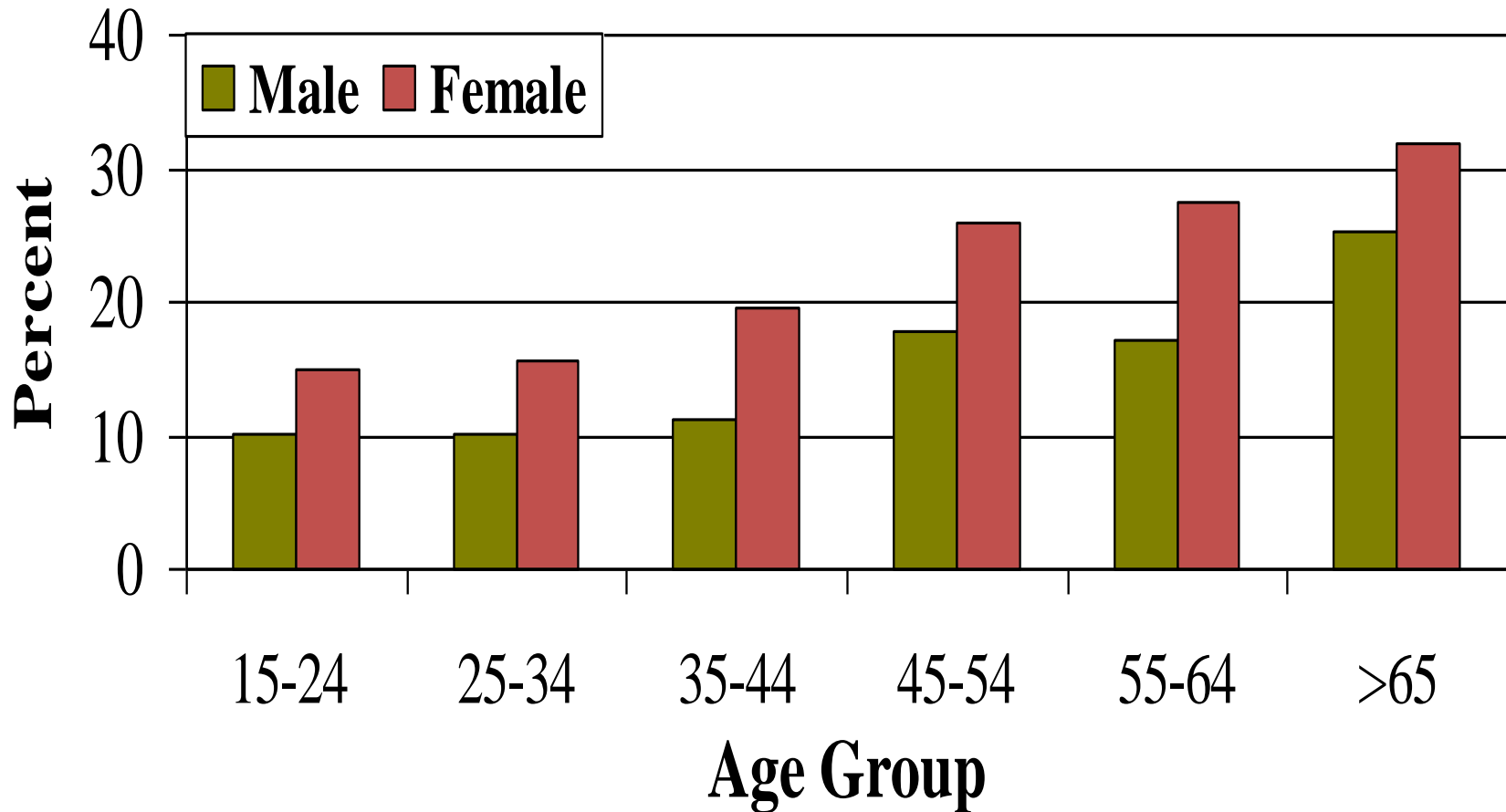


## Zirkadiane Rhythmusstörungen

- Ältere Menschen neigen dazu, ins Bett zu gehen, wenn sie abends erstmals Müdigkeit spüren (oft zwischen 19 - 21 Uhr)
  - Cirkadiane Schwankung der Körperkerntemperatur
- Nach einer ausreichenden Schlafzeit von ca. 6 - 7 Stunden wachen sie zwischen 2 - 4 Uhr auf und finden keinen Schlaf mehr
- Während des Tages zunehmend Müdigkeit
  - Nachmittagsschlaf, um bis zum Abend wach bleiben können
- Aufgrund des nach vorn verschobenen zirkadianen Rhythmus wachen die Patienten dann trotzdem wieder gegen 4 Uhr auf
- Kreislauf mit Aufrechterhaltung der nach vorn verschobenen Schlafphase bei gleichzeitiger Tagesmüdigkeit

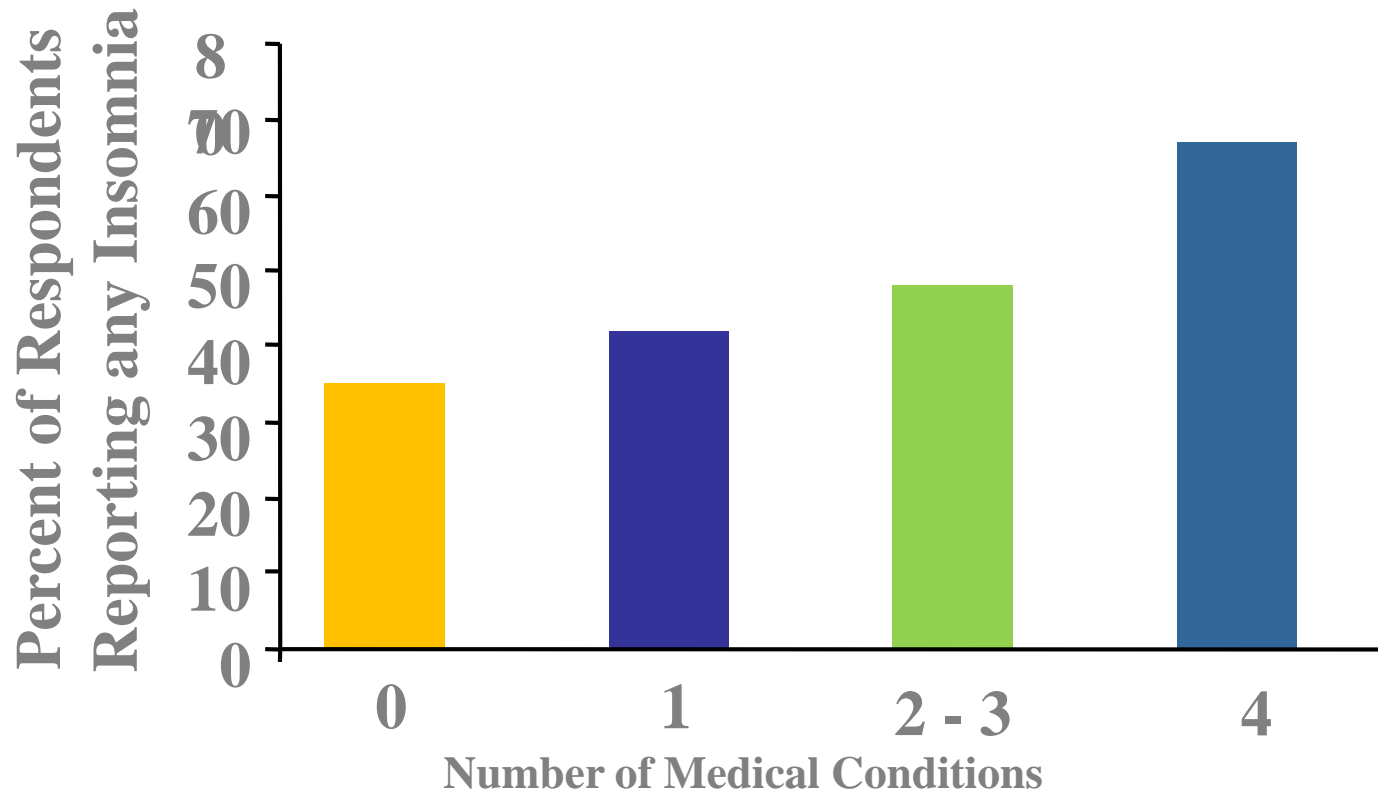


## Prevalence of Insomnia by Age





## Insomnia prevalence increases with greater medical comorbidity



Self-reported questionnaire data from 1506 community-dwelling subjects aged 55 to 84 years



# Medikamentöse Ursachen der Insomnie

*Hemmeter et al 2011*

Zentralnervöse Stimulantien	Sympathomimetika, Koffein, Nikotin, Amphetamine, Ephedrin, Phenylpropanolamin, Phenytoin
Antidepressiva	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer Venlafaxin, Duloxetin, Reboxetin
Antidementiva	Cholinesterasehemmer, Memantine
Anti-Parkinsonmedikamente	L-Dopa
Bronchodilatoren	Theophyllin
Kardiovaskulär wirksame Medikamente und Anithypertensiva	$\beta$ -Blocker, Diuretika, Clonidin, Methyldopa
Kortikosteroide, Histamine, H <sub>2</sub> -Blocker (Cimetidin)	
Anticholinergika	
Alkohol	
Phytotherapeutika mit aktivierender Komponente	
Laxantien	





## Insomnie

- Definition: 3x pro Woche  $\geq$  1 Monat
- Symptome
  - Ich brauche sehr lange um einzuschlafen
  - Ich bin mindestens eine Stunde wach
  - Ich kann überhaupt nicht mehr schlafen
  - Ich habe seit Monaten nicht mehr geschlafen
  - Ich wache sehr früh auf
  - Ich kann überhaupt nicht mehr abschalten
  - In der Früh komme ich überhaupt nicht aus dem Bett
  - Ich bin den ganzen Tag müde
  - Ich schlafe untermittags öfters ein
  - Ich bin fahrig und unkonzentriert



## Das ideale Schlafmittel

- Rasche Wirkung
- Ausreichend starker Effekt
- Keine Beeinträchtigung des Schlafprofils
- Keine Toleranz und Abhängigkeit
- Kein Rebound
- Kein Hangover
- Keine Kumulation
- Minimale Nebenwirkungen & Toxizität
- Geringes Interaktionspotential



## Benzodiazepine

- Meta-analyse 1997: Verbesserung der Schlaflatenz und der Schlafdauer
- Meta-analyse 2000: Nur Verbesserung der Schlafdauer (60 Minuten)
  - Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, Dew MA, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *JAMA*. 1997;278:2170-2177.
  - Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ*. 2000;162:225-233.

- Nur Kurzzeit Behandlung < 4 Wochen (Zulassung)
- Nach Absetzen kein persistierender Effekt
- Nutzen/Risiko
  - Beeinträchtigung von Psychomotorik und kognitiven Funktionen
    - Ev. Demenzrisiko erhöht *Guarneri et al 2015*
  - Häufiger Stürze und Tagesmüdigkeit/hang over

- NIH State of the Science Conference statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2005;1(4):412-421.

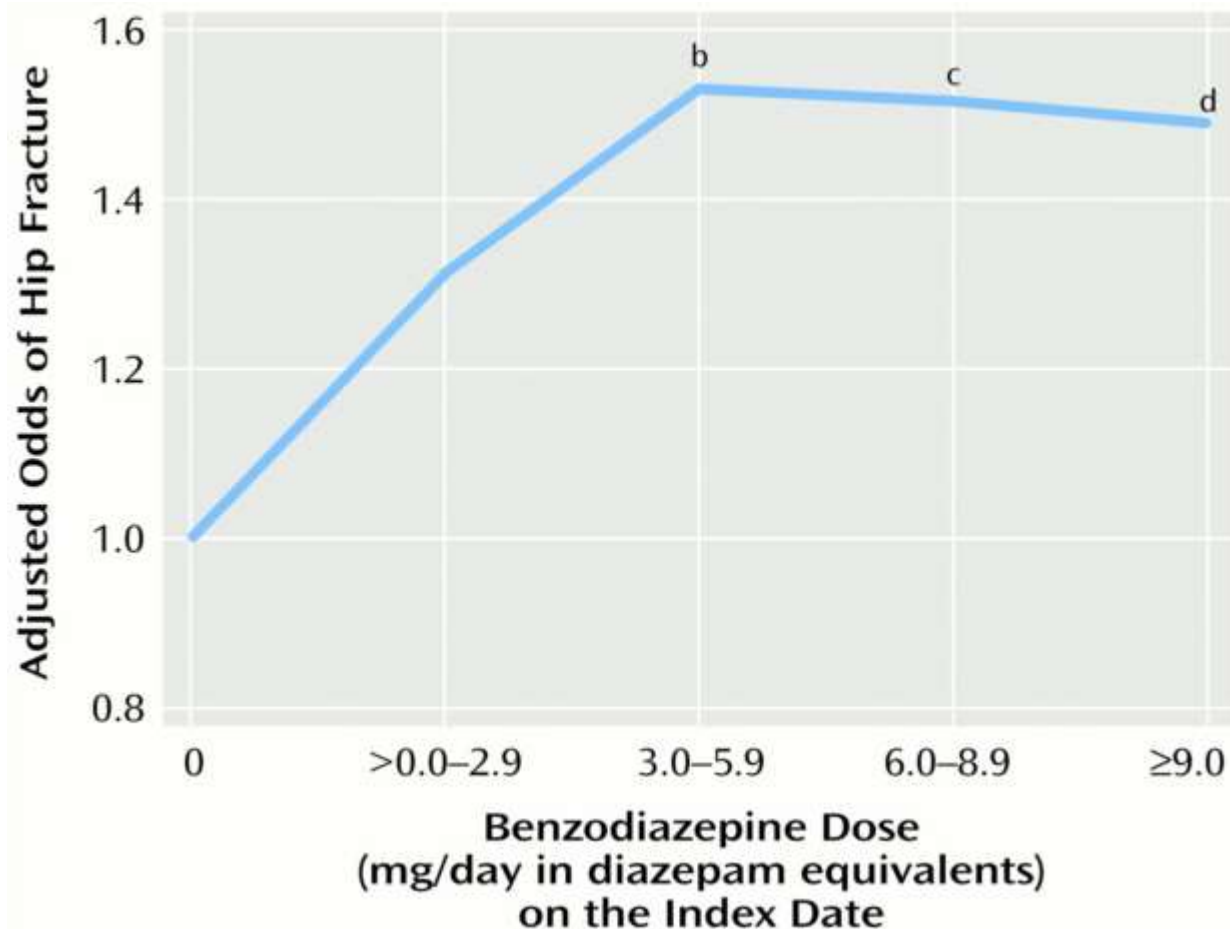


## Benzodiazepine (Auswahl)

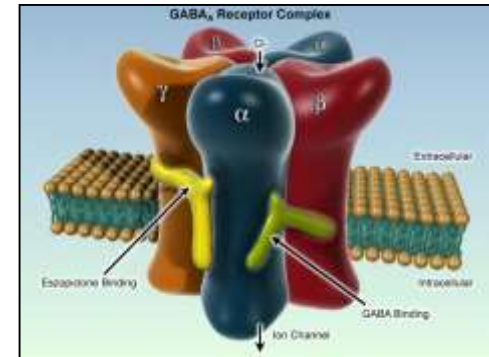
	Wirkstoff	Halbwertszeit (Stunden)	Abenddosierung (mg)
★	Brotizolam	3–8	0,125–0,25
	Flunitrazepam	16–35	0,5–1
★	Lormetazepam	8–15	0,5–2
	Nitrazepam	25–30	2,5–10
	Diazepam	24 – 48	[Metabolite 50 - 80 Stunden]
	Triazolam	1–5	0,125–0,25



## Hazardous Benzodiazepine Regimens in the Elderly: Effects of Half-Life, Dosage, and Duration on Risk of Hip Fracture



## BZD-Rezeptor-Agonisten (Zopiclon, Zolpidem, Zaleplon)



- PRO:
  - Wegen kurzer HWZ (2-3h) geringes Kumulationsrisiko
  - Gegenüber BZD verringertes Risiko von UAW
    - Muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften geringer ausgeprägt
- CONTRA:
  - Prinzipiell ähnliche unerwünschte Wirkungen wie BZD mit kurzer HWZ, z.B. anterograde Amnesie, Durchschlafstörung
  - Abhängigkeitsrisiko bei entsprechender Anamnese



## Benzodiazepine vs Non-Benzodiazepine

- Non-Benzodiazepine - längere Studien
  - Subjektive Verbesserung des Schlafes nach 6 Monaten mit Zolpidem oder Eszopiclon

*Walsh JK, Krystal AD, Amato DA, et al. Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months: effect on sleep, quality of life, and work limitations. Sleep. 2007; 30:959-968*

*Krystal AD, Erman M, Zammit GK, Soubrane C, Roth T; ZOLONG Study Group. Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. Sleep. 2008;31:79-90.*

- Meta-Analyse 2005
  - Keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen im Vergleich zu BZD

*Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. BMJ. 2005;331:1169*



## Melatonin - Circadin®

- In der Indikation „*Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären Insomnie bei Patienten/innen ab 55 Jahren*“ zugelassen.
  - In den 2 Zulassungsstudien wurden gegenüber Placebo in den Parametern ‚*Schlafqualität*‘ und ‚*Befinden nach Aufwachen*‘ signifikante Unterschiede gefunden.
- Einschlafzeit *Wade et al 2007*
  - Von 65.1 Minuten durch Placebo um 12.9 Minuten, durch Melatonin um 24.3 Minuten reduziert ( $\delta$  11.4 Min!)
- Metaanalyse *Ferracioli-Oda et al 2013*
  - Einschlafzeit verkürzt, Gesamtschlafzeit verlängert und Schlafqualität verbessert
  - Effekt moderat, keine Abschwächung bei Langzeitgebrauch





# Antidepressiva bei Insomnie

*Walsh 2004*

- Trazodon, Mirtazapin, Opipramol, (Agomelatin)
  - kein Abhängigkeitsrisiko
  - simultaner antidepressiver Effekt
  - oft anticholinerges Wirkungsspektrum
  - gelegentlich paradoxe Wirkungen
  - lange HWZ
  - Interaktionspotential (AHT)
  - Off-label
- Cochrane Review „Sleep disorders in AD“ *McCleery et al 2014*
  - There is some evidence to support the use of a low dose (50 mg) of trazodone, although a larger trial is needed...



## Antipsychotika - Quetiapin

- **Quetiapine is not approved nor recommended for primary insomnia**

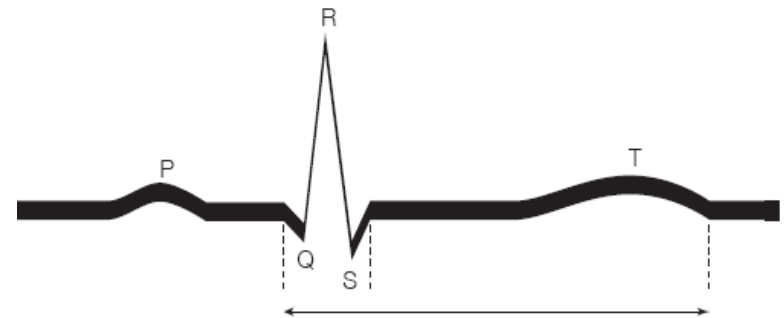
*Anderson et al 2014*

- Off-label als 'Schlafmittel'
- Sedierende Wirkung über Histamin H<sub>1</sub>- und Serotonin<sub>2a</sub> Rezeptoren
- Keine robusten Daten zur Behandlung der Insomnie
- Anhaltende Sedierung und erhöhtes Sturzrisiko
- CAVE: QTc-Zeit
- Substrat CYP3A4
  - CAVE: Clarithromycin, Erythromycin, Fluoxetin, Ciproxin...
- Übersterblichkeit bei Demenzkranken
- Ähnliches gilt für Prothipendyl, Melperon

*Jeste et al 2008*

## QT-Zeit verlängernde Medikamente

- **Antiarrhythmika:** z.B. Amiodaron, Sotalol, Disopyramide, Ibutilid
- **Antibiotika:** Makrolide, Quinolone
- **Antihistaminika:** z.B. Terfenadin, Astemizol
- **Antipsychotika:** z.B. Chlorpromazin, Haloperidol, Clozapin, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon
- **Antimykotika:** z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol
- **Antidepressiva:** z.B. Amitriptylin, Paroxetin, Sertralin, Fluoxetin, Citalopram, Venlafaxin
- **Opioide:** Methadon
- **Triptane:** z.B. Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan
- **5-HT3-Antagonisten:** v.a. Dolasetron, Ondansetron
- **Andere Medikamente:** Amantadin, Lithium, Droperidol, Sympathomimetika, Malariamittel



- Absolute Dauer > 500ms
- Verlängerung um 45-60ms

### Literatur/Links:

[www.torsades.org](http://www.torsades.org)

[www.long-qt-syndrom.com](http://www.long-qt-syndrom.com)



## Phytopharmaka

- Baldrian („Katzenkraut“), Hopfenextrakt, Melisse, Passionsblume
  - Aufgrund der Datenlage kann keine generelle Empfehlung zur Behandlung der Insomnie gegeben werden
  - Für Baldrian gibt es allerdings kontrollierte Studien, die auf eine leichte Verbesserung der Schlafqualität ohne wesentliche Nebenwirkungen hinweisen *Bent et al 2006*
  - Der Nebenwirkungsarmut ist die Konditionierung auf eine „Einschlafhilfe“ entgegenzuhalten



## THM

- Insomnie ist ein hochprävalentes Problem und wird bei alten Menschen vorwiegend pharmakologisch behandelt
- Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen werden wenig genutzt
  - Aufklärung, Schlafhygiene, AT, PMR, CBT
- Der Einsatz typischer Hypnotika („Schlafmittel“, meist Benzodiazepine) und anderer sedierender Pharmaka ist bei alten Menschen aufgrund des ungünstigen Nutzen/Risikoprofils mit großer Zurückhaltung zu indizieren
- Ist die Verordnung von Pharmaka notwendig, ist neben engmaschiger Kontrolle und Aufklärung der Betroffenen eine zeitliche Begrenzung ebenso erforderlich wie die Diagnose und Therapie relevanter Ko-Morbiditäten



CHRISTIAN-DOPPLER-KLINIK SALZBURG  
UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
DER PARACELSUS MEDIZINISCHEN PRIVATUNIVERSITÄT

---



Vielen Dank !