

Behandlung von Schlaflosigkeit im Alter

Zusammenfassung: Schlaflosigkeit (Insomnie) ist im Alter ein sehr häufiges Problem, und gerade ältere Menschen werden deswegen vorwiegend medikamentös behandelt. Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen, wie z.B. kognitive Verhaltenstherapie, sind ebenfalls wirksam, werden aber wenig genutzt. Typische „Schlafmittel“ (meist Agonisten des Benzodiazepinrezeptors) und andere sedierende Pharmaka sollten bei alten Menschen wegen des ungünstigen Verhältnisses von Nutzen und Risiken prinzipiell sehr zurückhaltend eingesetzt werden, d.h. nach Prüfung, ob eine medikamentöse Behandlung die beste Wahl ist, und wenn ja, dann zeitlich begrenzt. Erscheint die Verordnung eines Schlafmittels indiziert, müssen die Betroffenen über Dosierung, Wirkungen sowie potenzielle Neben-, Wechsel- und Nachwirkungen gut aufgeklärt werden. Dazu gehört auch die Information über die zeitliche Begrenzung der Therapie. Die Auswirkungen einer solchen Therapie sollten im Rahmen von Konsultationen ärztlich beobachtet werden. Die Art der Schlafstörung sowie somatische und psychische Ursachen sollten differenzialdiagnostisch abgeklärt und – falls möglich – ursächlich behandelt werden.

Schlaflosigkeit (Insomnie, unzureichender Nachtschlaf) liegt definitionsgemäß vor, wenn über eine verkürzte Dauerschlafzeit berichtet wird: ≤ 6 Stunden pro Nacht ≥ 3 mal/Woche über zumindest einen Monat. In der Allgemeinbevölkerung zählt Schlaflosigkeit zu den häufigsten gesundheitlichen Beschwerden. Sie nimmt jenseits des 50. Lebensjahres deutlich zu, wobei Frauen häufiger betroffen sind. 20-40% der über 65-jährigen klagen darüber. Dabei ändert sich die altersphysiologische Schlafarchitektur, es kommt zu einer stärkeren Fraktionierung der Schlafphasen, und Tiefschlafphasen werden seltener. Mit zunehmendem Alter werden auch verschiedene Krankheiten häufiger, die den Nachtschlaf beeinträchtigen können, z.B. Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes, obstruktive Schlafapnoe, Restless legs, Depression, Prostatahyperplasie und kognitive Beeinträchtigungen (1). Neuere Forschungsergebnisse weisen auf eine Assoziation

von Schlafstörungen und der Abnahme kognitiver Leistungen hin – und vice versa (2).

Obwohl aktuelle Empfehlungen die nicht-medikamentösen Therapieverfahren (Aufklärung, kognitive Verhaltenstherapie, Schlafhygiene) in den Vordergrund stellen (3), werden sie selten praktiziert und die Insomnie bei alten Menschen meist rein medikamentös behandelt.

Ein ideales Schlafmittel hätte folgende Eigenschaften: rasche Wirkung, ausreichende Wirksamkeit ohne Beeinträchtigung des Schlafprofils, minimale Nebenwirkungen und Toxizität, geringes Interaktionspotenzial, kein Toleranz- und Abhängigkeitsrisiko sowie fehlende Sedierung am folgenden Tag. Ein Arzneimittel, das alle diese Eigenschaften erfüllt, steht jedoch nicht zur Verfügung. Arzneimittel, die nur schlafanstoßend wirken, verändern bereits den physiologischen Schlafablauf. Daneben finden sich nahezu obligat – abhängig auch von Halbwertszeit (HWZ) und Verteilungsvolumina – sog. Hangover-Effekte, die bei alten Menschen auch die kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigen sowie das Sturzrisiko erhöhen.

Zur Behandlung von Schlafstörungen werden Wirkstoffe aus mehreren Gruppen angewendet: Benzodiazepine und Benzodiazepin-Analoga, Antihistaminika, Melatonin, Phytopharmaka sowie – meist Off-label – sedierende Antidepressiva und Antipsychotika.

Die am häufigsten verordneten Schlafmittel sind Benzodiazepinrezeptor-Agonisten. Sie umfassen neben den klassischen Benzodiazepinen auch die Benzodiazepin-Analoga (sog. Z-Substanzen: Zaleplon, Zolpidem, Zopiclon), die auf Grund einer Interaktion mit dem GABA-A-Rezeptor im Gehirn komplex wirken.

Ältere Studien zeigen für *Benzodiazepine* (darunter Brotizolam, Diazepam, Estazolam, Flunitrazepam, Flurazepam, Midazolam, Temazepam, Triazolam) eine Verbesserung von Schlaflatenz (Einschlafzeit) und Schlafdauer (4), allerdings hat diese Stoffgruppe zahlreiche Nebenwirkungen. Bedingt durch die im Alter physiologischerweise verzögerte Elimination von Arzneimitteln können die Wirkungen von Benzodiazepinen deutlich verlängert sein. Dies beeinträchtigt

möglicherweise die Psychomotorik und kognitive Funktionen und trägt zu Stürzen und Tagesmüdigkeit bei. Bereits bei geringer Dosierung von Benzodiazepinen steigt das Risiko einer hüftnahen Fraktur um 50% (5). Substanzen mit langer HWZ und aktiven Metaboliten (u.a. Nitrazepam, Flunitrazepam, Diazepam) sind in dieser Hinsicht als besonders problematisch einzustufen. Kurz- und mittellang wirkende Benzodiazepine (u.a. Brotizolam, Triazolam, Lorazepam) führen zwar theoretisch zu einer geringeren Sedierung am Folgetag, können aber die subjektive Schlafqualität mindern. Auch ein ungünstiger Einfluss auf Inzidenz und Dauer von Delirien ist zu beachten. Schlaflosigkeit generell nach Ein- und Durchschlafstörung zu differenzieren – als Entscheidungshilfe für die Auswahl des Schlafmittels entsprechend seiner HWZ – ist eher theoretisch, denn die Betroffenen klagen häufig sowohl über Einschlaf- als auch Durchschlafstörungen. Die meisten Benzodiazepine finden sich auf den Listen der im Alter potenziell inadäquaten Medikamente (PRISCUS-Liste; 6, 7), ausgenommen sind Lormetazepam und Brotizolam in sehr niedriger Dosis.

Wegen des Risikos von Abhängigkeit und Gewöhnung soll die Einnahme von Benzodiazepinen zulassungsgemäß eine Kurzzeitbehandlung sein (maximal 4 Wochen). Für eine längere Anwendung liegen nur wenige Studien mit Benzodiazepin-Analoga vor. So konnte für Eszopiclon und Zolpidem in plazebokontrollierten Studien eine Wirksamkeit auch über eine Zeit von sechs Monaten hinaus gezeigt werden (8, 9), wobei eine Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) vorteilhaft ist. Die Benzodiazepin-Analoga haben eine den Benzodiazepinen ähnliche schlaffördernde Wirkung, allerdings sind die antikonvulsiven und muskelrelaxierenden Wirkungen geringer. Das Risiko für Stürze ist aber ebenfalls erhöht (10). Eine Meta-Analyse fand insgesamt auch keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen im Vergleich zu Benzodiazepinen (11). Zusammenfassend ist die Nutzen-Risiko-Relation der Benzodiazepinrezeptor-Agonisten bei älteren Menschen als ungünstig einzuschätzen (11). Sie sollten daher nur bei erheblichen akuten Schlafstörungen und nur über einen kurzen Zeitraum verordnet werden.

Antihistaminika werden in der Indikation Insomnie zunehmend seltener verordnet, obwohl für Diphenhydramin ein mäßig positiver Effekt auf das Zielsymptom publiziert

wurde. Auch bei alten Menschen wurde in einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie ein positiver Effekt gezeigt (12). Eine prospektive Studie mit über 1.600 Teilnehmern und einer Nachbeobachtung von 10 Jahren fand allerdings, dass die regelmäßige Einnahme von Diphenhydramin mit einer schlechteren kognitiven Leistungsfähigkeit in der Mini Mental State Examination (MMSE) assoziiert ist (13). Anticholinerge Effekte wie Mundtrockenheit, Verstopfung sowie Sedierung auch tagsüber tragen zum negativen Gesamtprofil des Wirkstoffs bei, der somit bei älteren Menschen nicht zu empfehlen ist.

Melatonin in retardierter Form ist zugelassen zur Behandlung der primären Schlaflosigkeit bei Personen > 55 Jahre. In zwei doppelblinden Zulassungsstudien wurden für die Parameter Schlafqualität und Befinden nach dem Aufwachen zwar signifikante Unterschiede im Vergleich zu Plazebo gefunden. Die Wirkung ist allerdings recht schwach. In einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) mit 354 Patienten \geq 55 Jahren verkürzte sich die Einschlafzeit im Vergleich zu Plazebo um etwa 11 Minuten (Ausgangswert: 65 Min.; mit Melatonin: -24 Min., mit Plazebo: -13 Min.; 14). Unter Behandlung mit Melatonin wurde bisher kaum über schwere Nebenwirkungen oder Entzugsprobleme berichtet (15). Jedoch gibt es neuere Meldungen über Halluzinationen (16). Die Wirkung scheint sich bei längerer Einnahme nicht abzuschwächen. Studien nach der Zulassung („Postmarketing Surveillance“) belegen zudem keine Nebenwirkung nach dem Absetzen.

Für *Phytopharmaka* (z.B. Baldrian, Hopfenextrakt, Melisse, Passionsblume) kann aufgrund der Datenlage keine allgemeine Einschätzung oder Empfehlung gegeben werden. Zu *Baldrian* gibt es einige kontrollierte Studien, die auf eine leichte Verbesserung der Schlafqualität ohne wesentliche Nebenwirkungen hinweisen (17).

Sedierende Antidepressiva sind grundsätzlich nicht zur Therapie bei primärer Schlaflosigkeit zugelassen, werden aber trotzdem häufig in dieser Indikation verordnet. Die Wirksamkeit und Sicherheit ist bei älteren Patienten bisher nicht ausreichend evaluiert. In kleinen Studien konnte eine schlaffördernde Wirkung von Mirtazapin, Trazodon, Opipramol und Doxepin gezeigt werden (18).

Mirtazapin hat neben den antidepressiven auch sedierende Eigenschaften, die über Histamin-H₁-Rezeptoren bereits in niedriger Dosierung (15 mg) vermittelt und für die Behandlung der Schlaflosigkeit genutzt werden. Hauptnebenwirkungen sind auf Grund der langen HWZ morgendlicher Hangover und Tagesmüdigkeit. Durch anticholinerge Effekte kommt es häufig zur Mundtrockenheit. Die bei jüngeren Menschen oft problematische Zunahme des Körpergewichts kann bei der im Alter häufigen Malnutrition auch als Vorteil gesehen werden.

Bei *Trazodon* sind als Nebeneffekte morgendliche Sedierung und orthostatische Hypotension zu beachten, vor allem bei höherer Dosierung. Der Wirkstoff wird auch häufig zur Behandlung von Schlafstörungen im Rahmen von Demenzerkrankungen verwendet. Ein Cochrane Review konstatiert eine „gewisse“ Evidenz für die Wirksamkeit von 50 mg Trazodon in dieser Indikation, fordert aber ausreichend gepowerte Studien, um diesen Effekt besser belegen zu können (19).

Doxepin hat eine FDA-Zulassung zur Behandlung der Schlaflosigkeit. In einem RCT wurde ein positiver Effekt bei Schlafstörungen älterer Patienten gefunden (20). Allerdings wird der Nutzen bei alten Menschen durch häufigere kardiovaskuläre, urogenitale und gastrointestinale Nebenwirkungen eingeschränkt. Doxepin wurde daher auch als potenziell inadäquates Medikament eingestuft; dies gilt im Übrigen auch für andere ältere Antidepressiva, u.a. für Amitriptylin und Trimipramin (6, 7).

Wegen der schlaffördernden und sedierenden Wirkungen werden auch manche *Antipsychotika* (u.a. Prothipendyl, Melperon, Pipamperon, Quetiapin) außerhalb des Zulassungsbereichs zur Behandlung von Schlafstörungen verwendet. Die Wirkung ist jedoch nicht ausreichend belegt; außerdem wurde über höhere Letalität berichtet, besonders bei Demenzkranken (21).

Quetiapin, derzeit bei Schlafstörungen häufig verwendet, wirkt sedierend über Histamin-H₁- und Serotonin_{2a}-Rezeptoren. Nur in wenigen Studien wurde Quetiapin mit zugelassenen Schlafmitteln verglichen oder an Patienten mit Schlaflosigkeit und alterstypischen Komorbiditäten untersucht. Eine aktuelle Übersicht kommt zu dem Schluss, dass keine verlässlichen Daten für Quetiapin zur Behandlung von Schlaflosigkeit vorliegen. Wegen der Nebenwirkungen, darunter anhaltende

Sedierung und erhöhtes Sturzrisiko, wird von der längerfristigen Verordnung abgeraten (22).

Literatur

1. Ancoli-Israel, S.: Sleep Med. 2009, **10 Suppl. 1**, S7.
2. Guarnieri, B., und Sorbi, S.: Eur. Neurol. 2015, **74**, 43.
3. Morin, C.M, und Benca, R.: Lancet 2012, **379**, 1129. Erratum: Lancet 2012, **379**, 1488.
4. Holbrook, A.M., et al.: CMAJ 2000, **162**, 225.
5. Wang, P.S., et al.: Am. J. Psychiatry 2001, **158**, 892.
6. Holt, S., et al.: http://priscus.net/download/PRISCUS-Liste_PRISCUS-TP3_2011.pdf. Vgl. AMB 2012, **46**, 25.
7. Mann, E., et al.: Wien. Klin. Wochenschr. 2012, **124**, 160.
8. Krystal, A.D., et al.: Sleep 2008, **31**, 79.
9. Walsh, J.K., et al.: Sleep 2007, **30**, 959.
10. Wang, P.S., et al.: J. Am. Geriatr. Soc. 2001, **49**, 1685.
11. Glass, J., et al.: BMJ 2005, **331**, 1169. AMB 2008, **42**, 96.
12. Glass, J.R., et al.: J. Clin. Psychopharmacol. 2008, **28**, 182.
13. Basu, R., et al.: Am. J. Geriatr. Psychiatry 2003, **11**, 205.
14. Wade, A.G., et al.: Curr. Med. Res. Opin. 2007, **23**, 2597. S.a. AMB 2006, **40**, 37. AMB 2008, **42**, 96.
15. Ferracioli-Oda, E., et al.: PLoS One 2013, **8**, e63773.
16. <http://www.medsafe.govt.nz/searchResults.asp?q=melatonin>
17. Bent, S., et al.: Am. J. Med. 2006, **119**, 1005.
18. Walsh, J.K.: J. Clin. Psychiatry 2004, **65 Suppl. 16**, 41.
19. McCleery, J., et al.: Cochrane Database Syst Rev 2014;3:CD009178.
20. Scharf, M., et al.: J. Clin. Psychiatry 2008, **69**, 1557.
21. Jeste, D.V., et al.: Neuropsychopharmacology 2008, **33**, 957.
22. Anderson, S.L., et al.: Am. J. Health Syst. Pharm. 2014, **71**, 394.