

STEFFEN HEGER, KÖLN

Schlafstörungen bei Menschen mit HIV

Schlafstörungen erfordern – wenn sie länger als vier Wochen anhalten und zu einer deutlichen subjektiven Beeinträchtigung führen – eine differenzierte Diagnostik und Therapie. Bei Menschen mit HIV sind dabei einige Besonderheiten zu beachten.

Schlafstörungen gehören zu den häufigsten gesundheitlichen Beschwerden. In der Allgemeinbevölkerung leidet etwa jede*r Zehnte unter einer chronischen Insomnie.¹ Bei PLWH[#] ist es etwa jede*r Fünfte.^{7,22} Vorübergehende Schlafstörungen, z.B. in seelischen Belastungssituationen, kommen noch erheblich häufiger vor.⁷ In einer repräsentativen Studie¹⁷ klagten 80% der Arbeitnehmer*innen über Schlafstörungen. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer.

Chronische Schlafstörungen beeinträchtigen nicht nur die Lebensqualität. Sie begünstigen kognitiven Abbau, Stoffwechselstörungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Sie stören zirkadiane Rhythmen und können die Funktion des Immunsystems beeinträchtigen. Schlafstörungen erhöhen das Unfallrisiko und können seelische Störungen einschließlich Substanzabhängigkeit nach sich ziehen.^{1,2,10,22,25}

Einen **Krankheitswert** haben Schlafstörungen, wenn sie über mehr als einen Monat anhalten, mindestens dreimal pro Woche auftreten und/oder zu einer deutlichen subjektiven Beeinträchtigung führen.^{3,4}

VIER FORMEN

Man unterscheidet quantitative (zu wenig bzw. zu viel Schlaf) von qualitativen (Auffälligkeiten des Schlafrhythmus bzw. des Schlafablaufs) Schlafstörungen:

Insomnien: Hier ist das Schlafbedürfnis größer als das Schlafvermögen,

woraus ein Schlafmangel folgt. Insomnien stellen mit Abstand die häufigste Schlafstörung dar. Sie treten als Einschlafstörungen (Dauer zwischen Zubettgehen und Einschlafen >30 Minuten), Durchschlafstörungen (flacher, unterbrochener bzw. unruhiger Schlaf) und Früherwachen mit oder ohne Wiedereinschlafen auf. Das Schlafbedürfnis ist individuell unterschiedlich und liegt meistens zwischen sechs und neun Stunden. Die Gesamtschlafdauer nimmt mit zunehmendem Alter ab.^{1,2,4,28}

Exzessive Tagesschläfrigkeit/Hyper-somnien: Diese Störungen sind gekennzeichnet durch eine verlängerte Gesamtschlafdauer, ausgeprägte Tagesmüdigkeit sowie leichtes Einschlafen insbesondere bei monotonen Tätigkeiten und reizarmer Umgebung.^{1,29}

Zirkadiane Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus: Die betroffenen Personen können nicht schlafen wenn es gewünscht ist und schlafen ein, wenn Wachsein gewünscht wäre. Die häufigsten zirkadianen Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus sind der Jet-Lag und Schlafstörungen bei Schichtarbeiter*innen.^{1,30}

Parasomnien: Sie imponieren durch Auffälligkeiten in bestimmten Schlafphasen, etwa beim Aufwachen (z.B. Schlafwandeln, Pavor nocturnus), beim Einschlafen (z.B. Einschlafzuckungen, Sprechen im Schlaf), während des REM-Schlafs (z.B. Alpträume, Schlafparalyse) oder sonstige Auf-

fälligkeiten im Schlaf wie Zähneknirschen (Bruxismus).^{1,2,4}

LEITSYMPTOME

Als Leitsymptome beschreiben Patient*innen häufig die Folgen des gestörten Schlafs: Beeinträchtigtes Wohlbefinden tagsüber, exzessive Tagesmüdigkeit, Leistungsminderung, Konzentrationsstörungen, Reizbarkeit und innere Unruhe. Auch die Schlafstörungen selbst werden natürlich berichtet, also Ein- und Durchschlafschwierigkeiten, unruhiger Schlaf, häufiges Aufwachen in der Nacht und Früherwachen – mehr oder weniger lang vor dem gewünschten Aufstehzeitpunkt und mit bzw. ohne Wiedereinschlafen.^{1,2,4}

Bereits aus der Anamnese und der Beschreibung des Problems in den Worten des/der Patient*in können sich Hinweise auf die Ursache der Schlafstörung ergeben. Wenn Patient*innen zum Beispiel schildern, ihr „Kopfkino“ oder das „Nicht abschalten können“ führten dazu, dass sie sich nach dem Zubettgehen stundenlang hin und her wälzten und nicht einschlafen könnten, weist dies eher auf psychische Ursachen hin. Wenn jemand dagegen beschreibt, im Lauf der Nacht alle paar Stunden mit Harndrang aufzuwachen und dann zur Toilette gehen zu müssen, wird man zuerst körperliche Ursachen wie z.B. zu große abendliche Flüssigkeitszufuhr, zu späte Einnahme eines Diuretikums, Herzinsuffizienz oder eine Blasenerkrankung ausschließen.

[#] PLWH = People Living With HIV

Schlafstörungen: Wichtige Fakten

- Schlafstörungen kommen bei PLWH sehr häufig vor. Sie werden häufig übersehen oder in ihrer Bedeutung unterschätzt.
- Einen Krankheitswert haben Schlafstörungen, wenn sie über mehr als einen Monat und mindestens dreimal pro Woche auftreten und/oder zu einer deutlichen subjektiven Beeinträchtigung führen.
- Chronische Schlafstörungen stellen einen Risikofaktor für ernsthafte seelische und körperliche Folgeerkrankungen dar und sind daher ernst zu nehmen.
- Ein besonderes Risiko besteht im Missbrauch schlaffördernder Substanzen. Dazu gehören Alkohol, Psychopharmaka und illegale Substanzen wie Cannabis.
- Chronische Schlafstörungen können Symptom einer behandlungsbedürftigen und behandelbaren körperlichen oder seelischen Grunderkrankung sein. Sie bedürfen deswegen immer einer ärztlichen Differenzialdiagnostik.

Tab. 1

PSYCHISCHE URSACHEN

Häufig treten Schlafstörungen im Zusammenhang mit akuten Krisen oder länger anhaltenden seelischen Belastungen im Sinn einer **akuten Belastungsreaktion** oder **Anpassungsstörung** auf. Diese sind bei HIV-Patient*innen nach der Erstdiagnose ebenso zu beobachten wie bei Verschlechterungen des Gesundheitszustandes bzw. interkurrenten Erkrankungen, da es in diesen Situationen zu einer existenziellen Verunsicherung kommt, auch wenn diese aus medizinischer Sicht nicht gerechtfertigt erscheinen mag. Natürlich kommen auch von HIV unabhängige Krisenanlässe vor wie berufliche und familiäre Konflikte, Partnertrennungen oder schwere Erkrankungen und Todesfälle im Umfeld. Die Corona-Pandemie stellte insbesondere für bestimmte Risikogruppen einen enormen Stressor dar, wobei Schlafstörungen zu den häufigsten Frühwarnzeichen einer drohenden seelischen Dekompensation zählen. Zu diesen Risikogruppen gehören 1. Mitarbeitende von Gesundheitsberufen, 2. Personen mit seelischen Vorerkrankungen, die unter der zusätzlichen Belastung dekomensieren können

und 3. Personen, die potenziell traumatischen Ereignissen ausgesetzt sind wie z.B. Erkrankung oder Tod von Angehörigen und Personen, bei denen wegen eigener Erkrankung oder Infektionsverdacht Isolation bzw. Quarantäne notwendig wurde.¹⁸ Bei **Depressionen** gehört gestörter Schlaf zu den häufigsten Symptomen. Da PLWH deutlich häufiger von depressiven Erkrankungen betroffen sind als die Allgemeinbevölkerung, bietet sich die routinemäßige Anwendung eines Screening-Instruments auf depressive Symptome an.⁶ Der PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) ist ein im Internet frei verfügbarer Fragebogen (Abb. 1) zur Selbsteinschätzung, der innerhalb von ein bis zwei Minuten durch die Patient*innen ausgefüllt werden kann. Die Auswertung geht noch schneller. Vorkenntnisse in der Testdiagnostik sind nicht erforderlich. Im Gespräch kann auch die Kurzform PHQ-2 verwendet

werden, die nur aus zwei Fragen besteht, mit denen die beiden Hauptkriterien einer depressiven Episode (Verlust von Freude und Interesse, niedergeschlagene und hoffnungslose Stimmung) abgefragt werden (Abb. 1). Auch **Angsterkrankungen** wie Panikstörungen und Generalisierte Angststörungen können den Schlaf beeinträchtigen, z.B. wenn jemand durch eine Panikattacke aus dem Schlaf gerissen wird oder wenn Zukunftsängste und Grübeln vom Schlaf abhalten. Gerade in diesen Fällen ist eine sorgfältige Anamnese erforderlich, um organische Ursachen (Schlaf-Apnoe, kardiale, pulmonale oder hormonelle Erkrankungen) oder Parasomnien (Pavor nocturnus) auszuschließen, da diese einen anderen therapeutischen Zugang erfordern. Zum Screening auf Angsterkrankungen eignet sich der Fragebogen GAD-7, der ebenfalls im Internet frei verfügbar ist.

SUBSTANZKONSUM

Die Frage nach Medikamenten und Substanzkonsum sollte immer gestellt werden. Bei PLWH ist von einer größeren Konsumhäufigkeit insbesondere illegaler Substanzen auszugehen als in der Allgemeinbevölkerung.¹⁹ Alkohol wird mitunter als eine Art „Selbstmedikation“ bei Schlafstörungen verwendet. Während Alkohol beim

| Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-2) | | | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der <u>letzten 2 Wochen</u> durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt? | Überhaupt nicht | An einzelnen Tagen | An mehr als der Hälfte der Tage | Beinahe jeden Tag |
| Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |

Abb. 1

Einschlafen helfen mag, stört er das Durchschlafen und geht mit dem Risiko der körperlichen und psychischen Abhängigkeitsentwicklung einher.² Ein psychisches Abhängigkeitsrisiko besteht auch bei Cannabis.³

Gefragt werden sollte außerdem nach der Einnahme frei verkäuflicher Schlafmittel, da diese von Patient*innen häufig nicht spontan berichtet wird. Weit verbreitet sind Antihistaminika, z.B. Diphenhydramin und Doxylamin.⁵

Keine Schlafmittel im engeren Sinn aber ebenfalls überwiegend frei verkäuflich und weit verbreitet sind Johanniskrautpräparate, die wegen der Induktion des CYP450-Systems und von p-Glykoprotein die Wirkung der ART beeinträchtigen können.⁵

Insbesondere **Partydrogen** und einige Substanzen, die im Rahmen von **Chemsex** konsumiert werden, verursachen fast regelhaft Schlafstörungen. Das gilt vor allem für Ecstasy, Amphetamin, Crystal Meth (Methamphetamin) sowie neuere amphetaminartig wirkende Substanzen wie Mephedron (4-MMC) und Metaphedron (3-MMC). Hier würde Abstinenz die Schlafstörungen in der Regel kurzfristig zum Verschwinden bringen.^{13, 14}

ARZNEIMITTEL-NEBENWIRKUNG

Schlafstörungen können außerdem als **unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)** auftreten. Müdigkeit und Sedierung als Nebenwirkung ist für zahlreiche Wirkstoffe beschrieben und Grundlage entsprechender Warnhinweise in Beipackzettel und Fachinformation. Arzneimittel können aber nicht nur Hypersomnien, sondern auch Insomnien und Parasomnien – oft in Form abnormer Träume – verursachen. Das gilt auch für die ART. Am häufigsten wird dies heute unter Integrasehemmern (z.B. Dolutegravir und Bictegravir),

aber auch unter älteren NNRTI (z.B. Efavirenz) beschrieben.^{3,23,24} Diese neuropsychiatrischen Nebenwirkungen werden von den Patient*innen häufig nicht spontan berichtet und daher in ihrer Häufigkeit unterschätzt. Es lohnt sich also, direkt danach zu fragen.

Wenn jemand unter Behandlung mit einem INSTI Schlafstörungen entwickelt hat, kann er von der Umstellung auf einen anderen INSTI profitieren. Gleiches gilt von der Umstellung von älteren auf neuere NNRTI.²⁴

Schlafstörungen als UAW können subjektiv belastend sein und – wie alle Medikamentennebenwirkungen – die Adhärenz gefährden.²⁰ In Studien zur ART führten Schlafstörungen nicht selten sogar zum Abbruch der Therapie.^{6,23,24}

Arzneimittel, die Schlafstörungen verursachen können

- Appetitzügler
- Asthma-, Grippe- und Schnupfenmittel: Theophyllin, 2-Sympathomimetika (auch inhalativ), Pseudoephedrin
- Antibiotika: Gyrasehemmer, Makrolide
- Antihypertensiva: Beta-Rezeptoren-Blocker, ACE-Hemmer, Kalzium-Antagonisten
- Cholesterinsenker
- Diuretika
- Anticholinergika: Trizyklische Antidepressiva, Mittel zur Behandlung der Harninkontinenz
- Nicht-sedierende Antidepressiva (auch Alpträume)
- Koffeinhaltige Schmerzmittel
- Nootropika (z.B. Piracetam)
- Schilddrüsenhormone
- Steroide: Sexualhormone (auch Anabolika) und Glukokortikoide
- Stimulanzien: Amphetamine, Methylphenidat
- Antiparkinsonmittel
- Interferone
- ART: v.a. INSTI, ältere NNRTI

Tab. 2

Es ist dann mit den Betroffenen abzuwägen, ob die Nebenwirkung im Sinn einer Nutzen-Risiko-Abwägung toleriert werden kann oder ob ein Wechsel der ART lohnend erscheint.

Eine Vielzahl anderer Arzneimittel kann ebenfalls zu Schlafstörungen führen, meist in Form von Insomnien und/oder veränderter Traumtätigkeit bis hin zu Alpträumen. Insbesondere durch anticholinerg wirksame Substanzen (wozu auch einige Antidepressiva gehören) können Parasomnien wie z.B. das Restless Legs Syndrom ausgelöst oder verstärkt werden.

Zu bedenken ist außerdem, ob eine Rebound-Insomnie nach Absetzen eines über längere Zeit hinweg eingenommenen Hypnotikums vorliegen könnte. Eine Übersicht zu Arzneimitteln, welche Schlafstörungen verursachen können, findet sich in Tabelle 2.^{5, 15}

ORGANISCHE ERKRANKUNGEN

Andere **organische Ursachen** von Schlafstörungen sind seltener. Da sie jedoch einer spezifischen Behandlung zugänglich sein können, sollten sie in die Differenzialdiagnostik einbezogen werden.

Gerade bei PLWH sind **neurologische Erkrankungen** zu bedenken. Bei den Erkrankungen des zentralen Nervensystems sind die HIV-assoziierte Demenz (HAD), Gehirninfektionen durch opportunistische Erreger und Anfallsleiden auszuschließen. Bei der HAD besteht häufig ein vermehrtes Schlafbedürfnis (Hypersomnie). Bei Anfallsleiden können Einschlafattacken ebenso auftreten wie eine starke Müdigkeit nach dem Anfall. Plötzliches Einschlafen tagsüber und starke Tagesmüdigkeit sollten daher immer Anlass zur fachneurologischen Untersuchung geben. Auch Erkrankungen des peripheren Nervensystems wie Polyneuro-

pathien (PNP) und das Restless Legs Syndrom (RLS) kommen als Ursachen von Schlafstörungen in Frage. Bei PNP sind es häufig die damit verbundenen brennenden Schmerzen, beim RLS die unwillkürlichen nächtlichen Beinbewegungen, welche die Patient*innen am Schlafen hindern.^{3,11}

Auch **internistische Erkrankungen** können die Ursache sein. Dazu zählen Herz- und Lungenerkrankungen, wenn z.B. Atemnot am Schlafen hindert, Schmerzsyndrome, maligne Erkrankungen und chronische Infektionen. Unter den endokrinen Störungen ist vor allem die Hyperthyreose ein Chamäleon, weil sie eine Vielzahl psychischer Symptome verursachen kann, von Angstanfällen bis zu Schlaflosigkeit. Auch bei M. Cushing gehören, neben anderen psychischen Veränderungen, Schlafstörungen zu den möglichen Symptomen.¹² Schlafstörungen in der Schwangerschaft sind unter anderem auf die veränderte hormonelle Situation zurückzuführen.

Natürlich können auch bei PLWH **schlafbezogene Atmungsstörungen** (Schlaf-Apnoe-Syndrom) auftreten. Bei ausgeprägtem Schnarchen oder wenn der/die Bettpartner*in über nächtliche Atempausen berichtet, kann die Diagnose durch eine Untersuchung im Schlaflabor gesichert werden.¹

DIFFERENZIIERTES VORGEHEN

Wenn die Störung über mehr als einen Monat anhält, mindestens dreimal pro Woche auftritt und/oder zu einer deutlichen subjektiven Beeinträchtigung führt, ist ein differenziertes Vorgehen notwendig.

Neben der spezifischen Behandlung einer evtl. Grunderkrankung gibt es allgemeine Eckpfeiler der Behandlung, die ursachenunabhängig gelten:

- Für die Diagnostik ist das Führen

Seelische Ursachen

- Akute Belastungsreaktionen und Anpassungsstörungen
- Chronischer seelischer Stress (z.B. Arbeitsüberlastung)
- Posttraumatische Belastungsstörungen
- Angststörungen
- Depressive Erkrankungen

Körperliche Ursachen

- Substanzgebrauch (Chemsex, Partydrogen, Alkohol)
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Neurologische Erkrankungen (z.B. HAD, PNP, Anfallsleiden, Gehirninfectionen, RLS)
- Internistische Erkrankungen (z.B. COPD, Schilddrüsenfunktionsstörungen)
- Schlafbezogene Atmungsstörungen

Tab. 3 Häufige seelische und körperliche Ursachen von Schlafstörungen

eines **Schlafstagebuchs** über mindestens zwei Wochen hilfreich.¹

- **Psychoedukation:** Die Betroffenen sollten über das Krankheitsbild, die (vermutete) Ursache ihrer Symptome und über allgemeine Maßnahmen der Schlafhygiene informiert werden. Ungünstige Gewohnheiten (z.B. extensiver abendlicher Medienkonsum, zu wenig Bewegung) sollten identifiziert und möglichst beendet werden. Es bietet sich an, den Betroffenen schriftliches Informationsmaterial in Form von Selbsthilfemanualen mitzugeben.^{2,3}
- Patient*innen können auf **Entspannungsverfahren** wie Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson (PMR) oder Autogenes Training hingewiesen werden. Viele profitieren von abendlicher Meditation. Dafür gibt es zahlreiche Ressourcen im Internet und geeignete Apps.^{2,3}

- Bei anhaltenden Schlafstörungen sind spezielle **verhaltenstherapeutische Programme** für schlafgestörte Patient*innen hilfreich. Lokale Angebote können zum Beispiel über Schlaflabore erfragt werden. Dies sollte idealerweise in Absprache mit der/dem behandelnden Ärzt*in geschehen.
- Wenn sich diese Maßnahmen als nicht ausreichend erweisen, kann eine **medikamentöse Behandlung** erwogen werden. Diese sollte möglichst zeitlich begrenzt sein. Wenn der Verdacht auf Konsum insbesondere illegaler Substanzen oder Hypnotika-Abhängigkeit besteht, sollte dies mit den Betroffenen angesprochen und bei der Entscheidung berücksichtigt werden.^{4,5}

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Hypnotika sollten möglichst erst nach Ausschöpfen nicht-medikamentöser Therapiemöglichkeiten und ggf. Behandlung der Grunderkrankung zur Anwendung kommen.⁵ Für die medikamentöse Behandlung der Insomnien kommen verschiedene Gruppen von Psychopharmaka in Frage:

Pflanzliche Mittel

Diese enthalten meistens Baldrian, Hopfen, Melisse und/oder Passionsblume. Sie haben keine ernsthaften Nebenwirkungen, machen nicht abhängig und können daher zuerst versucht werden. Manche Angstpatient*innen scheinen auch von Lavendelöl zu profitieren. Pflanzliche Mittel werden von Laien häufig per se als harmlos bewertet. Johanniskraut- (Hypericin-) Präparate können jedoch durch Induktion v. a. von CYP3A4 und p-Glykoprotein die Plasmaspiegel einiger antiretroviraler Substanzen senken und so die Wirkung der ART beeinträchtigen.³¹

Antihistaminika

Diphenhydramin und Doxylamin sind in Deutschland frei verkäuflich. Da sie stärker wirksam sind als pflanzliche Arzneimittel, werden sie häufig zur Selbstmedikation eingesetzt. Dadurch kann eine ärztliche Diagnostik – mit Ausschluss möglicherweise behandlungsbedürftiger Grunderkrankungen – verschleppt werden. Antihistaminika haben ein nicht zu vernachlässigendes Risiko von Nebenwirkungen und Interaktionen. Sie können kardiotoxische Effekte haben (u.a. QT-Verlängerung, Torsade de Pointes, Arrhythmien), was diese Schlafmittel zu potenziell gefährlichen Suizidmitteln macht, die bei suizidgefährdeten Personen vermieden werden sollten. Auf Grund der anticholinergen Wirkkomponente können sie neben Harnverhalt und Ileus auch zu deliranten Zuständen führen, insbesondere bei älteren und hirnorganisch vorgeschädigten Patient*innen. Die Entwicklung einer Abhängigkeit ist möglich.⁵

Die Kombination mit anderen anticholinerg wirksamen Arzneimitteln und mit Arzneimitteln, welche ebenfalls die QT-Zeit verlängern können (im Verdacht standen hier z.B. auch Proteasehemmer, z.B. Atazanavir), sollte vermieden werden bzw. ist kontraindiziert (z.B. MAO-Hemmer). Zusammengefasst wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Antihistaminika als Schlafmittel als ungünstig bewertet und von der Anwendung abgeraten.⁵

Bezodiazepine und Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten („Z-Substanzen“):

Diese Substanzen sind hoch wirksam und können vor allem bei akuten Krisen und Belastungssituationen kurzfristig eingesetzt werden. Bei schlafbezogenen Atmungsstörungen sind sie

wegen der Atemdepression und Muskelrelaxierung kontraindiziert. Aufgrund des hohen Abhängigkeitspotenzials sollte die Verordnung möglichst auf höchstens vier Wochen begrenzt werden. Die längerfristige Behandlung mit Benzodiazepinen gehört in die Hand von Fachärzt*innen für Psychiatrie bzw. Psychosomatische Medizin. Abhängigkeit äußert sich unter anderem durch Toleranzentwicklung, Dosissteigerung und ein starkes Verlangen, die Substanz einzunehmen. Wenn eine Abhängigkeit vorliegt, dürfen die Mittel keinesfalls plötzlich abgesetzt werden, weil – ähnlich wie beim Alkoholzug – das Risiko lebensbedrohlicher Entzugsscheinungen mit deliranten Zuständen und Krampfanfällen besteht. Solche Entzugssyndrome können auch mit längerer zeitlicher Verzögerung nach der letzten Einnahme auftreten. Wurden Benzodiazepine oder Z-Substanzen über einen längeren Zeitraum kontinuierlich angewendet, sollten sie langsam ausschleichend abgesetzt werden. Eine Dosisreduktion von 25% alle zwei Wochen und um 12,5% gegen Ende des Ausschleichprozesses und schließlich intermittierend tablettenfreie Tage werden empfohlen.^{5,16} Die Umstellung auf ein äquivalent dosiertes langwirksames Benzodiazepin in flüssiger Form kann das Heruntertitrieren erleichtern. Begleitend kann ein schlafförderndes Antidepressivum eingesetzt werden, um der Reboundinsomnie entgegenzuwirken.⁵ Im Fall einer manifesten Abhängigkeit sollte das Ausschleichen im Rahmen eines stationären Aufenthaltes erfolgen. Wenn eine Depression oder Angststörung die Ursache der Schlafstörung ist, wird durch ein Hypnotikum zwar das Symptom, nicht aber dessen Ursache beseitigt. Es ist daher hoch-

wahrscheinlich, dass nach Absetzen des Hypnotikums die Schlafstörung wieder auftritt und mit ihr das entsprechende Verlangen, das Schlafmittel erneut einzunehmen. Daher geht die Monotherapie mit Hypnotika bei depressiven oder Angstpatient*innen mit einem hohen Abhängigkeitsrisiko einher und ist zu vermeiden.

Benzodiazepine und Z-Substanzen sollten wegen ihres Abhängigkeitspotenzials bei Patient*innen mit Substanzabhängigkeit in der Vorgeschichte bzw. bei gegenwärtigem Substanzmissbrauch nicht eingesetzt werden. Bei schlafbezogenen Atmungsstörungen sind Benzodiazepine und Z-Substanzen wegen der Atemdepression und wegen der Relaxierung der Muskulatur kontraindiziert. Bei Posttraumatischen Belastungsstörungen sollten Benzodiazepine ebenfalls vermieden werden, weil sie das Risiko für einen schweren Verlauf erhöhen können. Hier sind eher Antidepressiva angezeigt. Bei älteren und Demenzpatient*innen ist das erhöhte Sturzrisiko (Muskelrelaxierung, Ataxie) zu bedenken.

Sedierende Antidepressiva

Gerade bei depressiven und ängstlichen Patient*innen bietet sich die Verordnung eines sedierenden Antidepressivums an. Besonders geeignet ist Mirtazapin, zum einen wegen des geringen Interaktionspotenzials mit der ART, zum andern wegen der gering ausgeprägten anticholinergen Komponente, was die Verwendung auch bei älteren und kardial vorerkrankten Personen ermöglicht. Auch ältere trizyklische Antidepressiva wie Trimipramin, Doxepin und Amitriptylin können unter Berücksichtigung der Kontraindikationen verwendet werden. Allerdings sollten sie wegen ihrer hohen Toxizität bei suizidgefährdeten Patient*innen

eher vermieden werden.⁵

Sollen Antidepressiva ausschließlich als Schlafmittel verwendet werden, genügen in der Regel bereits niedrige Dosierungen, die deutlich unter dem liegen, was in der Depressionsbehandlung üblich ist (z.B. bei Mirtazapin 7,5-15 mg, bei Trimipramin 10-25 mg). Die Anwendung als Schlafmittel ist gängige Praxis, jedoch off-label.

Melatonin-Agonisten

Retardiertes Melatonin und Melatonin-Agonisten wie Agomelatin haben ebenfalls einen schlaffördernden Effekt (Abb. 2). Sie haben wahrscheinlich auch bei Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus wie z.B. Jet-Lag eine positive Wirkung.^{5,21,25} Agomelatin ist nur als Antidepressivum, retardiertes Melatonin dagegen für die kurzzeitige Behandlung primärer Insomnien bei über 55-Jährigen zugelassen. Agomelatin ist bei eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert. Die Kombination mit CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin und Ciprofloxacin ist wegen ausgeprägter Interaktionen (starke Erhöhung des Melatonin- bzw. Agomelatin-Spiegels) ebenso kontraindiziert wie die Kombination mit Alkohol.^{5,21} Insgesamt wird der Nutzen von Melatonin als eher gering eingeschätzt.²⁵

Niedrigpotente Antipsychotika

Auch niedrigpotente Antipsychotika wie z.B. Quetiapin (cave: Ausgeprägtes Wechselwirkungspotenzial mit antiretroviralen Boostersubstanzen), Pipamperon und Melperon wirken schlaffördernd. Ihr Einsatz bei Schlafstörungen ist jedoch ebenfalls off label.

Orexin-Antagonisten

Substanzen wie Lemborexant, Suvorexant und Daridorexant blockieren den körpereigenen „Wachmacher“ Orexin

Pflanzliche Mittel

- Baldrian, Hopfen, Passionsblume, Melisse, Lavendelöl: Keine ernsthaften Nebenwirkungen, keine Abhängigkeit.
- Johanniskraut-(Hypericin-)Präparate können durch Induktion v.a. von CYP3A4 und p-Glykoprotein die Plasmaspiegel einiger antiretroviraler Substanzen senken und so die Wirkung der ART beeinträchtigen.

Bezodiazepine und Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten („Z-Substanzen“)

- Hoch wirksam
- Vor allem bei akuten Krisen und Belastungssituationen
- Hohes Abhängigkeitspotenzial, daher Verordnung möglichst auf maximal vier Wochen begrenzen und nicht bei Patient*innen mit Substanzabhängigkeit in der Anamnese
- Möglichst nicht bei posttraumatischer Belastungsstörung einsetzen
- Nach längerer Anwendung nicht plötzlich absetzen (Risiko lebensbedrohlicher Entzugssyndrome)
- Bei Depressionen und Angststörungen i.d.R. nicht als Monotherapie (Abhängigkeitsrisiko)
- Erhöhtes Sturzrisiko bei älteren und Demenz-Patient*innen

Sedierende Antidepressiva

- Günstig bei depressiven und Angstpatient*innen
- Mirtazapin: Geringes Interaktionspotenzial mit der ART und geringe anticholinerge Komponente; häufig Gewichtszunahme; Blutbildkontrollen
- Ältere trizyklische Antidepressiva wie Trimipramin, Doxepin und Amitriptylin unter Berücksichtigung der Kontraindikationen in niedriger Dosierung möglich. In Überdosierung kardiotoxisch, daher cave bei Suizidalität.
- Als Schlafmittel off-label

Niedrigpotente Antipsychotika

- Quetiapin: ausgeprägte Interaktionen mit ART-Boostersubstanzen
- Geringe anticholinerge Wirkung: Pipamperon oder Melperon
- Als Schlafmittel off-label

Antihistaminika

- Frei verkäuflich
- Anticholinerge Nebenwirkungen mit entsprechender Toxizität und Kontraindikationen
- Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, v.a. QT-Verlängerung
- In Überdosierung kardiotoxisch, daher cave bei Suizidalität
- Insgesamt ungünstige Nutzen-Risiko-Bewertung, daher wird von der Anwendung abgeraten

Melatonin(-agonisten)

- Insbesondere bei zirkadianen Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus
- Retardiertes Melatonin: Zugelassen für Patient*innen ab 55 Jahren
- Agomelatin als Schlafmittel off-label
- Kontraindikation eingeschränkte Leberfunktion
- Ausgeprägte Interaktionen mit CYP1A2-Inhibitoren

Orexin-Antagonisten

- Interaktionen mit antiretroviralen Boostersubstanzen und Efavirenz
- Bisher keine Hinweise auf Abhängigkeitsentwicklung in der Langzeitanwendung

Tab. 4 In der Behandlung der Insomnie eingesetzte Arzneimittel

und wirken so schlaffördernd (Abb. 3). In Deutschland soll Daridorexant als erster Vertreter dieser Klasse voraussichtlich bis zum Jahresende 2022 auf den Markt kommen. Bisher wurde in der Langzeitanwendung über bis zu zwölf Monate keine Abhängigkeitsentwicklung beobachtet. Zu beachten sind ausgeprägte Interaktionen mit antiretroviralen Boostersubstanzen. CYP3A4-Induktoren wie Efavirenz können die Wirkung von Daridorexant herabsetzen.^{26,27}

Vor allem bei älteren Patient*innen und bei Demenzkranken sind bei der Behandlung mit Schlafmitteln das erhöhte Sturzrisiko und die erhöhte Empfindlichkeit für anticholinerge Nebenwirkungen (Kardiotoxizität, Delirante Syndrome) zu bedenken und es ist eine entsprechende Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen. Patient*innen reagieren erfahrungsgemäß gerade bei Psychopharmaka individuell recht unterschiedlich auf die Standarddosierungen. Dies gilt sowohl für die erwünschten als auch für unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Ge-

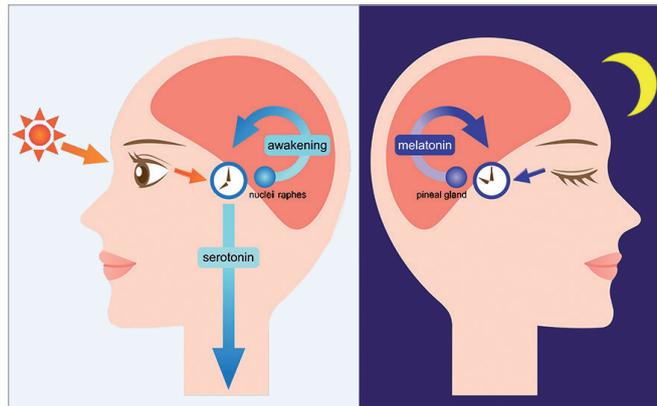


Abb. 2 Melatonin und Schlaf

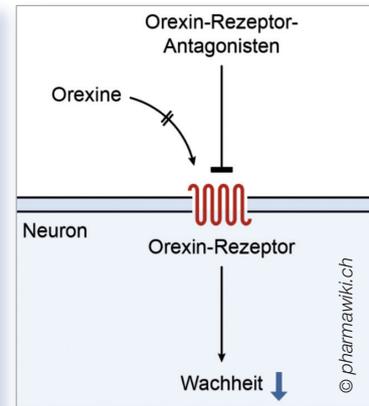


Abb. 3 Orexin und Schlaf

rade Angstpatient*innen sind häufig sensibler für Nebenwirkungen, weil sie ihren Körper aufmerksamer beobachten und daher Veränderungen eher wahrnehmen und nicht selten ängstlich verarbeiten. Daher sind sowohl eine sorgfältige Vorbereitung und Aufklärung als auch der Beginn mit niedrigen Dosen und das kurzfristige Einholen von Rückmeldungen nach den ersten Tagen der Behandlung ratsam, damit die Dosis ggf. angepasst werden kann. Verordnenden Ärzt*innen und Schwerpunktapothecker*innen kommt dabei

eine wichtige Rolle als kompetente Ansprechpartner zu. Dies gilt insbesondere für PLWH, da sie in der Regel bereits im Zusammenhang mit der ART eine vertrauensvolle Beziehung aufgebaut haben.

Danksagung

Der Autor bedankt sich bei Erik Tenberken, Jakob Kubiak und dem Team der Birken-Apotheke in Köln für die kritische Durchsicht des Textes und die wertvollen Hinweise.

*Dr. med. Steffen Heger
Facharzt für Psychosomatische Medizin
und Psychotherapie
Herbert-Lewin-Str. 9 · 50931 Köln
E-Mail: info@steffen-heger.de*

¹ Stuck B, Maurer JT, Schlarb A, Schredl, M, Weeß HG, Praxis der Schlafmedizin. Springer. 3. Auflage, 2018, S. 13-16, 30, 88-89, 125-144, 192-207, 209-215, 219-239, 266-274
² Holzinger B, Klösch G, Schlafstörungen. Springer. 2018, S. 54-56, 115-120, 177-181.
³ Heger S, Arendt G, HIV und Schlafstörungen: Ein interdisziplinäres Thema. In: Xfo Newsletter September 2020. https://app.infxo.net/newsletter/hiv/Sept20_schlaf_wv.pdf (Zuletzt abgerufen am 08.09.2022)
⁴ Hajak G, Rütger E, Therapie von Einschlaf- und Durchschlafstörungen. In: Möller HJ (Hg.), Therapie psychiatrischer Erkrankungen. S.974-1018 Thieme. 2. Auflage, 2000.
⁵ Benkert O, Hippus H (Hg.), Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Springer. 13. Auflage, 2021. S. 499-579.
⁶ Perro C, HIV und psychiatrische Erkrankungen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK (Hg.), HIV 2020/21. Medizin-Fokus Verlag, Hamburg, 2020. www.hiv-buch.de. S. 575-582.
⁷ American Psychiatric Association, Fact Sheet „Sleep Disorders and HIV“. Arlington. 2012.
⁸ Whitney BM, et al. Insomnia and risk of incident myocardial infarction among people living with HIV. Virtual CROI 2020, Abstract 644.
⁹ Wissenschaftliche Dienste Deutscher Bundestag, Sachstand Studien zu gesundheitlichen Folgen der jährlichen Zeitumstellung auf die Sommerzeit. 2016. <https://www.bundestag.de/resource/blob/407624/d1fa2b547812da531f580ce77f348b4f/wd-9-044-14-pdf-data.pdf> (Zuletzt abgerufen am 17.12.2021).

¹⁰ Leary EB, Watson KT, Anconi-Israel S, et al, Association of rapid eye movement sleep with mortality in middle-aged and older adults. JAMA Neurol 2020; 2108n und Dtsch Ärztebl 117 (2020): A1986-1987
¹¹ Arendt G, Maschke M, HIV-Infektion und AIDS: Neurologische Manifestationen. In: Diener HC, Gerloff C, Dieterich M (Hg.), Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer. 7. Auflage, 2017. S. 655-683.
¹² Herold G, Innere Medizin. Eigenverlag Gerd Herold, Köln. Auflage 2005. S. 638.
¹³ Viehweger M, Chemsex – Was wird konsumiert? HIV&more 3/2020, S. 15-17.
¹⁴ https://de.wikipedia.org/wiki/Amphetamin#Wirkungen_und_Nebenwirkungen
¹⁵ Nieber K, Wenn Medikamente wach halten. Pharmazeutische Zeitung 36/2010. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-362010/wenn-medikamente-wach-halten/>
¹⁶ Neye H, Benzodiazepine als Schlafmittel: langsam absetzen. KVN aktuell Verordnungsinfos, 11/2020, S. 28.
¹⁷ DAK Gesundheitsreport 2017, <https://www.dak.de/dak/bundesthemen/muedes-deutschland-schlafstoerungen-steigen-deutlich-an-2108960.html#/> (Zuletzt abgerufen am 08.09.2022).
¹⁸ Benoy C, COVID-19 - Ein Virus nimmt Einfluss auf unsere Psyche. Kohlhammer, Stuttgart, 2020.
¹⁹ Wolf G, Substanzgebrauch bei Queers. Wallstein Verlag, Göttingen, 2017.
²⁰ Shubber Z et al, Patient-Reported barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS Medicine 2016 Nov 29;13(11): e1002183.

²¹ Arzneimittelbrief 2008, 42, 96
²² Kunisaki KM, De Francesco D, Sabin CA, et al, Sleep Disorders in Human Immunodeficiency Virus: A Substudy of the Pharmacokinetics and Clinical Observations in People Over Fifty (POPPY) Study. Open Forum Infect Dis 2020 Nov 18; 8 (1).
²³ Hoffmann C, Umgang mit Nebenwirkungen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, HIV 2020/2021. Medizin-Fokus Verlag, Hamburg 2020, S.196.
²⁴ Hoffmann C, Management von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen. Vortrag 32. dagnä-Workshop, 02.09.2022, Köln.
²⁵ De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, et al, Comparative Effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2022; 400: 170-184.
²⁶ <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/e-ma-gibt-gruenes-licht-fuer-neuartiges-schlafmittel-131529/> (Zuletzt abgerufen am 08.09.2022).
²⁷ Fachinformation QUVIVIQ 25 mg / 50 mg Filmtabletten
²⁸ Perlis ML, Posner D, Riemann D, et al, Insomnia. Lancet 400 (2022): 1047-1060.
²⁹ Pérez-Carbonell L, Mignot E, Leschziner G, et al, Understanding and approaching excessive daytime sleepiness. Lancet 400 (2022): 1033-1046.
³⁰ Meyer N, Harvey AG, Lockley S, et al, Circadian rhythms and disorders in the timing of sleep. Lancet 400 (2022): 1061-1078.
³¹ Umland T, Hintz A, Medikamenten-Interaktionen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK (Hg.), HIV 2020/21. Medizin-Fokus Verlag, Hamburg, 2020. www.hiv-buch.de. S. 663-672.