

Insomnietherapie mit Schlafmitteln

Nur vorsichtig und kurzfristig einsetzen

Bei der Behandlung der Insomnie sind nicht pharmakologische Massnahmen zwar schwieriger umzusetzen, dafür ohne Nebenwirkungen. Mit solchen, darunter auch Auswirkungen auf das Gedächtnis, ist z.B. beim Einsatz von Benzodiazepinen zu rechnen. Andere Schlafmittel scheinen diesbezüglich weniger problematisch, die Datenlage ist jedoch schwach, wie Prof. Dr. Nicolas Schaad, Pharmacie interhospitalière de la Côte, Université de Genève, Faculté de médecine, am Frühjahrskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM) in Lausanne berichtete.

Im Jahr 1925 erhielten die Patienten, die unter Insomnie litten, einen Tee aus Schlafmohn. Dieser wurde damals als einfachste Methode der Insomniebehandlung empfohlen. Der Mohnaufguss sollte für einen ruhigen Schlaf ohne Unwohlsein oder Benommenheit am nächsten Tag, wie Prof. Schaad einen medizinischen Leitfaden für die Praxis aus jener Zeit zitierte. War die Insomnie gastrischer Natur, empfahl der Leitfaden einen Haschischextrakt zur Verbesserung der Verdauung, der Entleerung sowie des Schlafs. Insomnie ist auch hundert Jahre später sehr häufig. Gründe dafür können Stress an der Arbeit und im Alltag sowie psychische und somatische Erkrankungen, z.B. Adipositas, sein. Mit steigendem Body-Mass-Index nimmt die Schlafdauer ab (1).

Die europäischen Guidelines 2023 empfehlen für die Behandlung der chronischen Insomnie, erst nicht pharmakologische Möglichkeiten wie die Verhaltenstherapie auszuschöpfen. Dies auch bei Patienten mit Komorbiditäten und aus allen Altersklassen (2). Ist die Wirkung nicht ausreichend, sind pharmakologische Massnahmen empfohlen. Für die Behandlung ≤ 4 Wochen kommen Benzodiazepine und Benzodiazepin-Rezeptoragonisten (Z-Substanzen), der Orexin-Rezeptorantagonist Daridorexant (Quviviq®) sowie tief dosierte sedierende Antidepressiva zum Einsatz. Für eine Langzeittherapie und nach Abwägung von Nutzen und Risiko können Daridorexant sowie retardiertes Melatonin erwogen werden (2).

KURZ UND BÜNDIG

- Bislang gibt es keine idealen Wirkstoffe.
- Kurzfristig sind Z-Substanzen sicherlich empfehlenswerter als Benzodiazepine.
- Antihistaminika sind weit weniger gut untersucht.
- Orexin-Antagonisten sind eine interessante Option, es fehlen jedoch Erfahrungswerte, z.B. hinsichtlich der langfristigen Auswirkungen auf das Gedächtnis.

Benzodiazepine: negative Wirkung auf Kognition

Hinsichtlich der Wirkung von Benzodiazepinen und Z-Substanzen gibt es viel Erfahrung. Die Hoffnung, dass sich unter Z-Substanzen weniger sturzbedingte Hüftfrakturen ereignen als unter Benzodiazepinen, hat sich nicht erfüllt. Das Risiko ist gemäss einer Metaanalyse etwa gleich hoch (3). Neben dem bekannten Gewöhnungseffekt führt eine weitere Nebenwirkung zur kognitiven Verschlechterung unter Langzeittherapie mit Benzodiazepinen. Sie betrifft alle Domänen, und dies stärker bei Frauen (4). Nach Absetzen der Therapie ist die beeinträchtigte kognitive Funktion sechs Monate später nicht vollständig restituiert, wie eine Metaanalyse zeigte, was auf möglicherweise bleibende Defizite hinweist (5). Eine weitere Metaanalyse zum Risiko einer Demenzentwicklung durch Sedativa und Hypnotika fand einzig für Benzodiazepine ein erhöhtes Risiko, das aber nach Ausschluss von Studien, bei denen eine umgekehrte Kausalität und eine Verzerrung durch die Indikation möglich waren, nicht bestehen blieb. Trotzdem sollte dieser potenzielle Zusammenhang weiterverfolgt werden (6).

Ein weiterer Hinweis auf einen problematischen Effekt auf die Kognition betrifft das glymphatische System. Dieses sorgt für die Selbstreinigung des Gehirns und «entsorgt» Proteine wie Betaamyloid und Tau via Blutbahn (7). Das glymphatische System ist während des Schlafs sehr aktiv. Bei Erkrankungen wie Alzheimer-Demenz, vaskulärer Demenz, Morbus Parkinson und chronischer traumatischer Enzephalopathie ist es gestört (7). Einer Untersuchung zufolge könnte Zolpidem das glymphatische System beeinträchtigen (8), ob das auch für Benzodiazepine und andere Schlafmittel gilt, ist nicht bekannt, wie Prof. Schaad berichtete.

Eine weiteres Caveat bei Benzodiazepinen betrifft das erhöhte Risiko von Pneumonien um 25%, das nach Absetzen aber wieder sinkt (9). Benzodiazepine erhöhen die Gesamtmortalität nicht (10), ebenso wenig das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Letzteres gilt auch für Z-Substanzen (11). Hingegen ist nach stattgehabtem Myokardinfarkt das Risiko für Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität

unter Benzodiazepinen und Z-Substanzen um 30 bzw. 40% erhöht (12).

Stellenwert der Antihistaminika

Histamin spielt neben anderen Neurotransmittern eine zentrale Rolle für die Schlaf-Wach-Regulation. Es ist besonders aktiv während der Wachphasen. H1-Antihistaminika der ersten Generation passieren die Blut-Hirn-Schranke und haben deshalb einen sedierenden Effekt. Dazu gehören z.B. Diphenhydramin (Benocten®), Doxylamin (Sanalepsi®), Dimetinden (Feniallerg®) und Hydroxyzin (Atarax®). Mit ihrer langen Halbwertszeit (6–20 Stunden) (13) kann es zu einer Morgenmüdigkeit kommen, was die Anwendung zu diesem Zweck etwas einschränkt, so Prof. Schaad. Auch einige Antidepressiva haben unter anderem einen antihistaminergen Effekt wie z.B. Trazodon (Trittico®) und Mirtazapin (Remeron®). Mirtazapin wurde in der MIRAGE-Studie kürzlich bei 57 Patienten ≥ 65 Jahre mit chronischer Insomnie untersucht. Schlaflatenz, Dauer und Tiefe verbesserten sich nach 28 Tagen im Vergleich zur Placebogruppe signifikant. Allerdings beendeten in der Verumgruppe sechs Teilnehmer die Studie nebenwirkungsbedingt vorzeitig, in der Placebogruppe eine Person. Häufige Nebenwirkungen waren Tagesmüdigkeit, abnormale Träume, Schwindel und Tinnitus (14).

Auch Quetiapin (Seroquel®, Generika) hat einen H1-antihistaminergen Effekt, der bei tiefen Dosierungen (< 50 mg) zum Tragen kommt. Für eine antipsychotische Wirkung ist hingegen eine Blockade der Dopaminrezeptoren D2 nötig, wozu es wesentlich höhere Dosen brauche, so Prof. Schaad.

Als Langzeittherapie ist aber auch tief dosiertes Quetiapin (< 50 mg) problematisch, denn es erhöht das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis (15).

Orexin-Rezeptorantagonisten

Orexine sind an der Aufrechterhaltung der Wachheit beteiligt. Durch die duale Antagonisierung der Rezeptoren OX1R und OX2R erfolgt ein schlaffördernder Effekt. Ein Vertreter dieser Klasse ist Daridorexant. Vorteile im Vergleich zu Benzodiazepinen sind das Ausbleiben von Abhängigkeitsentwicklung, Amnesie, Reboundinsomnie und Atemdepression. Allerdings kann es zu Halluzinationen, Schwierigkeiten, wach zu werden, und zu Morgenmüdigkeit kommen und dazu evtl. zu Verwirrtheit, Gangunsicherheit und Stürzen (16).

Was bringt Melatonin?

Melatonin, gebildet aus Serotonin, wird nachts aus der Epiphyse ausgeschüttet (17). Es wird zunehmend zur Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt, doch seine allgemeine Wirksamkeit bleibt aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse der vorliegenden Studien unklar. Ein kürzlich publizierter Review mit Metaanalysen untersuchte die Auswirkungen von exogen verabreichtem Melatonin auf die Schlafqualität. Dazu wurden 57 systematische Reviews mit 227 Metaanalysen zusammengefasst. Von 215 Metaanalysen, in denen Melatonin mit Placebo verglichen wurde, sprachen 80,9% für Melatonin, 7,9% für das Placebo, 11,2% kamen zu un-

klaren Ergebnissen. Nebenwirkungen waren häufig und im Allgemeinen leicht. Am häufigsten wurden Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden und Schwindel beobachtet. Trotz der Heterogenität der Untersuchungsmethoden und der Definition der Endpunkte sprach die Evidenz durchweg für Melatonin gegenüber Placebo (18).

Die Wirkung von Melatonin beruht auf der Verkürzung der Schlaflatenz, der Erhöhung der Schlafdauer und der Verbesserung der Schlafqualität (19). Melatonin kann sowohl Kindern (Mellozzan®) als auch Personen > 55 Jahre (Circadin®, Generika) verabreicht werden. ■

Valérie Herzog

Quelle: «Mieux naviguer dans la gestion des somnifères». Frühjahrskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM), 20.–22.5.2026, Lausanne

Referenzen:

1. Lowe DA et al.: Effects of Time-Restricted Eating on Weight Loss and Other Metabolic Parameters in Women and Men With Overweight and Obesity. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(11):1491-1499, doi:10.1001/jamainternmed.2020.4153
2. Riemann D et al.: The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res*. 2023;32(6):e14035. doi:10.1111/jsr.14035
3. Donnelly K et al.: Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0174730. doi:10.1371/journal.pone.0174730
4. Barker MJ et al.: Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(3):437-454. doi:10.1016/S0887-6177(03)00096-9
5. Barker MJ et al.: Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(3):437-454. doi:10.1016/S0887-6177(03)00096-9
6. AlDawsari A et al.: Use of sedative-hypnotic medications and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(4):1567-1589. doi:10.1111/bcp.15113
7. Chen S et al.: Glymphatic system: a self-purification circulation in brain. *Front Cell Neurosci*. 2025;19:1528995. Published 2025 Feb 12. doi:10.3389/fncel.2025.1528995
8. Gayger-Dias V et al.: Zolpidem May Affect Glial Flow in Addition to Norepinephrine-Mediated Vasomotility of the Glymphatic System. *CNS Drugs*. 2026;40(3):279-281. doi:10.1007/s40263-025-01269-2
9. Sun GQ et al.: Benzodiazepines or related drugs and risk of pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34(4):513-521. doi:10.1002/gps.5048
10. Paterno E et al.: Benzodiazepines and risk of all cause mortality in adults: cohort study. *BMJ*. 2017;358:j2941. Published 2017 Jul 6. doi:10.1136/bmj.j2941
11. Yang R et al.: Association of benzodiazepine and Z-hypnotic use with cardiovascular disease risk: insights from a prospective study of 10 million people in China. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2024;78(12):776-782. doi:10.1111/pcn.13735
12. Liu S et al.: Use of benzodiazepine and Z-drugs and mortality in older adults after myocardial infarction. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2023;38(1):e5861. doi:10.1002/gps.5861
13. Vandenbergh-Dürri S et al.: Antihistaminiques: une histoire sans fin [Antihistamines: An ongoing narrative]. *Rev Med Suisse*. 2024;20(868):711-719. doi:10.53738/REVME2024.20.868.711
14. Nguyen PV et al.: Mirtazapine for chronic insomnia in older adults: a randomised double-blind placebo-controlled trial-the MIRAGE study. *Age Ageing*. 2025;54(3):afaf050. doi:10.1093/ageing/afaf050
15. Højlund M et al.: Use of low-dose quetiapine increases the risk of major adverse cardiovascular events: results from a nationwide active comparator-controlled cohort study. *World Psychiatry*. 2022 Oct; 21(3):444-451. doi:10.1002/wps.21010
16. Scammell TE et al.: Orexin receptors: pharmacology and therapeutic opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2011;51:243-66. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010510-100528
17. Brzezinski A: Melatonin in humans. *N Engl J Med*. 1997 Jan 16; 336(3):186-95. doi:10.1056/NEJM199701163360306
18. Iyer S et al.: Exogenous Melatonin and Sleep Quality: A Scoping Review of Systematic Reviews. *J Clin Pharmacol*. 2026 Feb;66(2):e70115. doi:10.1002/jcph.70115
19. Ferracioli-Oda E et al.: Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2018;16(1):113-118. doi:10.1176/appi.focus.16101