



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-281 Daridorexant

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Daridorexant [Schlaflosigkeit bei Erwachsenen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Psychotherapeutische Verfahren (z.B. kognitive Verhaltenstherapie (CBT)) gemäß Psychotherapie-Richtlinie, Beschluss vom 20. November 2020

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Verfahren nach § 35a SGB V: Es liegen keine Beschlüsse vor.

Verordnungseinschränkung nach AM-RL; Anlage III; Nr. 32:

Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel): zur Behandlung von Schlafstörungen,

- ausgenommen zur Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen

- ausgenommen für eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung **in medizinisch begründeten Einzelfällen.**

Eine längerfristige Anwendung von Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa ist besonders zu begründen.

Verordnungseinschränkung nach AM-RL; Anlage III; Nr. 45:

Tranquillantien

- ausgenommen zur Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen

- ausgenommen für eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung **in medizinisch begründeten Einzelfällen.**

Eine längerfristige Anwendung von Tranquillantien ist besonders zu begründen.

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Daridorexant
[Schlaflosigkeit bei Erwachsenen]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	Verordnungsausschluss aufgrund der Rechtsverordnung nach § 34 Abs. 3 SGB V für - Allobarbital, Amobarbital, Aprobarbital, Barbital, Cyclobarbital, Pentobarbital, Phenobarbital (außer zur Anwendung bei Epilepsie), Proxybarbal, Secobarbital, Vinylbital. - Methaqualon
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Daridorexant	<p><u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag:</u></p> <p>Daridorexant ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, um den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit zu verbessern.</p>
Benzodiazepine	
Lormetazepam N05CD06 Generisch z.B. Lormetazepam-ratiopharm® Tabl.	<p>Dieses Arzneimittel ist ein Hypnotikum.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kurzzeitbehandlung der Schlaflosigkeit (gekennzeichnet durch erschwertes Einschlafen und häufiges nächtliches Aufwachen). Lormetazepam ist nur bei schwerwiegenden Schlafstörungen angezeigt, die den Patienten stark beeinträchtigen oder belasten. <p>[...]</p> <p><i>Patienten über 60 Jahre und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand, besonders mit Atem- und Kreislaufinsuffizienz oder hirnorganischen Veränderungen erhalten initial 0,5 mg Lormetazepam, bei unzureichender Wirkung kann eine schrittweise Dosiserhöhung vorgenommen werden.</i></p> <p>(Stand: April 2018)</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>[...]</p> <p><i>Die Behandlung ist so kurz wie möglich zu halten. In der Regel beträgt die Dauer wenige Tage bis zwei Wochen, die Maximaldauer ist vier Wochen einschließlich einer Ausschleichphase. Die Dosierung und die Anwendungsdauer müssen an die individuelle Reaktionslage des Patienten und an die Art und Schwere der Krankheit angepasst werden.</i></p> <p><i>In bestimmten Fällen kann eine Verlängerung über den maximalen Behandlungszeitraum hinaus erforderlich werden; in diesem Fall ist die Situation des Patienten erneut zu bewerten (siehe Abschnitt 4.4).</i></p>
Flurazepam N05CD01 Generisch z.B. Flurazepam Real Tabl.	<p>– Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen</p> <p>Hinweis: Die Behandlung mit Benzodiazepinen ist nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angezeigt.</p> <p><i>Bei älteren Patienten, geschwächten Patienten und Patienten mit hirnorganischen Veränderungen ist die Dosierung zu reduzieren (siehe Kapitel 4.2). Aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung besteht eine erhöhte Sturzgefahr und damit verbunden die Gefahr von Frakturen.</i></p> <p>(Stand: Mai 2018)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute kritische Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.</i></p>
Triazolam N05CD05 Halcion® Tabl.	<p>Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. Triazolam ist aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit insbesondere bei Einschlafstörungen angezeigt.</p> <p><i>Bei älteren und geschwächten Patienten ist Vorsicht geboten. Ältere oder geschwächte Patienten sollten reduzierte Dosen erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Bei älteren Patienten ist wegen der erhöhten Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten.</i> (Stand: Mai 2021)</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Die Dauer der Anwendung sollte so kurz wie möglich sein; sie sollte 2 Wochen nicht überschreiten. Das schrittweise Absetzen sollte individuell erfolgen. Eine Behandlung über den genannten Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Überprüfung des Zustandsbildes erfolgen.</i></p>
Nitrazepam N05CD02 Generisch z.B. Mogadam Tabl.	<p>– Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen Hinweis: Die Behandlung mit Benzodiazepinen ist nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angezeigt. [...]</p> <p><i>Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)</i> <i>Eine verstärkte Intensität und eine erhöhte Inzidenz von ZNS Toxizität wurde bei älteren Patienten speziell bei höheren Dosierungen beobachtet. Daher sollte die Dosierung von Mogadan bei älteren Patienten 5 mg nicht übersteigen (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung besteht die Gefahr von Stürzen und daraus resultierenden Hüftfrakturen speziell bei älteren Patienten beim nächtlichen Aufstehen.</i> (Stand: Mai 2020)</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Nach Einnahme von Benzodiazepinen über einen längeren Zeitraum kann ein langsames Ausschleichen notwendig sein. Möglicherweise ist eine Unterstützung</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>durch Spezialisten angezeigt. In bestimmten Fällen kann eine Verlängerung über den maximalen Behandlungszeitraum hinaus notwendig sein. Eine Verlängerung der Behandlung über 4 Wochen hinaus sollte nicht ohne erneute kritische Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.</p>
Temazepam N05CD07 Generisch z.B. CT Kapseln	<p>Planum wird angewendet bei Erwachsenen zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. Benzodiazepine sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.</p> <p><i>Ältere Patienten (≥65 Jahre)</i> <i>Bei älteren Patienten ist wegen der Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten.</i> (Stand: Sept 2018)</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen</i></p>
Brotizolam N05CD09 LENDORMIN Tabl.	<p>LENDORMIN 0,25 mg wird angewendet bei Erwachsenen zur kurzzeitigen Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen. Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden. (Stand: Juni 2018)</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Im Allgemeinen beträgt sie wenige Tage bis maximal 2 Wochen. Das Absetzen des Medikamentes sollte schrittweise und individuell erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass als Folge des Absetzens die Schlafstörungen zunächst verstärkt wieder auftreten können, in seltenen Fällen dabei auch Unruhe und Spannungszustände. In besonderen Fällen kann eine Behandlung länger als 2 Wochen notwendig sein; dies sollte aber nur nach erneuter Überprüfung des Zustandes des Patienten erfolgen</i></p>
Flunitrazepam N05CD03 Rohypnol Tabl.	<p>Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. (Stand: Okt 2018)</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...]</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><i>Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Im Allgemeinen sollte sie von wenigen Tagen bis zu zwei Wochen betragen und maximal, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.</i></p> <p><i>Bei längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) sollte beim Absetzen von Flunitrazepam die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).</i></p>
<p>Midazolam N05CD08 generisch z.B. Midazolam- ratiopharm®</p>	<p>Bei Kindern und Erwachsenen [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen, insbesondere von Einschlafstörungen (Stand: Dez 2020) <p><i>Besondere Vorsicht ist bei der Gabe von Midazolam bei Risikopatienten geboten:</i> — <i>Patienten über 60 Jahre [...]</i></p> <p><i>Die Dosierung bei diesen Risikopatienten muss niedriger sein (siehe Abschnitt 4.2), außerdem müssen sie ständig auf frühe Anzeichen von Änderungen der Vitalfunktionen überwacht werden.</i></p> <p><i>Keine Angabe zu maximaler Einnahmedauer</i></p>
<p>Lorazepam N05BA06 Generisch z.B. Lorazepam- Neuraxpharm® Tabl.</p>	<p>- Symptomatische Kurzzeitbehandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen sowie dadurch bedingten Schlafstörungen. [...]</p> <p>Hinweis: Nicht alle Angst-, Spannungs- und Erregungszustände oder Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine Behandlung der Grunderkrankung behoben werden. Angst- und Spannungszustände infolge von gewöhnlichem Alltagsstress sollten normalerweise nicht mit einem Tranquilizer behandelt werden. Der Einsatz von Lorazepam als Schlafmittel erscheint nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig Benzodiazepin- Wirkungen am Tag erwünscht sind.</p> <p><i>Bei älteren oder geschwächten Patienten sollte die initiale Tagesgesamtdosis um ca. 50 % gesenkt werden. Die Dosis ist entsprechend der erforderlichen Wirkung und der individuellen Verträglichkeit einzustellen.</i></p> <p><i>Ältere Patienten</i> <i>Zu Beginn der Therapie sollte der behandelnde Arzt die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrollieren, um evtl. relative Überdosierungen möglichst schnell erkennen zu können. Ältere Patienten reagieren möglicherweise empfindlicher auf die Wirkung von Lorazepam und</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

sollten deshalb während der Therapie häufiger kontrolliert werden. Bei älteren Patienten ist wegen der Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten.

(Stand: Nov. 2013)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

Bei akuten Erkrankungen sollte die Anwendung von Lorazepam auf Einzelgaben oder wenige Tage beschränkt werden. Bei chronischen Krankheiten richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Nach zweiwöchiger täglicher Einnahme sollte vom Arzt bei einer schrittweisen Verringerung der Dosis geklärt werden, ob eine Behandlung mit Lorazepam weiterhin angezeigt ist. Zu beachten ist, dass nach längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) und plötzlichem Absetzen des Arzneimittels Schlafstörungen, Angst- und Spannungszustände, innere Unruhe und Erregung vorübergehend verstärkt wieder auftreten können. Daher sollte die Behandlung nicht plötzlich, sondern durch schrittweise Verringerung der Dosis beendet werden.

Oxazepam
N05BA04
Generisch
z.B. Oxazepam-
ratiopharm Tabl.

Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen.

Zur symptomatischen Behandlung von Durchschlafstörungen.

Ältere oder geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Atmungsschwäche erhalten in der Regel die Hälfte der oben angegebenen Dosierung, d. h. zur Nacht 5 mg Oxazepam. Im Bedarfsfall kann die Dosis auf 10 – 15 mg Oxazepam erhöht werden.

Ältere und geschwächte Patienten sowie Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen

Bei älteren und geschwächten Patienten sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und/ oder Hypotonie, die auf Benzodiazepine oft stärker als erwünscht ansprechen, sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, ist die Verordnung sorgfältig abzuwägen. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Gegebenenfalls sollte die Dosis verringert oder Oxazepam abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Obwohl eine Blutdrucksenkung nicht häufig auftritt, sollte Oxazepam mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen ein Blutdruckabfall kardiale Komplikationen auslösen könnte. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten.

Bei älteren Patienten ist wegen der Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten.

(Stand: Sept 2018)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[...]

Bereits die tägliche Anwendung über wenige Wochen ist mit der Gefahr der Abhängigkeitsentwicklung verbunden. Die Behandlungsdauer sollte in Abhängigkeit von der Indikation so kurz wie möglich gehalten werden. Eine maximale Behandlungsdauer von 4 Wochen sollte nicht überschritten werden. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne eine Beurteilung des Zustandsbildes und eine kritische Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen. Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet (siehe unten).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Chlordiazepoxid N05BA02 Librium®	<p>Librium® Tabs wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen bei Erwachsenen. Die Anwendung von Librium® Tabs bei behandlungsbedürftigen Schlafstörungen, die durch Angst, Spannung und Erregung bedingt sind, ist nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig tagsüber die Benzodiazepin-Wirkung erwünscht ist.</p> <p>Hinweis: Nicht alle Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine Therapie der Grundkrankheit beeinflusst werden. (Stand: März 2020)</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Nach zweiwöchiger täglicher Einnahme ist vom behandelnden Arzt unter schrittweiser Verringerung der Dosis abzuklären, ob die Gabe von Librium® Tabs weiterhin indiziert ist.</i></p>
--	---

Non-Benzodiazepin-Agonisten

Zopiclon N05CF01 Generisch z.B. Zopiclon-CT Tabl.	<p>Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen. Zopiclon sollte nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.</p> <p><i>Ältere Patienten</i> <i>Bei älteren oder geschwächten Patienten sollte die Behandlung mit 3,75 mg Zopiclon als Tagesdosis begonnen werden.</i> (Stand: April 2018)</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus, sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.</i></p>
Zolpidem N05CF02 Generisch z.B. Zolpidem AbZ Tabl.	<p>Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen. Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneistoffe sind nur angezeigt, wenn die Schlafstörung schwer ist oder für den Patienten ein übermäßiges Leiden bedingt.</p> <p><i>Spezielle Patientengruppen</i> <i>– Ältere oder geschwächte Patienten sollten eine niedrigere Dosis erhalten: siehe empfohlene Dosierung (Abschnitt 4.2). Bedingt durch die muskelrelaxierende Wirkung besteht besonders bei älteren Patienten das Risiko, sich bei nächtlichem Aufstehen durch Sturz eine Fraktur des Hüftgelenks zuzuziehen.</i> (Stand: Juli 2018)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen wenige Tage bis zu 2 Wochen betragen und, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Die Absetzphase sollte auf den einzelnen Patienten abgestimmt sein. In bestimmten Fällen kann eine über die maximale Behandlungsdauer hinausgehende Behandlung erforderlich sein. Sie sollte jedoch nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes des Patienten erfolgen.

Eszopiclon N05CF04 Lunivia®	Lunivia® ist angezeigt zur Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen, üblicherweise als Kurzzeitbehandlung. Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel sind nur dann indiziert, wenn die Erkrankung schwerwiegend ist, den Patienten stark beeinträchtigt oder extrem belastet.
-----------------------------------	---

Sedierende Neuroleptika

Melperon N05AD03 generisch z.B. Melperon-AbZ	<p>Zur Behandlung von Schlafstörungen, Verwirrheitszuständen und zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen, insbesondere bei</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten der Geriatrie und Psychiatrie – Psychosen, Oligophrenie, organisch bedingter Demenz, Psychoneurosen (wenn Tranquilizer wegen Unverträglichkeit oder Abhängigkeits-gefahr nicht angewendet werden können) – Alkohol-Krankheit <p>(Stand: Nov. 2015)</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] Die Therapie mit Melperon kann normalerweise zeitlich unbegrenzt fortgeführt werden. Die erwünschten antipsychotischen Effekte treten manchmal erst nach einer 2- bis 3-wöchigen Therapie auf.</p>
Pipamperon N05AD05 Generisch z.B. Pipamperon- Neuraxpharm® Tabl.	<p>Als schwach potentes Neuroleptikum bei</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schlafstörungen, insbesondere bei geriatrischen Patienten, - psychomotorischen Erregungszuständen. <p>Ältere Patienten können möglicherweise besonders empfindlich reagieren, insbesondere hinsichtlich extrapyramidaler Nebenwirkungen. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten mit niedrigeren Dosen, z. B. der Hälfte der initialen Erwachsenendosis, einschleichend zu beginnen und diese langsam bei regelmäßiger Blutdruckkontrolle zu steigern (siehe Abschnitt 4.2).</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>(Stand: April 2018)</p> <p><i>Keine Angaben zur max. Einnahmedauer</i></p>
<p>Promethazin R06AD02 z.B. Promethazin Neuraxpharm® Tropfen</p>	<p>Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen. Promethazin-neuraxpharm kann indiziert sein, wenn therapeutische Alternativen nicht durchführbar sind oder nicht erfolgreich waren, bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Übelkeit und Erbrechen - Schlafstörungen bei Erwachsenen <p>(Stand: Nov 2015)</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Bei Unruhe- und Erregungszuständen sollte die Anwendung von Promethazin-neuraxpharm auf einzelne Gaben oder wenige Tage beschränkt werden.</i></p>
Andere Sedativa - Antihistaminika	
<p>Diphenylhydramin N05CM20 generisch z.B. Betadorm-D</p>	<p>Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. Sedativa/Hypnotika sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden. Betadorm-D wird angewendet bei Erwachsenen. (Stand: Okt 2020)</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen nur wenige Tage betragen und 2 Wochen nicht überschreiten.</i></p>
<p>Doxylamin R06AA09 z.B. SchlafTabs Ratiopharm</p>	<p>Medikamentös behandlungsbedürftige Ein- und Durchschlafstörungen.</p> <p>Hinweis: Nicht alle Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine Therapie der Grundkrankheit beeinflusst werden. Deshalb sollte bei länger anhaltenden Schlafstörungen keine Dauerbehandlung mit SchlafTabs-ratiopharm® erfolgen, sondern der behandelnde Arzt aufgesucht werden. (Stand: Sept 2014)</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>[...] <i>Bei akuten Schlafstörungen ist die Behandlung möglichst auf Einzelgaben zu beschränken. Um bei chronischen Schlafstörungen die Notwendigkeit einer fortgesetzten Anwendung zu überprüfen, sollte nach zweiwöchiger täglicher Einnahme die Dosis schrittweise reduziert oder abgesetzt werden.</i></p>
<p>Hydroxyzin N05BB01 Generisch z.B. ATARAX® Tabletten</p>	<p>Symptomatische Behandlung von Angst- und Spannungszuständen bei Erwachsenen; nicht-psychotische emotional bedingte Unruhezustände. • Ein- und Durchschlafstörungen, sofern sie nicht Folgeerscheinung anderer, behandlungsbedürftiger Grunderkrankungen sind. [...] Hinweis Nicht alle Angstzustände oder Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine Therapie der Grundkrankheit beeinflusst werden. (Stand: Dez. 2016)</p> <p><i>Bei akuten Schlafstörungen ist die Behandlung möglichst auf Einzelgaben zu beschränken.</i></p>
<p>Melatonin-Rezeptor-Agonisten</p>	
<p>Melatonin N05CH01 Circadin® Retardtabl.</p>	<p>Circadin ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren. (Stand: Dez 2020)</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg einmal täglich, 1 – 2 Stunden vor dem Zubettgehen und nach der letzten Mahlzeit. Diese Dosierung kann bis zu 13 Wochen beibehalten werden.</i></p>
<p>Alkoholderivate</p>	
<p>Chloralhydrat N05CC01 Chloraldurat® Kaps.</p>	<p>Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen (Chloraldurat® 500 mg insbesondere, wenn höhere Dosierungen erforderlich sind). Hypnotika sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden. (Stand: Okt. 2014)</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Die Dauer der Anwendung richtet sich nach ärztlichem Ermessen. Wie bei jedem Sedativum/ Hypnotikum sollte die Behandlung mit Chloraldurat® 250 mg/500 mg grundsätzlich nur auf eine kurze Zeit beschränkt werden.</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Weitere

<p>L-Tryptophan N06AX02 z.B. L-Tryptophan- ratiopharm®</p>	<p>Anwendungsgebiete – fördert die Schlafbereitschaft – erleichtert das Einschlafen bei Schlafstörungen (Stand: Dez. 2014)</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>Über die Anwendung von Tryptophan in der Langzeittherapie liegen keine Erfahrungen vor. Nach 3 – 4 Wochen sollte die Notwendigkeit der Fortführung der Therapie überprüft werden.</i></p>
--	--

<p>Clomethiazol N05CM02 Distraneurin® Kapsel Mixtur</p>	<p>Distraneurin® Kapsel und Distraneurin® Mixtur: [...] – Behandlung von schweren Schlafstörungen in höherem Lebensalter, wenn andere Maßnahmen zur Beeinflussung der Schlafstörungen wegen Wirkungslosigkeit oder Nebenwirkungen nicht anwendbar sind. (Stand: August 2020)</p> <p><i>Keine Angaben zur maximalen Einnahmedauer.</i></p>
--	--

Sedierende Antidepressiva

<p>Trimipramin N06AA06 Generisch z.B. Trimipramin- Ratiopharm</p>	<p>Depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) mit den Leitsymptomen Schlafstörungen, Angst und innere Unruhe. (Stand: Okt 2020)</p>
<p>Doxepin N06AA12 Generisch z.B. Doxepin- ratiopharm</p>	<p>– Depressive Erkrankungen – Angstsyndrome – Leichte Entzugssyndrome bei Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit – Unruhe, Angst oder Schlafstörungen im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen oder leichten Entzugssyndromen</p> <p><i>Ältere Patienten</i> <i>Bei älteren Patienten ist das Risiko von Nebenwirkungen erhöht. Da diese Patienten außerdem oft deutlich niedrigere Dosen benötigen und häufig schon bei der Hälfte der üblichen Tagesdosen einen zufriedenstellenden Behandlungseffekt zeigen, ist die Dosierung sorgfältig anzupassen.</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

(Stand: Okt 2020)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-281 (Daridorexant)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. September 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	18
Referenzen	20

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BT	behavioral treatment
CBT	cognitive behavioral therapy
CBT-I	Cognitive behavioral therapy for insomnia
CT	cognitive therapy
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
OR	Odds Ratio
PI	paradoxical intention
PSQI	The Pittsburgh Sleep Quality Index
RE	Relaxation
RR	Relatives Risiko
SC	stimulus control therapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOL	sleep onset latency
SQ	subjective quality of sleep
SRT	sleep restriction therapy
TRIP	Turn Research into Practice Database
TST	total sleep time
WASO	wake time after sleep onset
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Schlaflosigkeit* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 03.09.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1382 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 12 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Sys, J. et al., 2020 [8].

Efficacy and safety of non-benzodiazepine and non-Z-drug hypnotic medication for insomnia in older people: a systematic literature review.

Fragestellung

To study the efficacy and safety of alternative sedative medications for treating insomnia in older people, excluding benzodiazepines and Z-drugs.

Methodik

Population:

- patients older than 65 years, without psychiatric or neurological comorbidities

Intervention/ Komparator

- non-benzodiazepine or non-Z-drug

Endpunkte:

- sleep duration, subjective sleep quality, adverse drug events

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (PubMed), EMBASE, and the Cochrane Central register of Controlled Trials databases to September 1, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- MINORS (methodological index for non-randomized studies), a standardized instrument in which each study is scored on 12 items. The maximum score is 16 for non-comparative studies and 24 for comparative studies.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N= 24 (totaling 450,100 patients), describing nine different sleep medications in total.

Charakteristika der Population:

- The majority of studies were randomized controlled trials (n = 21). All patients were 65 years and older in 18 of the studies. In other studies, also younger patients (≥ 55 years) participated, with the mean age in these studies varying between 65.7 and 74.0 years. Patients had primary insomnia or sleeping complaints in 18 studies.
- Nine interventional agents were identified: melatonin (10 studies, 1250 patients in total), ramelteon (four studies, 2492 patients in total), doxepin (three studies, 570 patients in total), trazodone (one retrospective cohort study, 443,359 patients),

paroxetine (one study, 27 patients), diphenhydramine (one study, 19 patients), tiagabine (two studies, 207 patients), suvorexant (one study, 2137 patients), and valerian (one study, 16 patients). Duration of the intervention varied between 2 days and 48 weeks.

Qualität der Studien:

- Quality of included studies, assessed by MINORS varied from 12 to 23 for comparative studies and 7 to 12 for non-comparative studies.

Studienergebnisse:

- No clear beneficial impact on sleep could be demonstrated in studies investigating the impact of melatonin (n = 10), paroxetine (n = 1), diphenhydramine (n = 1), tiagabine (n = 2), and valerian (n = 1).
- Ramelteon slightly improved sleep latency (n = 4), while doxepin was found to provide a sustained sleep improvement with a safety profile that was comparable to placebo (n = 3).
- Suvorexant showed an improved sleep maintenance with only mild side effects (n = 1).
- One study detected increased adverse effects of trazodone after 3 months but did not evaluate the effect on sleep.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is very limited evidence for suvorexant, doxepin, and ramelteon as effective and safe sleep medications in older people. Studies evaluating paroxetine, diphenhydramine, tiagabine, and valerian did not find a convincing effect on sleep. Evidence for melatonin seems more equivocal. Despite being frequently used off-label, no evidence was found to support the use of mirtazapine or trazodone for the treatment of insomnia in healthy older adults. The clinical relevance of small changes in quantitative measures remains unclear. Future research should more focus on the impact of sleep medication on global functioning and well-being.

Kwon, C. Y. et al., 2020 [3].

Non-pharmacological Treatment for Elderly Individuals with Insomnia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.

Fragestellung

To determine the comparative advantage of the effectiveness and acceptability of non-pharmacological interventions available for elderly individuals with insomnia.

Methodik

Population:

- people with a minimum age of 60 years, with the diagnosis of insomnia

Intervention:

- non-pharmacological interventions: cognitive behavioral therapy (CBT), behavioral treatment (BT) including multi-component behavioral treatments for insomnia, sleep hygiene only (including sleep education), sleep restriction only, stimulus control only, relaxation therapy (including meditation), exercise (including walking and weight training), Tai Chi (including qigong), and acupuncture (including acupressure).

Komparator:

- Placebo, no treatment, or active controls, including conventional medication, were allowed as control interventions. The inclusion for conventional medication was as follow according to the Cochrane NMA review protocol of pharmacological treatments for insomnia: antidepressants (amitriptyline, doxepin, mirtazapine, and trazodone), benzodiazepines (brotizolam, clonazepam, diazepam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, haloxazolam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, midazolam, nimetazepam, nitrazepam, quazepam, rilmazafone, temazepam, and triazolam), benzodiazepine-like agents (eszopiclone, zaleplon, zolpidem, and zopiclone), melatoninergic drugs (melatonin and ramelteon), and orexin receptor antagonists (suvorexant). For the combined treatment study, up to two combinations of defined interventions for the intervention group and control group (e.g., CBT-I plus walking, relaxation plus benzodiazepines) were allowed. In multi-arm trials, study groups assessing interventions other than those mentioned above were not eligible

Endpunkte:

- Sleep quality, Acceptability measured by drop-outs for any reason, Drop-outs because of any adverse event (AE), sleep onset latency (SOL), wake time after sleep onset (WASO), and total sleep time (TST), AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Comprehensive searches in 13 medical databases were performed to find relevant randomized controlled trials (RCTs) up to August 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twenty-eight RCTs involving 2,391 participants

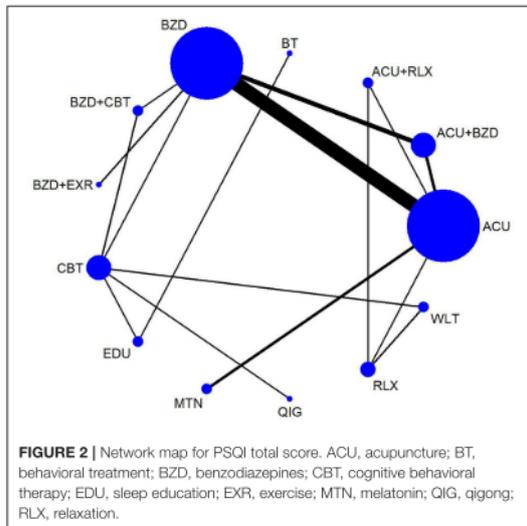
Charakteristika der Population:

- The mean sample size of included RCTs was 85.39, and the range of participants' ages ranged from 63 to 85. Five studies (17.86%) were conducted in America, while 22 (78.57%) were conducted in China, and the remaining one (3.57%) in Iran. Twenty studies (71.43%) described the mean disease duration, ranging from 3 months to 18 years. Nineteen studies (67.86%) described the participants' baseline PSQI total scores, ranging from 9 to 17 points. Converting 1 month and 30 days to 4 weeks, the average treatment duration in the included studies was 6 weeks, except for one study with an unclear treatment duration. One study (3.57%) was a four-arm study, six studies (21.43%) were three-arm studies, and the remaining 21 studies (75%) were two-arm studies.

Qualität der Studien:

- The GRADE levels of NMA for the PSQI total score were mostly moderate to low. The GRADE levels of NMA for drop-outs for any reason were generally low. The main reasons for downgrading were the risk of bias and imprecision of the meta-analyzed results.

Studienergebnisse:



- Compared to wait-list, acupuncture (standardized mean difference -4.37 , 95% confidence interval -8.53 to -0.12), acupuncture combined with benzodiazepines (-5.20 , -9.82 to -0.57), behavioral therapy (-10.44 , -17.31 to -3.58), benzodiazepines (-4.28 , -8.45 to -0.11), benzodiazepines combined with cognitive behavioral therapy (CBT) (-7.18 , -12.17 to -2.19), and CBT (-4.93 , -8.63 to -1.22) showed significant superiority in their effectiveness.
- No significant comparative superiority or inferiority was found in terms of acceptability.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In terms of effectiveness in PSQI total score, compared to wait-list, acupuncture, acupuncture combined with benzodiazepines, BT, benzodiazepines, benzodiazepines combined with CBT, and CBT showed superior benefits. Importantly, combined treatments, including benzodiazepines combined with CBT or with acupuncture, were generally superior to other monotherapies. In terms of acceptability, there was not enough data to conclude. In terms of safety, there was limited evidence that acupuncture is overall safe than pharmacological interventions. However, most of the RCTs included had methodological problems, especially related to the lack of blinding procedure, suggesting the risk of overestimation of their effect size. Therefore, future studies should address efforts to minimize the risk of overestimation, with particular emphasis on the assessor blinding procedure.

Van der Zweerde, T. et al., 2019 [9].

Cognitive behavioral therapy for insomnia: A meta-analysis of long-term effects in controlled studies.

Fragestellung

To fill this gap in the literature by including all available RCTs reporting on the controlled long-term effects of CBT-I (at three, six and 12 mo) and quantifying these long-term effects of CBT-I.

Methodik

Population:

- adults (18 y and older) with self-reported and/or formally diagnosed insomnia complaints

Intervention:

- CBT-I or at least one component of it: The following components were identified as being part of CBT-I: relaxation (RE), sleep restriction therapy (SRT), stimulus control therapy (SC), paradoxical intention (PI), and identifying and challenging dysfunctional thoughts (about sleep), i.e., cognitive therapy (CT). All monotherapy (only one CBT-I-component. e.g., RE or SRT only) studies were included.

Komparator:

- non-active control group (e.g., waitlist control, care-as-usual, or a minimal intervention (e.g., education about sleep or sleep hygiene information))

Endpunkte:

- Sleep diary outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- Update: December 2015 until May 2018 in PubMed, PsycINFO, EMBASE and the Cochrane central register of controlled trials

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- The remaining 30 papers were included in this meta-analysis: the 25 already included in our previous meta-analysis and five new papers reporting follow-up results of an RCT on (a component of) CBT-I compared to an inactive control group

Charakteristika der Population:

- 14 studies (47%) investigated community samples, 15 studies (50%) recruited patients from care settings and one study recruited within a university (3%). Around 50% of the studies (n = 16) excluded patients showing (specific) comorbidities. The remaining 14 studies did not, or did not report it. Out of the 30 studies included in the qualitative assessments, twenty studies (67%) offered full CBT-I, the others (n = 10; 33%) offered one or more components of CBT-I but not the full package. Treatment was offered in group format in 13 studies, in individual format in 13 studies and in self-help format in six studies (total n = 32 treatment groups across studies). Treatment groups were compared to waitlist (n = 8), no treatment (n = 7), care-as-usual (n = 2), placebo (n = 6) or minimal intervention (n = 8) control groups (total n = 31 control groups across studies).

Qualität der Studien:

- Sixteen out of the 30 studies included in the qualitative assessments (53%) generated randomization sequences adequately, whereas 14 (47%) did not, or did not report on it. A total of 13 studies (43%) reported adequate concealing of the random allocation, for the other 17 studies (57%) this was not reported. Twenty studies (67%) reported

handling missing data by performing intent-to-treat analysis, six studies (20%) did not conduct intent-to-treat analysis and four (13%) did not report how they handled missing data. Eight studies (27%) seemed to be selective in reporting of data based on comparisons of study protocols to results reported.

Studienergebnisse:

- The primary analyses (n = 29 after excluding one study which was an outlier) showed that CBT-I is effective at 3-, 6- and 12-mo compared to non-active controls:
 - Hedges g for Insomnia severity index: 0.64 (3 m), 0.40 (6 m) and 0.25 (12 m); sleep onset latency: 0.38 (3 m), 0.29 (6 m) and 0.40 (12 m); sleep efficiency: 0.51 (3 m), 0.32 (6 m) and 0.35 (12 m).

Table 2
Effects of insomnia treatments at 3-, 6- and 12 mo^a follow-up (outlier removed).

	3 mo follow-up				6 mo follow-up				12 mo follow-up			
	Nc	g (95% CI)	I ² (95% CI)	p	Nc	g (95% CI)	I ² (95% CI)	p	Nc	g (95% CI)	I ² (95% CI)	p
ISI	13	0.64 (0.42–0.86)	70.85 (40.34–88.37)	<0.001	8	0.40 (0.23–0.56)	45.26 (0.00–86.42)	<0.001	4	0.25 (0.05–0.46)	39.77 (0.00–95.50)	0.016
SE	21	0.51 (0.34–0.69)	62.97 (35.57–84.46)	<0.001	16	0.32 (0.17–0.47)	51.62 (9.80–82.12)	<0.001	8	0.35 (0.21–0.49)	n/a	<0.001
SOL	21	0.38 (0.20–0.57)	65.34 (38.59–84.90)	<0.001	16	0.29 (0.13–0.46)	62.38 (27.74–86.38)	<0.001	10	0.40 (0.23–0.57)	26.30 (0.00–92.45)	<0.001
PSQI	6	0.78 (0.34–1.25)	69.57 (21.10–94.33)	<0.001	3	0.48 (0.22–0.75)	57.96 (0.00–98.91)	<0.001	2	0.23 (0.05–0.50)	0 (0.00–99.56)	0.107
WASO	20	0.42 (0.25–0.59)	58.66 (28.04–84.70)	<0.001	13	0.27 (0.15–0.39)	23.16 (0.00–83.65)	<0.001	8	0.26 (0.15–0.46)	0 (0.00–70.59)	<0.001
SQ	5	0.49 (0.02–0.96)	71.04 (15.44–96.97)	0.039	2	0.09 (–0.30–0.48)	69.66 (0.00–99.97)	0.657	3	0.24 (–0.08–0.56)	28.83 (0.00–97.59)	0.138
NWAK	4	0.08 (–0.44–0.28)	42.98 (0–96.03)	0.679	0	n/a	n/a	n/a	2	0.52 (0.12–0.93)	0 (0.00–99.73)	0.012
TST	21	0.06 (–0.08–0.20)	37.76 (0–74.34)	0.391	15	0.05 (–0.05–0.15)	<0.01 (0–77.89)	0.311	7	–0.02 (–0.17–0.14)	0 (0.00–76.78)	0.848
Adjusted TST ^b	21	0.04 (–0.11–0.18)		0.600								

Note. g = Hedges g effect size; ISI = Insomnia Severity Index; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; SE = sleep efficiency; WASO = wake after sleep onset; SOL = sleep onset latency; SQ = sleep quality; NWAK = number of awakenings; TST = total sleep time; Nc = number of comparisons.

^a The times to follow up were defined as 3 mo when >12 wk and <17.5 wk post-treatment, 6 mo as >18 wk and <35 wk post-treatment, and 12 mo as >40 wk post-treatment.

^b Publication bias detected using Egger's test ($t = 2.38$, $df = 12$, $p = .028$), estimated number of studies missing $n = 1$.

Fazit der Autoren

We demonstrate that although effects decline over time, CBT-I produces clinically significant effects that last up to a year after therapy

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Davidson, J. R. et al., 2019 [1]
- Van Straten, A. et al., 2018 [10]
- Wang, Y. Y. et al., 2020 [11] & [12]
- Mitchell, L. J. et al., 2019 [5]

Liang, L. et al., 2019 [4].

Eszopiclone for the treatment of primary insomnia: a systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials.

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of eszopiclone for the treatment of primary insomnia.

Methodik

Population:

- adults diagnosed with primary insomnia, aged 18e65 and > 65 years

Intervention:

- Eszopiclone

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- subjective sleep latency (SL), next-day function, subjective wake after sleep onset (WASO), subjective number of awakenings (Awakenings), TST, and subjective quality of sleep (SQ)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials and PubMed from inception to June 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Criteria / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of six randomized trials involving 2809 patients

Charakteristika der Population:

Table 1
Characteristics of included studies.

No.	1st Author (year)	Mean age, y (range)% female	Diagnostic system	Design	Sample size (Treatment/Control)	Eszopiclone treatment	Major sleep outcome measures	Source of participants	Inclusion criteria	SL (Baseline)		P value	Assessment time points	Run-in period	Intention-to-treat	Risk of bias
										Eszopiclone (2 mg/3 mg)	Placebo					
1	Krystal (2003) [19]	44.3 (21–69) 63.2%	DSM IV, primary insomnia	Double-blind, 2-parallel arms (3 mg; PBO)	788 (593/195)	Dose:3 mg Duration:six months	IVRS	Out-patient	TST <6.5 h per night SL > 30 min >1 month	90.6 (79.6)	96.1 (94.7)	0.6137	one week,one month,three months,six months	NR	Yes,LOCF	A,A,A,A,A,A,A
2	McCall (2006) [20]	71.5 (64–85) 67.4%	DSM IV, primary insomnia	Double-blind, 2-parallel arms (2 mg; PBO)	264 (136/128)	Dose:2 mg Duration:two weeks	IVRS, PSG, MQ	NR	TST <6.5 h per night SL > 30 min >1 month	88.6 (65.6)	106.9 (93.9)	0.151	two weeks	NR	NR	A,A,A,A,A,A,A
3	Zammit (2004) [21]	39.8 (21–64) 64.5%	DSM IV, primary insomnia	Double-blind, 3-parallel arms (2 mg; 3 mg; PBO)	308 (104/105/99)	Dose:2 mg/3 mg Duration:six weeks	IVRS, PSG, MQ	NR	TST <6.5 h per night SL > 30 min >1 month	69.4(58.9) 70.5(49.8)	81.2 (61.3)	0.313	two weeks, onw month	NR	Yes	A,A,A,A,U,U,A
4	Walsh (2007) [23]	46.0 (21–64) 60.8%	DSM IV, primary insomnia	Double-blind, 2-parallel arms (3 mg; PBO)	830 (550/280)	Dose:3 mg Duration:six months	IVRS	NR	TST <6.5 h per night SL > 30 min >1 month	77.0 (48.0)	83.2 (55.0)	0.589	one month,three months,six months	NR	NR	A,A,A,A,A,A,A
5	Sonia (2009) [22]	71.6 (65–85) 62.6%	DSM-IV-TR, primary insomnia	Double-blind, 2-parallel arms (2 mg; PBO)	388 (194/194)	Dose:2 mg Duration:12 weeks	PSG, MQ	Out-patient	TST <6 h ≥ 3 night per week WASO ≥ 3 night per week TST <6.5 h per night SL > 30 min >1 month	75.68 (56.6)	82.17 (74.1)	0.513	three months	NR	Yes,LOCF	A,A,A,A,A,A,A
6	Scharf (2005) [24]	72.3 (65–85) 57.6%	DSM IV, primary insomnia	Double-blind, 3-parallel arms (1 mg; 2 mg; PBO)	231 (72/79/80)	Dose:1 mg/2 mg Duration:two weeks	IVRS	NR	TST <6 h per night SL > 30 min >1 month	119.1 (170)	131.9 (175)	0.591	one week, two weeks	NR	Yes	A,A,A,A,A,A,A

DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; PBO, placebo; IVRS, interactive voice response system; PSG, Polysomnography; MQ, morning questionnaire; NR, no report; TST, total sleep time; SL, sleep latency; LOCF, last observation carried forward; Risk of bias (Random sequence generation, Allocation concealment, Blinding of participants and personnel, Blinding of outcome assessment, Incomplete outcome data, Selective reporting, Other bias); A, adequate; I, in adequate; U, Unclear.

Qualität der Studien:

- All trials had adequate sequence generation, allocation concealment, and blinding of outcome assessors. All studies disclosed the involvement of industry sponsorship.
- The results of the quality assessment of the studies, according to the GRADE checklist:

Table 5

Study quality as assessed by grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) checklist.

Risk of bias evidence	Quality assessment	Quality assessment				Certainty of grade
		Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other grade consideration	
Krystal (2003) [19]	Case-control	Not relevant	Not serious	Not serious	none	High
McCall (2006) [20]	Case-control	Not relevant	Not serious	Not serious	none	High
Zammit (2004) [21]	Case-control	Not relevant	Not serious	Not serious	none	Moderate
Walsh (2007) [23]	Case-control	Not relevant	Not serious	Not serious	none	High
Sonia (2009) [22]	Case-control	Not relevant	Not serious	Not serious	none	High
Scharf (2005) [24]	Case-control	Not relevant	Not serious	Not serious	none	High

Studienergebnisse:

- Eszopiclone was associated with significant improvements in subjective sleep latency, wake after sleep onset, number of awakenings, total sleep time at one week, two weeks, one month, three months and six months.

Summary of primary outcome analysis.

Parameters	Timepoint	Outcomes (95% CI)	Heterogeneity			Sample size (Treatment/Control)	
			P(Q)	I ² , %			
SL	one week	-38.53 [-48.54, -28.51]	0.52	1	0	439/191	MD
	two weeks	-22.98 [-36.70, -9.27]	0.36	1	0	215/208	MD
	one month	-21.96 [-27.66, -16.25]	0.34	1	0	908/391	MD
	three months	-18.01 [-23.27, -12.74]	0.27	2	23	1052/534	MD
	six months	-20.26 [-25.99, -14.54]	0.44	1	0	908/391	MD

CI, confidence interval; SL, sleep latency; MD, mean difference.

- Eszopiclone was associated with increased quality of sleep, ability to function, daytime alertness and sense of physical well-being at one week, one month, three months and six months.

Summary of secondary outcome analysis.

Parameters	Timepoint	Outcomes (95% CI)	Heterogeneity			Sample size (Treatment/Control)	
			P(Q)	I ² , %			
WASO	one week	-29.85 [-42.61, -17.10]	0.28	1	15	439/191	MD
	two weeks	-11.74 [-22.94, -0.55]	0.83	1	0	215/208	MD
	one month	-16.88 [-22.75, -11.02]	0.85	1	0	908/391	MD
	three months	-17.36 [-22.18, -12.54]	0.87	2	0	1052/534	MD
	six months	-11.77 [-23.53, -0.01]	0.1	1	64	908/391	MD
	one week	-0.34 [-0.59, -0.09]	0.14	1	54	439/191	MD
Awakenings	two weeks	-0.30 [-0.53, -0.07]	1	1	0	215/208	MD
	one month	-0.77 [-1.05, -0.48]	0.75	1	0	908/391	MD
	three months	-0.40 [-0.71, -0.08]	0.06	2	64	1052/534	MD
	six months	-0.55 [-0.81, -0.29]	0.52	1	0	908/391	MD
	one week	51.81 [37.70, 65.91]	0.7	1	0	439/191	MD
	two weeks	30.63 [16.72, 44.53]	0.82	1	0	215/208	MD
TST	one month	45.94 [37.68, 54.21]	0.41	1	0	908/391	MD
	three months	39.26 [31.76, 46.76]	0.52	2	0	1052/534	MD
	six months	43.23 [34.29, 52.18]	0.54	1	0	908/391	MD
	one week	1.38 [1.03, 1.73]	0.17	1	43	439/191	SMD
	one month	1.20 [1.00, 1.40]	1	1	0	908/391	SMD
	three months	0.88 [0.46, 1.31]	0.007	2	80	1052/534	SMD
SQ	six months	1.11 [0.89, 1.32]	0.2	1	38	908/391	SMD
	one week	0.93 [0.60, 1.26]	0.04	1	76	439/191	MD
	one month	0.70 [0.51, 0.89]	1	1	0	908/391	MD
	three months	0.68 [0.51, 0.86]	0.34	2	7	1052/534	MD
	six months	0.74 [0.54, 0.95]	0.38	1	0	908/391	MD
	one week	0.91 [0.33, 1.50]	0.09	1	64	439/191	MD
Ability to function	one month	0.73 [0.54, 0.93]	0.64	1	0	908/391	MD
	three months	0.80 [0.63, 0.98]	0.08	2	60	1052/534	MD
	six months	0.87 [0.67, 1.08]	0.07	1	69	908/391	MD
	one week	0.73 [0.39, 1.06]	0.25	1	25	439/191	MD
	one month	0.57 [0.37, 0.77]	0.65	1	0	908/391	MD
	three months	0.70 [0.53, 0.88]	0.53	2	0	1052/534	MD
Sense of physical well-being	six months	0.74 [0.53, 0.95]	0.39	1	0	908/391	MD

CI, confidence interval; WASO, wakefulness after sleep onset; Awakenings, number of awakenings; TST, total sleep time; SQ, quality of sleep; SMD standardized mean differences ; MD mean differences.

- Dizziness and unpleasant taste were the most common adverse effects in elderly subgroup.
- Non-elderly patients may be more prone to adverse effects such as infection, pharyngitis, somnolence, unpleasant taste and dry mouth.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis showed that eszopiclone is an effective and safe therapy option for patients with primary insomnia, especially in elderly patients. However, due to the high clinical heterogeneity in some outcomes, further standardized preparation, large-scale and rigorously designed trials are needed.

3.3 Leitlinien

DGSM, 2017 [2].

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: Insomnie bei Erwachsenen; S3-Leitlinie, Langversion; Version 2.0.

Zielsetzung/Fragestellung

Die Leitlinie konzentriert sich spezifisch auf das Thema Insomnie bei Erwachsenen, d. h. Ein- und/oder Durchschlafstörungen, frühmorgendliches Erwachen und damit verbundene Beeinträchtigungen der Tagesbefindlichkeit bzw. Leistungsfähigkeit am Tage, insbesondere in chronischer Form.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.12.2022

Recherche/Suchzeitraum:

- Das vorliegende Leitlinienkapitel Insomnie – Update 2016 – ist eine Fortschreibung der 2009 in der Somnologie publizierten S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen
- Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed und Cochrane Library durchgeführt. Der Analysezeitraum wurde von 1966 bis Dezember 2015 gewählt.

LoE/GoR

Tab. 1.1 Elemente der systematischen Entwicklung medizinischer Leitlinien	
Logik (klinischer Algorithmus)	
Konsens	
Evidenzbasierung	
Entscheidungsanalyse	
Outcomeanalyse	

Tab. 1.3 Standardmäßige Zuordnung von Empfehlungsgraden zu Evidenzgraden	
Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
A	1a, 1b, 1c
B	2a–c, 3a, 3b
C	4
D	5

Im Rahmen des Konsentierungsprozesses können in begründeten Fällen auch abweichende Empfehlungsgrade verabschiedet werden.

Tab. 1.2 Studienformen als Basis für klinische Leitlinien in der Hierarchie der zugrundeliegenden Evidenz (z. B. Autoritätsmeinung = wenig objektivierbare Grundlage; prospektive randomisierte Studie/formalisierte Metaanalyse = höhere Stufe des objektivierbaren Erkenntnisgewinns); Mod. nach (Lorenz et al. 2001)

Evidenzgrad	Beschreibung
1a	Evidenz durch systematisches Review randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
1b	Evidenz durch eine geeignet geplante RCT
1c	Alle-oder-Keiner-Prinzip
2a	Evidenz durch systematisches Review gut geplanter Kohortenstudien
2b	Evidenz durch eine gut geplante Kohortenstudie/RCT mäßiger Qualität (z. B. <80% Follow-up)
2c	Evidenz durch Outcome-Research-Studien
3a	Evidenz durch systematisches Review gut geplanter Fall-Kontrollstudien
3b	Evidenz durch eine Fall-Kontrollstudie
4	Evidenz durch Fallserien/Kohorten- und Fall-Kontrollstudien mäßiger Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschungsergebnissen oder „first principles“



Empfehlungen

Tab. 33 Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Insomnien	
Diagnostik	Die Diagnostik soll eine umfassende Anamnese inklusive einer Abklärung körperlicher und psychischer Erkrankungen, eine körperliche Untersuchung sowie den Einsatz von Schlafragebögen und Schlafstagebüchern umfassen (A)
	Nach Substanzen, die den Schlaf stören, soll gezielt gefragt werden (A)
	Die Aktometrie kann eingesetzt werden, um Bett- und Schlafenszeiten über den gesamten Tag zu erfassen (C)
	Die Polysomnographie soll bei begründetem Verdacht zum Ausschluss organischer Schlafstörungen (periodische Beinbewegungen im Schlaf, schlafbezogene Atmungsstörungen) verwendet werden (A)
	Die Polysomnographie sollte bei weiteren begründeten Indikationen (■ Tab. 9) durchgeführt werden (B)
Therapie	<i>Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien (KVT-I)</i>
	Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien soll bei Erwachsenen jedes Lebensalters als erste Behandlungsoption für Insomnien durchgeführt werden (A)
	<i>Pharmakologische Interventionen</i>
	Eine medikamentöse Therapie kann angeboten werden, wenn die KVT-I nicht hinreichend effektiv war oder nicht durchführbar ist
	<i>Benzodiazepinrezeptoragonisten</i>
	Benzodiazepinrezeptoragonisten sind im kurzzeitigen Gebrauch (3–4 Wochen) effektiv in der Behandlung von Insomnien (A)
	Die neuen Benzodiazepinrezeptoragonisten sind gleich wirksam wie die klassischen Benzodiazepinhypnotika (A)
	Eine generelle Empfehlung zur Langzeitbehandlung von Insomnien mit Benzodiazepinrezeptoragonisten kann aufgrund der Datenlage und möglicher Nebenwirkungen/Risiken derzeit nicht ausgesprochen werden (B)
	<i>Sedierende Antidepressiva</i>
	Die Kurzzeitbehandlung von Insomnien mit sedierenden Antidepressiva ist effektiv, wobei Kontraindikationen zu Beginn und im Verlauf geprüft werden sollen (A). Eine generelle Empfehlung zur Langzeitbehandlung von Insomnien mit sedierenden Antidepressiva kann aufgrund der Datenlage und möglicher Nebenwirkungen/Risiken derzeit nicht ausgesprochen werden (A)
	<i>Antipsychotika</i>
	In Anbetracht der unzureichenden Datenlage für Antipsychotika in der Indikation Insomnie und angesichts ihrer Nebenwirkungen wird ihre Verwendung in der Insomniebehandlung nicht empfohlen (A). Eine Ausnahme stellen gerontopsychiatrische Patienten dar, bei denen ggf. niedrigpotente Antipsychotika als Schlafmittel gegeben werden können (C)
	<i>Melatonin</i>
	Aufgrund von geringer Wirksamkeit bei dieser Indikation wird Melatonin nicht generell zur Behandlung von Insomnien empfohlen (B)
<i>Phytopharmaka</i>	
Für Baldrian und andere Phytopharmaka kann aufgrund der unzureichenden Datenlage keine Empfehlung zum Einsatz in der Insomniebehandlung gegeben werden (B)	
<i>Weitere Therapiemöglichkeiten</i>	
Interventionen wie z. B. Achtsamkeit, Akupunktur, Aromatherapie, Bewegung, Homöopathie, Hypnotherapie, Lichttherapie, Massage, Meditation, Musiktherapie, Öl, Reflexzonenmassage, Yoga/Tai Chi/Chi Gong können aufgrund der schlechten Datenlage momentan nicht zur Insomniebehandlung empfohlen werden (B)	

Riemann, D. et al., 2017 [6].

European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia.

Zielsetzung/Fragestellung

Aim of providing clinical recommendations for the management of adult patients with insomnia.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.12.2022

Recherche/Suchzeitraum:

- a systematic review of relevant meta-analyses published till June 2016

LoE/GoR

- GRADE

Recommendations

Treatment

In the presence of co-morbidities, clinical judgement should decide whether insomnia or the co-morbid condition is treated first, or whether both are treated at the same time. *CBT-I*

CBT-I is recommended as first-line treatment for chronic insomnia in adults of any age (strong recommendation, high-quality evidence).

Pharmacological interventions

A pharmacological intervention can be offered if CBT-I is not effective or not available.

BZ and BZRA

- BZ and BZRA are effective in the short-term treatment of insomnia (≤ 4 weeks; high-quality evidence).
- The newer BZRA are equally effective as BZ (moderate-quality evidence).
- BZ/BZRA with shorter half-lives may have less side-effects concerning sedation in the morning (moderate-quality evidence).
- Long-term treatment of insomnia with BZ or BZRA is not generally recommended because of a lack of evidence and possible side-effects/risks (strong recommendation, low-quality evidence). In patients using medication on a daily basis, reduction to intermittent dosing is strongly recommended (strong recommendation, low-quality evidence).

Sedating antidepressants

- Sedating antidepressants are effective in the short-term treatment of insomnia; contraindications have to be carefully considered (moderate-quality evidence). Long-term treatment of insomnia with sedating antidepressants is not generally recommended because of a lack of evidence and possible side-effects/risks (strong recommendation, low-quality evidence).

Antihistaminics

- Because of insufficient evidence, antihistaminics are not recommended for insomnia treatment (strong recommendation, low-quality evidence).

Antipsychotics

- Because of insufficient evidence and in light of their side-effects, antipsychotics are not recommended for insomnia treatment (strong recommendation, very low-quality evidence).

Melatonin

- Melatonin is not generally recommended for the treatment of insomnia because of low efficacy (weak recommendation, low-quality evidence).

Phytotherapy

- Valerian and other phytotherapeutics are not recommended for the treatment of insomnia because of poor evidence (weak recommendation, low-quality evidence).

Light therapy and exercise

- Light therapy and exercise regimes may be useful as adjunct therapies (weak recommendation, low-quality evidence).

Complementary and alternative medicine

- Acupuncture, aromatherapy, foot reflexology, homeopathy, meditative movement, moxibustion and yoga are not recommended for the treatment of insomnia because of poor evidence (weak recommendation, very low-quality evidence).

BZ, benzodiazepine; BZRA, benzodiazepine receptor agonist; CBT-I, cognitive behavioural therapy for insomnia; CT, Computed Tomography; ECG, electrocardiogram; EEG, electroencephalogram; MRT, Magnetic Resonance Tomography.

Clinical algorithm

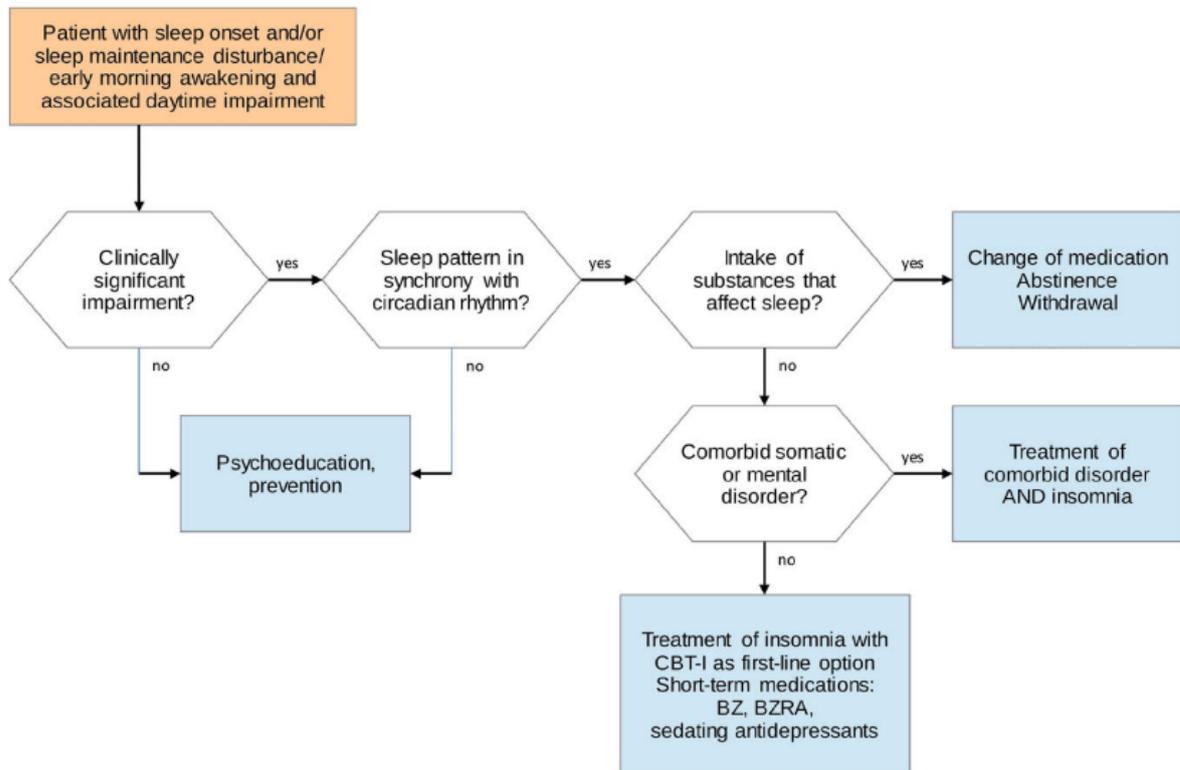


Figure 1. Clinical algorithm for the diagnosis and treatment of insomnia. If a patient suffers from sleep onset/sleep maintenance/early morning awakening disturbances and associated daytime impairment, he/she is a candidate for applying this guideline. If the symptoms are not severe enough to qualify for clinically significant impairment, psychoeducative/preventive interventions should be applied (e.g. sleep hygiene). If the symptoms are clinically significant, the clinician, following the diagnostic process outlined in Table 3, should check for possible circadian underpinnings, substance intake (e.g. alcohol) and somatic and mental co-morbidities. Positive results in any of these areas should lead to corresponding interventions (i.e. insomnia coupled with high intake of alcohol: abstinence from alcohol, etc.). The sequence of treatments (insomnia versus its co-morbidities), i.e. consecutive versus simultaneous, is determined by the clinician. Cognitive behavioural therapy for insomnia (CBT-I) should always be considered as first-line treatment, medications like benzodiazepines (BZ), benzodiazepine receptor agonists (BZRA) or sedating antidepressants are recommended only for short-term use. [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Sateia, M. J. et al., 2017 [7].

American Academy of Sleep Medicine (AASM)

Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults:
An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

To establish clinical practice recommendations for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults, when such treatment is clinically indicated.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar ob Patienten beteiligt
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.12.2022

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches were performed on April 26, 2011 (search 1), May 12, 2014 (search 2), October 15, 2014 (search 3), and January 25, 2016 (search 4)

LoE/GoR

- GRADE

Recommendations

Table 4—Summary of clinical practice recommendations and GRADE components of decision-making.

Treatment	Recommendation	Direction and Strength of Recommendation	Quality of Evidence	Benefits and Harms Assessment	Patients' Values and Preferences Assessment
Orexin receptor agonists					
Suvorexant This recommendation is based on trials of 10, 15/20, and 20 mg doses of suvorexant.	We suggest that clinicians use suvorexant as a treatment for sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Low	Benefits outweigh harms	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
BZD receptor agonists					
Eszopiclone This recommendation is based on trials of 2 mg and 3 mg doses of eszopiclone.	We suggest that clinicians use eszopiclone as a treatment for sleep onset and sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Very low	Benefits outweigh harms	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
Zaleplon This recommendation is based on trials of 10 mg doses of zaleplon.	We suggest that clinicians use zaleplon as a treatment for sleep onset insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Low	Benefits outweigh harms	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
Zolpidem This recommendation is based on trials of 10 mg doses of zolpidem.	We suggest that clinicians use zolpidem as a treatment for sleep onset and sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Very low	Benefits outweigh harms	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
Benzodiazepines					
Triazolam This recommendation is based on trials of 0.25 mg doses of triazolam.	We suggest that clinicians use triazolam as a treatment for sleep onset insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	High	Benefits approx equal to harms	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
Temazepam This recommendation is based on trials of 15 mg doses of temazepam.	We suggest that clinicians use temazepam as a treatment for sleep onset and sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Moderate	Benefits outweigh harms	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
Melatonin agonists					
Ramelteon This recommendation is based on trials of 8 mg doses of ramelteon.	We suggest that clinicians use ramelteon as a treatment for sleep onset insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Very low	Benefits outweigh harms	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
Heterocyclics					
Doxepin This recommendation is based on trials of 3 mg and 6 mg doses of doxepin.	We suggest that clinicians use doxepin as a treatment for sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Low	Benefits outweigh harms	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
Trazodone This recommendation is based on trials of 50 mg doses of trazodone.	We suggest that clinicians not use trazodone as a treatment for sleep onset or sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Moderate	Harms outweigh benefits	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
Anticonvulsants					
Tiagabine This recommendation is based on trials of 4 mg doses of tiagabine.	We suggest that clinicians not use tiagabine as a treatment for sleep onset or sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Very low	Harms outweigh benefits	The majority of patients would not use this treatment (over no treatment), but many would.
Over-the-counter preparations					
Diphenhydramine This recommendation is based on trials of 50 mg doses of diphenhydramine.	We suggest that clinicians not use diphenhydramine as a treatment for sleep onset and sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Low	Benefits approx equal to harms	The majority of patients would not use this treatment (over no treatment), but many would.
Melatonin This recommendation is based on trials of 2 mg doses of melatonin.	We suggest that clinicians not use melatonin as a treatment for sleep onset or sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Very low	Benefits approx equal to harms	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
L-tryptophan This recommendation is based on trials of 250 mg doses of tryptophan.	We suggest that clinicians not use tryptophan as a treatment for sleep onset or sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	High	Harms outweigh benefits	The majority of patients would use this treatment (over no treatment), but many would not.
Valerian This recommendation is based on trials of variable dosages of valerian and valerian-hops combination.	We suggest that clinicians not use valerian as a treatment for sleep onset or sleep maintenance insomnia (versus no treatment) in adults.	WEAK	Low	Benefits approx equal to harms	The majority of patients would not use this treatment (over no treatment), but many would.

approx = approximately.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2021) am 02.09.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Sleep Initiation and Maintenance Disorders"]
2	[mh sleep/DE]
3	(Sleep* AND (Initiation OR Maintenance) AND (disorder* OR dysfunction)):ti,ab,kw
4	DIMS:ti,ab,kw
5	Sleepless*:ti,ab,kw
6	Insomni*:ti,ab,kw
7	(Early NEXT awake*):ti,ab,kw
8	Sleep*:ti
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	#9 with Cochrane Library publication date from Aug 2016 to Aug 2021, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 02.09.2021

#	Suchfrage
1	Sleep Initiation and Maintenance Disorders [mh]
2	sleep/de[mh]
3	Sleep*[tiab] AND (Initiation[tiab] OR Maintenance[tiab]) AND (disorder*[tiab] OR dysfunction[tiab])
4	DIMS[tiab]
5	Insomni*[tiab]
6	Sleepless*[tiab]
7	Early Awake*[tiab]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR

#	Suchfrage
	standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
10	(#9) AND ("2016/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 02.09.2021

#	Suchfrage
1	Sleep Initiation and Maintenance Disorders [mh]
2	sleep/de[mh]
3	Sleep*[tiab] AND (Initiation[tiab] OR Maintenance[tiab]) AND (disorder*[tiab] OR dysfunction[tiab])
4	DIMS[tiab]
5	Sleepless*[tiab]
6	Insomni*[tiab]
7	Early Awake*[tiab]
8	Sleep*[ti]
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
11	(#10) AND ("2016/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Davidson JR, Dickson C, Han H.** Cognitive behavioural treatment for insomnia in primary care: a systematic review of sleep outcomes. *Br J Gen Pract* 2019;69(686):e657-e664.
2. **Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM).** Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: Insomnie bei Erwachsenen; S3-Leitlinie, Langversion, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 063-003. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-003l_S3_Insomnie-Erwachsene_2018-02-verlaengert.pdf.
3. **Kwon CY, Lee B, Cheong MJ, Kim TH, Jang BH, Chung SY, et al.** Non-pharmacological treatment for elderly individuals with insomnia: a systematic review and network meta-analysis. *Front Psychiatry* 2020;11:608896.
4. **Liang L, Huang Y, Xu R, Wei Y, Xiao L, Wang G.** Eszopiclone for the treatment of primary insomnia: a systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Sleep Med* 2019;62:6-13.
5. **Mitchell LJ, Bisdounis L, Balesio A, Omlin X, Kyle SD.** The impact of cognitive behavioural therapy for insomnia on objective sleep parameters: a meta-analysis and systematic review. *Sleep Med Rev* 2019;47:90-102.
6. **Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al.** European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26(6):675-700.
7. **Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL.** Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an american academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13(2):307-349.
8. **Sys J, Van Cleynenbreugel S, Deschodt M, Van der Linden L, Tournoy J.** Efficacy and safety of non-benzodiazepine and non-Z-drug hypnotic medication for insomnia in older people: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76(3):363-381.
9. **Van der Zweerde T, Bisdounis L, Kyle SD, Lancee J, van Straten A.** Cognitive behavioral therapy for insomnia: a meta-analysis of long-term effects in controlled studies. *Sleep Med Rev* 2019;48:101208.
10. **Van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A, Cuijpers P, Morin CM, Lancee J.** Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018;38:3-16.
11. **Wang YY, Yang Y, Rao WW, Zhang SF, Zeng LN, Zheng W, et al.** Cognitive behavioural therapy monotherapy for insomnia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Psychiatr* 2020;49:101828.
12. **Wang YY, Yang Y, Rao WW, Zhang SF, Zeng LN, Zheng W, et al.** Corrigendum to "Cognitive behavioural therapy monotherapy for insomnia: a meta-analysis of randomized controlled trials" [*Asian J. Psychiatry* 49 (2020) 1-8 101828]. *Asian J Psychiatr* 2020;54:102354.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-281

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 21.09.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, um den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit zu verbessern.

**Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz?
Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Schlafstörungen sind häufig und werden im Behandlungsalltag zu oft inadäquat behandelt. Die häufigsten Fehler sind eine unzureichende Ursachenabklärung und ein vorschnelles und einseitiges Setzen auf Pharmakotherapie. Folgende Grundsätze entsprechen einem guten klinischen Standard, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis und einem evidenzbasierten und leitlinienorientiertem Vorgehen (1).

• **Klärung der Tagesbefindlichkeit**

Beeinträchtigungen des Nachtschlafes allein sind zumeist kein Behandlungsgrund. Es gibt keine Normwerte für eine Mindestschlafdauer, das physiologische Schlafbedürfnis und -muster ist inter- und intraindividuell sehr variabel. Eine Behandlungsindikation erwächst vorrangig, wenn eine Beeinträchtigung der Tagesbefindlichkeit, insbesondere beeinträchtigende Müdigkeit oder imperative Einschlafneigung, resultiert. Wird nur nächtliches Wachliegen beklagt, ist dem durch eine Verkürzung der Bettzeit gemäß der unten formulierten Schlafhygieneregeln zu begegnen.

• **Ursachenabklärung**

Allgemeingültige Empfehlungen zur Behandlung von Schlafstörungen (mit Beeinträchtigung der Tagesbefindlichkeit) können nicht gegeben werden, da Schlafstörungen häufig lediglich ein Symptom im Rahmen einer komplexeren Erkrankung sind. Eine Abklärung häufiger Ursachen ist vor der Einleitung unspezifischer Therapiemaßnahmen vorzunehmen, damit ggf. die zugrunde liegende Erkrankung spezifisch behandelt werden kann. Häufige, spezifisch zu behandelnde Ursachen für Schlafstörungen sind:

- » falsches Schlafverhalten (siehe unten)
- » Depression
- » Angsterkrankungen
- » Abhängigkeitserkrankungen
- » beginnende Demenz
- » Schmerzen

Kontaktdaten Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 21.09.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, um den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit zu verbessern.
<ul style="list-style-type: none">» Schlafapnoe-Syndrom» Restless-Legs-Syndrom» unerwünschte Arzneimittelwirkungen <ul style="list-style-type: none">• Schlafhygiene (Behandlungsmaßnahme der ersten Wahl) Die Mehrzahl der Patient/innen mit Schlafstörungen zeigt tags und nachts ein dysfunktionales Verhalten, durch das die Schlafstörungen hervorgerufen oder verstärkt werden. Sowohl bei Schlafstörungen im Rahmen der oben genannten Grunderkrankungen, vor allem aber bei primärer Insomnie ist die Behandlungsmaßnahme der Wahl die Psychoedukation des Patienten und die Anleitung zu einem förderlichen Verhalten. Die beiden häufigsten von nicht informierten Patienten gemachten Fehler sind eine<ul style="list-style-type: none">» zu frühe Schlafengehzeit/zu lange nächtliche Bettzeit („dem Schlaf eine Chance geben“) und» Hinlegen tagsüber („Kompensation für das nächtliche Defizit“). <p>Die Hauptwirkprinzipien von Schlafhygiene sind dementsprechend eine</p> <ul style="list-style-type: none">» Verkürzung der Bettzeit, damit sich ein ausreichender Schlafdruck aufbaut, das» Vermeiden von Hinlegen tagsüber und das» konsequente Verlassen des Betts und des Schlafzimmers (auch mitten in der Nacht), wenn nicht geschlafen werden kann, mit der Rückkehr ins Bett erst, wenn Müdigkeit verspürt wird. Hierdurch werden im Sinne einer Konditionierung das Bett und das Schlafzimmer mit dem Schlaf gekoppelt. <p>Gute Übersichten fassen für die Patienten die Schlafhygieneregeln zusammen und sollen ausgehändigt werden. Es genügt aber nicht das bloße Überlassen der Regeln; vielmehr müssen diese mehrfach besprochen werden. Hierbei ist darauf zu achten, ob die Regeln verstanden wurden, ob der Patient sie akzeptieren kann und welche Umsetzungshindernisse er oder sie eventuell sieht. Im weiteren Behandlungsverlauf muss regelmäßig evaluiert werden, wie konsequent der Patient die Regeln anwendet. Typischerweise umfassen die Regeln ungefähr folgende Punkte, die auch die oben genannten Hauptwirkprinzipien beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Legen Sie sich nur dann schlafen, wenn Sie wirklich schläfrig sind und sich bereit für den Schlaf fühlen.➤ Stehen Sie jeden Morgen um die gleiche Zeit auf – unabhängig davon, wie viel Schlaf Sie in der Nacht erhalten haben oder wie ausgeruht Sie sich fühlen.➤ Machen Sie tagsüber kein Nickerchen.➤ Trinken Sie spätestens zwei Stunden vor dem Schlafengehen keinen Alkohol mehr.➤ Trinken Sie später als sechs Stunden vor dem Schlafengehen kein Koffein mehr (Kaffee, Tee, Cola).➤ Falls Sie rauchen, versuchen Sie dies einige Stunden vor dem Schlafengehen zu unterlassen.➤ Strengen Sie unmittelbar vor dem Schlafengehen Ihren Körper nicht mehr in besonderem Ausmaß an.

Kontaktdaten Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 21.09.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, um den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit zu verbessern.
<ul style="list-style-type: none">➤ Schaffen Sie sich eine Schlafumgebung, die Ihren Schlaf fördert.➤ Sind Sie es gewohnt, nehmen Sie vor dem Schlafengehen einen kleinen Imbiss zu sich, um späteren Hunger vorzubeugen.➤ Benutzen Sie Ihr Schlafzimmer und Ihr Bett ausschließlich für Aktivitäten, die mit Schlafen zu tun haben (einzige Ausnahme von der Regel sind sexuelle Aktivitäten).➤ Richten Sie sich einen regelmäßigen Zubettgeh-Ritus ein, der die Nähe der baldigen Bettzeit ankündigt.➤ Wenn Sie ins Bett gehen, schalten Sie das Licht mit der Absicht aus, einzuschlafen. Wenn Sie feststellen, dass Sie nicht innerhalb einer kurzen Zeit einschlafen können, stehen Sie auf und gehen in einen anderen Raum. Bleiben Sie so lange auf, bis Sie sich müde fühlen, und kehren Sie erst dann zum Schlafen ins Schlafzimmer zurück.➤ Falls Sie immer noch nicht eingeschlafen sind, oder in der Nacht aufwachen und wachliegen, wiederholen Sie den vorherigen Schritt.➤ Sehen Sie nachts nicht auf die Uhr. Stellen Sie z. B. den Wecker unter das Bett. <ul style="list-style-type: none">• Bei Einschlafstörungen sind Audiodateien/CDs wirksam, die mit schlaffördernder Musik, Schlafinstruktionen und hypnotherapeutischen Techniken arbeiten.• Pharmakotherapie Eine medikamentöse Behandlung ist eine nachgeordnete Maßnahme beim Versagen der oben genannten Prinzipien. In der Behandlungsrealität wird sie allerdings zu oft vorrangig angewandt. Sie birgt die Risiken einer nicht physiologischen Veränderung des Schlafs (z. B. hinsichtlich der nächtlichen Schlafphasen) und bei einem Teil der in Betracht kommenden Substanzen das Risiko der Abhängigkeit. Die Verordnung eines schlaffördernden Medikaments sollte nie die alleinige Behandlung sein; insbesondere die Maßnahmen der Schlafhygiene sind weiterhin umzusetzen. Eine Pharmakotherapie kommt vorrangig bei absehbar kurzfristigen Schlafstörungen in Betracht, zum Beispiel im Rahmen akuter psychosozialer Belastungen. Bei Patienten ohne Abhängigkeitserkrankungen in der Anamnese (was sorgfältig zu erheben ist), sind im Rahmen von akuten Belastungen die Benzodiazepinanaloga („Z-Substanzen“) Zopiclon oder Zolpidem geeignet, verbreitet und bewährt. Alternativ können Benzodiazepine mit mittellanger Halbwertszeit eingesetzt werden, zum Beispiel Oxazepam. Benzodiazepine und Benzodiazepinanaloga haben ein hohes Abhängigkeitspotenzial. Die Verordnung sollte auf 8 bis 14, in Ausnahmefällen 28 Tage beschränkt werden. Alternativen zu Benzodiazepinen/-analoga ohne Abhängigkeitspotenzial sind niedrigpotente Neuroleptika wie Pipamperon, Melperon, Chlorprothixen, Promethazin oder Levomepromazin und sedierende Antidepressiva wie Mirtazapin, Trazodon, Mianserin oder Trimipramin. Diese können auch für längere Zeiträume verordnet werden. Bei Einsatz als reines Hypnotikum sind häufig geringere Dosierungen als zur Depressionsbehandlung erforderlich (bei Mirtazapin etwa 7,5 oder 15 mg zur Nacht).

Kontaktdaten Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 21.09.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, um den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit zu verbessern.
<p>Der Bevorzugung von Benzodiazepinen/-analoga für den kurzzeitigen Einsatz und unter Beachtung des genannten Vorgehens gegenüber den aufgeführten medikamentösen Alternativen erklärt sich durch die besonders hohe Effektivität der Benzodiazepine/-analoga, durch die von den meisten Patienten als besonders angenehm wahrgenommene entspannende und anxiolytische Wirkung und einen vergleichsweise geringen Überhang am Morgen.</p> <p>Die häufig vorgenommene Verordnung nur „bei Bedarf“ ist nicht suchtpreventiv; eher ist das Gegenteil zu befürchten, weshalb in der Regel eine feste Verordnung nach Arztvorgabe über einen begrenzten Zeitraum zu bevorzugen ist. Die bedarfsweise Einnahme kann eine Abhängigkeitsentwicklung fördern, da der Patient angeleitet wird, das eigene Befinden aufmerksam zu beobachten und medikamentös zu steuern.</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Wie ausgeführt, steht am Beginn der Behandlung die Ursachenabklärung. Hieraus folgt gegebenenfalls eine konsequente Behandlung der Grundkrankheit, woraus sehr unterschiedliche Behandlungsentscheidungen resultieren, auf die in diesem Rahmen aber nicht eingegangen wird.</p> <p>Wird bei primärer Insomnie der Einsatz von Benzodiazepinen/analoga erwogen, sollte – neben der sorgfältigen Abklärung der Kontraindikation einer anamnestischen Suchterkrankung – eine Risikoabwägung für eine Abhängigkeitsentwicklung vorgenommen und ggf. auf schlaffördernde Substanzen ohne Abhängigkeitspotenzial (siehe oben) ausgewichen werden. Allgemeine Risikofaktoren für eine Abhängigkeitsentwicklung von Benzodiazepinen sind</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Patienten mit Klagen über Überforderung, Schlafstörungen, Erschöpfung, Unruhe und Nervosität, Ängsten, Konzentrationsstörungen, Schwindel, Herzrasen, Grübeln und anderen unspezifischen körperlichen Beschwerden➤ Patienten mit Suchterkrankungen in der Anamnese (inkl. Nikotin)➤ Patienten mit (anamnestischer) psychiatrischer Komorbidität (insbesondere Depressionen, Angsterkrankungen, Persönlichkeitsstörungen)➤ Angehörige medizinischer Berufe➤ ältere Patienten➤ Frauen (2/3 der Benzodiazepinabhängigen sind weiblich) <p>Ist von vornherein ein längerer Einsatz schlaffördernder Medikamente absehbar, sind Benzodiazepine/-analoga ungeeignet und die oben genannten Alternativen einzusetzen.</p>

Kontakt Daten Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 21.09.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, um den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit zu verbessern.
Literatur 1. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM): S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“, Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“, Update 2016: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-003l_S3_Insomnie-Erwachsene_2018-02-verlaengert.pdf (letzter Zugriff: 20. September 2021). AWMF-Registernummer: 063-003; Version 2.0, Stand: Dezember 2017.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-281

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

Unter Zustimmung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Stand: 18.09.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, um den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit zu verbessern.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Ein- und Durchschlafstörungen mit assoziierter Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit oder Tagesbefindlichkeit werden als Insomnien bezeichnet¹ und können als „nicht-organische Insomnie“ (ICD-10: F51.0) oder „Ein- und Durchschlafstörungen“ (ICD-10: G47.0) diagnostiziert werden. Umgangssprachlich kann diese Erkrankung auch als Schlaflosigkeit bezeichnet werden.

Für die Diagnostik und Behandlung der Insomnien liegt eine aktuell gültige S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin vor.² In Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien^{3,4} wird in dieser S3-Leitlinie empfohlen, dass bei allen erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Insomnie als erste Behandlungsoption die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien (KVT-I) durchgeführt werden soll (Empfehlungsgrad A). Expertenschätzungen und Krankenkassendaten legen allerdings nahe, dass nur ein sehr kleiner Anteil (vermutlich weniger als 1%) aller erwachsenen Patienten mit Insomnie mit der KVT-I behandelt wird,^{5,6} und dass sehr viele Patientinnen und Patienten entgegen der Leitlinienempfehlungen eine medikamentöse Langzeitbehandlung in Anspruch nehmen.⁷ Dies dürfte unter anderem damit zusammenhängen, dass es zu wenige Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten gibt, die spezifisch in der KVT-I ausgebildet sind. Darüber hinaus ist die KVT-I zwar über alle Patientinnen und Patienten hinweg im Mittel ein sehr effektives psychotherapeutisches Verfahren,⁸ bis zu 60% der Patientinnen und Patienten erreicht durch die Behandlung jedoch keine vollständige Remission der Symptomatik.⁹ Aufgrund des oben beschriebenen Versorgungsdefizits werden aktuell digitalisierte Anwendungsformen der KVT-I entwickelt und wissenschaftlich evaluiert.⁶ Diese können in ‚Stepped Care‘-Modelle der Versorgung integriert werden, in denen auf niedrigen Stufen niedrigschwellige und kostengünstige Angebote (wie die digitalisierte KVT-I) genutzt werden und erst in höheren Stufen eine ressourcenintensivere spezialisierte Behandlung erfolgt.^{10,11}

Eine medikamentöse Therapie der Insomnie kann gemäß der S3-Leitlinie angeboten werden, wenn die KVT-I nicht hinreichend effektiv war oder nicht durchführbar ist, wobei aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der schwachen Evidenz zur Wirksamkeit in der Langzeitbehandlung keine der medikamentösen Therapieoptionen für die Langzeitbehandlung explizit empfohlen wird.² Insbesondere Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung sowie nächtliche Stürze sind dabei gravierende Nebenwirkungen der Benzodiazepine und Benzodiazepinrezeptor-Agonisten.² Hinzu kommt, dass keines der derzeit verfügbaren Hypnotika die in der S3-Leitlinie der DGSM² aufgelisteten Kriterien für ein ‚ideales‘ Hypnotikum vollständig erfüllt: Diese sind: a) spezifischer Wirkmechanismus; b) Induktion eines physiologischen Schlafmusters; c) keine unerwünschten kognitiven, emotionalen oder psychomotorischen Wirkungen; d) kein Rebound; e) keine Toleranz- oder Abhängigkeitsentwicklung; f) große therapeutische Breite; g) keine Toxizität; h) gute somatische Verträglichkeit; i) keine Interaktionen mit anderen Pharmaka; j) keine Behinderung wichtiger Funktionen von Schlaf, wie z. B. neuronale Plastizität; k) subjektive Verbesserung der Erholbarkeit von Schlaf Besserung der Lebensqualität; l) Senkung des Risikos von schlafstörungsassoziierten Erkrankungen, wie z. B. Depression. Es handelt sich hierbei um Maximalanforderungen an

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)</i> <i>Unter Zustimmung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)</i></p> <p>Stand: 18.09.2021</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, um den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit zu verbessern.</p>
<p>ein Hypnotikum. Hypnotika, die den genannten qualitativen Anforderungen näherkommen als die bislang zur Verfügung stehenden Substanzen, könnten zu einer verbesserten Patientenversorgung beitragen. Insgesamt könnten neue psychologische oder medikamentöse Therapieoptionen für das häufige und gesellschaftlich relevante Krankheitsbild der Insomnie zu einer substantiellen Verbesserung der Versorgungssituation beitragen.</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Die S3-Leitlinie der DGSM enthält nur eine explizite Behandlungsempfehlung, die in Abhängigkeit von Patientenvariablen formuliert ist. Konkret wird nur bei gerontopsychiatrischen Patientinnen und Patienten von der allgemeinen Empfehlung, dass der Einsatz von Antipsychotika in der Behandlung der Insomnie nicht empfohlen wird (Empfehlungsgrad A), abgewichen. Mit Empfehlungsgrad C steht in der Leitlinie, dass in dieser spezifischen Gruppe „gegebenenfalls niedrigpotente Antipsychotika als Schlafmittel gegeben werden können“.²</p> <p>Insgesamt gibt es sehr wenig Evidenz für die bei Klinikerinnen und Klinikern weit verbreitete Annahme, dass bestimmte Subtypen der Insomnie (z.B. paradoxe Insomnie oder idiopathische Insomnie) unterschiedlich zu behandeln seien oder dass die Ausprägung von bestimmten Patientenvariablen (z.B. Alter, komorbide Erkrankungen) einen Einfluss auf therapeutische Entscheidungen bei der Insomnie haben sollte.¹² So ergeben beispielsweise die Suche nach “(paradoxical insomnia) AND randomized“ einen Treffer und die Suche nach “(idiopathic insomnia) AND randomized“ drei Treffer in PubMed, wobei sich nur einer dieser Treffer auf eine randomisierte klinische Studie bezieht. Dieser Mangel an Evidenz ist relativ eindeutig auf einen Mangel an entsprechender Forschung zurückzuführen, so dass es sehr begrüßenswert ist, wenn weitere wissenschaftliche Studien auf diesem Gebiet durchgeführt werden.</p> <p>Referenzen</p> <p>¹ Morin CM, Drake C, Harvey AG, Krystal AD, Manber R, Riemann D, Spiegelhalder K. Insomnia Disorder. Nature Reviews Disease Primers 2015;1:15026.</p> <p>² Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, Klose P, Langhorst J, Mayer G, Nissen C, Pollmächer T, Rabstein S, Schlarb A, Sitter H, Weeß HG, Wetter T, Spiegelhalder K. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen – Kapitel Insomnie bei Erwachsenen, Update 2016. Somnologie 2017;21:2-44.</p> <p>³ Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Annals of Internal Medicine 2016;165:125-33.</p> <p>⁴ Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis J, Espie C, Garcia-Borreguero D, Gjerstad M, Goncalves M, Hertenstein E, Jansson-Fröjmark M, Jennum P, Leger D, Nissen C, Parrino L, Paunio T, Pevernagie D, Verbraecken J, Weeß HG, Wichniak A, Zavalko I, Spiegelhalder K. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. Journal of Sleep Research 2017;26:675-700.</p> <p>⁵ Riemann D, Spiegelhalder K, Espie C, Pollmächer T, Léger D, Bassetti C, van Someren E. Chronic insomnia: clinical research challenges – an agenda. Pharmacopsychiatry 2011;44:1-14.</p>

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)</i> <i>Unter Zustimmung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)</i></p> <p>Stand: 18.09.2021</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von erwachsenen Patienten mit Schlaflosigkeit, um den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit zu verbessern.</p>
<p>⁶ Spiegelhalder K, Acker J, Baumeister H, Büttner-Teleaga A, Danker-Hopfe H, Ebert DD, Fietze I, Frase L, Klein S, Lehr D, Maun A, Mertel I, Richter K, Riemann D, Sauter C, Schilling C, Schlarb AA, Specht M, Steinmetz L, Weeß HG, Crönlein T. Digitale Behandlungsangebote für Insomnie – eine Übersichtsarbeit. <i>Somnologie</i> 2020;24:106-14.</p> <p>⁷ Buth S, Holzbach R, Martens MS, Neumann-Runde E, Meiners O, Verthein U. Problematic medication with benzodiazepines, "Z-drugs", and opioid analgesics. <i>Deutsches Ärzteblatt International</i> 2019;116:607-15.</p> <p>⁸ van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A, Cuijpers P, Morin CM, Lancee J. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: a meta-analysis. <i>Sleep Medicine Reviews</i> 2018;38:3-16.</p> <p>⁹ Morin CM, Vallières A, Guay B, Ivers H, Savard J, Mérette C, Bastien C, Baillargeon L. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. <i>JAMA</i> 2009;301:2005-15.</p> <p>¹⁰ Espie CA. "Stepped care": a health technology solution for delivering cognitive behavioral therapy as a first line insomnia treatment. <i>Sleep</i> 2009;32:1549-58.</p> <p>¹¹ Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). Strukturmodell zur schlafmedizinischen Versorgung. <i>Somnologie</i> 2021;25:78-9.</p> <p>¹² Spiegelhalder K, Benz F, Feige B, Riemann D. Subtypen der Insomnie – exemplarische Ansätze und offene Fragen. <i>Somnologie</i>, im Druck.</p>