

## Schlafstörungen

# Was sie bewirken und wie sie behandelt werden

**Schlafstörungen bei Hirn Schlagpatienten sind gefährlich, und eine kurze Schlafdauer ist schlecht für den Blutdruck. Ein neues Schlafmittel erweitert die Therapie. Prof. Dr. Birgit Högl, Leiterin des Bereichs Schlafmedizin, Stv. Direktorin Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, fasste an der neurologischen Fortbildungsveranstaltung expanda die neuen Erkenntnisse im letzten Jahr im Bereich Insomnie zusammen.**

**E**in gestörter Schlaf hat mannigfaltige Konsequenzen. Bei Patienten mit Hirn Schlag können multiple Schlaf-Wach-Störungen beispielsweise ein Prädiktor für erhöhtes zerebro-kardiovaskuläres Risiko oder Tod sein. Dies zeigte die Berner Forschungsgruppe um Prof. Claudio Bassetti. Ihre prospektive Kohortenstudie hatte das Ziel, einen neu entwickelten «sleep burden index» zu untersuchen, der den Einfluss von multiplen Schlaf-Wach-Störungen erfassen soll. Dazu wurden 437 konsekutive Patienten mit akutem Schlaganfall (87%) oder transientser ischämischer Attacke (TIA) (13%) prospektiv rekrutiert (36% Frauen). Das mittlere Alter betrug 65,1 Jahre, der mittlere NIHSS- (National Institutes of Health Stroke-)Score bei Aufnahme 3,5.

Dabei wurden die folgenden Schlaf-Wach-medicinischen Erkrankungen evaluiert, aus denen der «sleep burden index» berechnet wurde: schlafbezogene Atmungsstörungen (Screening), Insomnie (mittels insomnia severity index), Restless-Legs-Syndrom (RLS Rating Scale) und selbstberichtete Schlafdauer 1 und 3 Monate nach dem Ereignis.

Im Ergebnis hatten zwei Drittel der Patienten einen erhöhten Respiratory Event Index > 5 pro Stunde als Hinweis auf eine schlafbezogene Atemstörung, ein Viertel eine Insomnie mit Insomnia Severity Index > 10. RLS war bei 6,4% vorhanden, und 13,7% der Patienten hatten eine überlange Schlafdauer 3 Monate nach dem Schlaganfall. In der Follow-up-Zeit trat bei 16% (70/437) mindestens ein zerebro-kardiovaskulärer Event auf.

Der «sleep burden index» war assoziiert mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse inklusive Tod (Odds Ratio [OR]: 1,8 pro Indexeinheit, 95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,19–2,72,  $p = 0,0056$ ).

Das Vorhandensein von multiplen schlafmedizinischen Erkrankungen (Schlaf-Wach-Störungen) stellt damit ein Risiko für nachfolgende zerebro-kardiovaskuläre Ereignisse und Tod in

den ersten 3 Jahren nach Schlaganfall dar, so das Fazit der Autoren. Das bedeutet, dass es sich lohnt, sowohl in der akuten Phase des Schlaganfalls als auch bei den Follow-up-Untersuchungen nach diesen Störungen zu fragen, so Högl (1).

### Kurze Schlafdauer erhöht den Blutdruck

In den letzten Jahren wurde an einer genaueren Phänotypisierung der Insomnie gearbeitet. Ein wichtiges Konzept in diesem Zusammenhang ist die Insomnie mit objektiv verkürzter Schlafdauer (< 6 Std.) im Vergleich zur Insomnie mit objektiv «normaler» beziehungsweise nicht verkürzter Schlafdauer. In einer kürzlich publizierten Studie mit 1413 Teilnehmern zum Zusammenhang zwischen polysomnografisch erfasster Schlaflosigkeit und Hypertonieinzidenz hatten nach 5 Jahren Beobachtungszeit 31% der Teilnehmer eine Hypertonie entwickelt. Jene mit Insomnie und einer Schlafdauer < 6 Stunden hatten ein doppelt so hohes Risiko für eine Hypertonie als solche mit > 6 Stunden Schlaf (2).

### Insomnie-Therapie mit mehr Möglichkeiten

Zur Behandlung der chronischen Insomnie wurde der duale Orexin-Rezeptorantagonist (DORA) Daridorexant zugelassen. Dazu geführt haben zwei grosse, 3 Monate dauernde randomisierte Studien, die an 156 Zentren in 18 Ländern durchgeführt wurden und gesamthaft mehr als 1800 durchschnittlich 55-jährige Teilnehmer umfassten (930 bzw. 924). In Studie 1 erhielten Erwachsene mit chronischer Insomnie Daridorexant 50 mg, 25 mg oder Plazebo, in Studie 2 wurde Daridorexant 25 mg vs. 10 mg vs. Plazebo verabreicht. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Wachzeit während der Nacht (wakefulness after sleep onset) und die Lantenzzeit zum konsolidierten Schlaf. Als sekundäre Endpunkte galten Patientenanga-

ben zu Schlafdauer und zu Tagesmüdigkeit. Die Ergebnisse zeigten eine dosisabhängige Wirkung. In der Dosierung von 50 mg, der empfohlenen Dosis, zeigte sich eine signifikante Wirkung in allen Endpunkten. Die Nebenwirkungsrate war tief und lag unter Daridorexant 50 mg bei 1%, unter Plazebo bei 3%. Als häufigste Nebenwirkungen wurden Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Fatigue, Schwindel, Nausea, Somnolenz und Sturz angegeben. Stürze waren unter Daridorexant jedoch nicht häufiger als unter Plazebo. Spezielle Nebenwirkungen wie starke Tagesmüdigkeit, Schlafparalysen und schlafbezogene Halluzinationen traten unter Daridorexant selten (< 1%) auf (3). Im Gegensatz zu Benzodiazepinen und Z-Substanzen ist auch bei einem Langzeiteinsatz von > 1 Jahr keine Rebound-Insomnie nach Absetzen und kein Wirkverlust über die Zeit zu beobachten (4). Eine Posthoc-Analyse hatte überdies gezeigt, dass die Substanz bei älteren Patienten gut verträglich und offenbar möglicherweise noch besser wirksam ist als bei jüngeren (5).

Gemäss der überarbeiteten europäischen Guideline für Diagnose und Therapie der Insomnie ist kognitive Verhaltenstherapie (KVT) die Therapie der ersten Wahl. Wenn die KVT nicht verfügbar oder nicht ausreichend wirksam ist, kann als zweite Option eine pharmakologische Behandlung eingesetzt werden. Grad-A-Empfehlungen werden für Benzodiazepine, Z-Substanzen sowie Daridorexant gegeben, für Letzteres auch länger als 3 Monate. Niedrig dosierte, sedierende Antidepressiva können zur Kurzzeitbehandlung der Insomnie eingesetzt werden (Grad B). Bei älteren Patienten kann auch retardiertes Melatonin bis zu 3 Monate zum Einsatz kommen (Grad B). Antihistaminika, Antipsychotika, nicht retardiertes Melatonin, Ramelteon und Phytotherapeutika werden für die Behandlung der Insomnie dagegen nicht empfohlen (6).

Valérie Herzog

Quelle: «Schlaf», expanda, 26.–27. Januar 2024, virtuell

#### Referenzen:

- Duss SB et al: Frequency and evolution of sleep-wake disturbances after ischemic stroke: A 2-year prospective study of 437 patients. *Sleep Med.* 2023;101:244-251. doi:10.1016/j.sleep.2022.10.007.
- Dai Y et al: Insomnia with objective, but not subjective, short sleep duration is associated with increased risk of incident hypertension: the Sleep Heart Health Study. *J Clin Sleep Med.* 2023 Aug 1;19(8):1421-1428. doi: 10.5664/jcs.m.10570.

3. Mignot E et al.: Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol.* 2022 Feb;21(2):125-139. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00436-1.
4. Kunz D et al.: Long-term safety and tolerability of Daridorexant in patients with insomnia disorder. *CNS Drugs.* 2023 Jan;37(1):93-106. doi: 10.1007/s40263-022-00980-8.
5. Fietze I et al.: Efficacy and safety of Daridorexant in older and younger adults with insomnia disorder: a secondary analysis of a randomised placebo-controlled trial. *Drugs Aging.* 2022 Oct;39(10):795-810. doi: 10.1007/s40266-022-00977-4.
6. Riemann D et al.: The european insomnia guideline: an update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res.* 2023 Dec;32(6):e14035. doi: 10.1111/jsr.14035.