



**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: 2023-B-225 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

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

Verfahren nach § 35a SGB V:

- Beschluss zu Daridorexant, Anwendung bis zu 4 Wochen (12.05.2023).

Verordnungseinschränkung nach AM-RL; Anlage III; Nr. 32 (Beschlussfassung des G-BA vom 17.08.2023):

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

a) ausgenommen

- zur Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen

- für eine länger als 4 Wochen dauernde Behandlung in medizinisch begründeten Einzelfällen. Eine längerfristige Anwendung von Hypnotika/Hypnogenen oder Sedativa ist besonders zu begründen.

b) ausgenommen

- zur Behandlung eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (Nicht-24- Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom) bei vollständig blinden Personen oder

- für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren oder

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

Daridorexant
[Schlaflosigkeit bei Erwachsenen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

- Daridorexant für die Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung ist innerhalb der ersten 3 Monate und anschließend in regelmäßigen Abständen zu beurteilen. Darüber hinaus sind Patientinnen und Patienten mit anamnestischem Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol oder anderen Substanzen sorgfältig hinsichtlich eines möglichen Missbrauchs von Daridorexant zu überwachen.

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.

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 N.N. Quviviq	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Quviviq wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.
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>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...]</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> <p>(Stand: April 2018)</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>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...]</p> <p><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>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	(Stand: November 2021)
Triazolam N05CD05 Halcion Tabl.	<p>Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. Triazolam ist aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit insbesondere bei Einschlafstörungen angezeigt.</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> <p>(Stand: November 2022)</p>
Nitrazepam N05CD02 Generisch z.B. Mogadan Tabl.	<p>– Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen Hinweis: Die Behandlung mit Benzodiazepinen ist nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angezeigt. [...]</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 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.</i></p> <p>(Stand: Juni 2023)</p>
Temazepam N05CD07 Generisch z.B. Temazep-CT	<p>Planum wird angewendet bei Erwachsenen zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. Benzodiazepine sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.</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>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	(Stand: Sept 2018)
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.</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> <p>(Stand: Juni 2018)</p>
Flunitrazepam N05CD03 Rohypnol Tabl.	<p>Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <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. 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>(Stand: Okt 2018)</p>
Midazolam N05CD08 generisch z.B. Midazolam- ratiopharm	<p>Bei Kindern und Erwachsenen [...] • zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen, insbesondere von Einschlafstörungen</p> <p>(Stand: August 2021)</p>
Lorazepam N05BA06	<p>- Symptomatische Kurzzeitbehandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen sowie dadurch bedingten Schlafstörungen. [...]</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

z.B. Lorazepam- Neuraxpharm Tabl.	<p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>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.</i></p> <p>(Stand: Januar 2021)</p>
Oxazepam N05BA04 Generisch z.B. Oxazepam- ratiopharm Tabl.	<p>[...] Zur symptomatischen Behandlung von Durchschlafstörungen.</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung <i>Die Dauer der Anwendung wird vom Arzt bestimmt und ist bei akuten Krankheitsbildern auf eine Einzelgabe bzw. auf wenige Tage zu beschränken. Bei chronischen Krankheitsbildern richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. In solchen Fällen sollte der behandelnde Arzt nach mehrwöchiger (ca. 2 Wochen) Einnahme überprüfen, ob die Indikation zur weiteren Behandlung mit Oxazepam noch gegeben ist. Eine maximale Behandlungsdauer von 4 Wochen sollte nicht überschritten werden.</i></p> <p>(Stand: Sept 2018)</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>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> <p>(Stand: April 2018)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Zolpidem N05CF02 Generisch z.B. Zolpidem AbZ Tabl.</p>	<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>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] <i>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.</i></p> <p>(Stand: Juli 2018)</p>
<p>Eszopiclon N05CF04 Lunivia</p>	<p>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.</p> <p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung <i>In allen Fällen soll die Dauer der Behandlung so kurz wie für eine effektive Behandlung nötig sein und, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen.</i></p> <p>(Stand: August 2021)</p>
<p>Sedierende Neuroleptika</p>	
<p>Melperon N05AD03 generisch z.B. Melperon-AbZ</p>	<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>4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...]</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><i>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.</i></p> <p>(Stand: Oktober 2021)</p>
<p>Pipamperon N05AD05 Generisch z.B. Pipamperon- Neuraxpharm Tabl.</p>	<p>Als schwach potentes Neuroleptikum bei</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schlafstörungen, insbesondere bei geriatrischen Patienten, - psychomotorischen Erregungszuständen. <p>(Stand: April 2018)</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: März 2020)</p>
<p>Andere Sedativa - Antihistaminika</p>	
<p>Diphenhydramin 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.</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>(Stand: Okt 2020)</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</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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: März 2021)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

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.

Melatonin-Rezeptor-Agonisten

Melatonin
N05CH01
Circadin Retardtabl.

Circadin ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

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.

(Stand: September 2019)

Alkoholderivate

Chloralhydrat
N05CC01
Chloraldurat Kaps.

Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen (Chloraldurat® 500 mg insbesondere, wenn höhere Dosierungen erforderlich sind). Hypnotika sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

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.

(Stand: Okt. 2014)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Weitere

L-Tryptophan N06AX02 z.B. Hoggar Night Tryptophan	Fördert die Schlafbereitschaft, erleichtert das Einschlafen bei Schlafstörungen 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> (Stand: Juli 2020)
Clomethiazol N05CM02 Distraneurin Kapsel	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)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-225 (Daridorexant)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 26. September 2023

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.....	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	14
Referenzen	18

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CBT	Cognitive Behavioral Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
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
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (Kurzbezeichnung: Chronische Insomnie).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Schlafstörung (Insomnie)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 30.08.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2303 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 Referenzen 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 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurde kein CR im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Yu DJ et al., 2023 [4].

Effectiveness of Exercise, Cognitive Behavioral Therapy, and Pharmacotherapy on Improving Sleep in Adults with Chronic Insomnia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

This study compared the long-term effectiveness of these three interventions on improving sleep in adults with chronic insomnia.

Methodik

Population:

- adults with chronic insomnia aged ≥ 18 years
- Chronic insomnia was defined as having difficulty in initiating sleep, maintaining sleep, or with early morning awakening, with complaints of impaired daytime functioning and the sleep difficulty occurring at least three nights per week and lasting for at least three months, which is in accordance with standard diagnostic criteria, such as the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, and the International Classification of Sleep Disorders, Third Edition

Intervention:

- Exercise
- CBT-I: was defined as a multimodal approach incorporating at least two of following components: cognitive therapy, stimulus control, sleep restriction, sleep hygiene, and relaxation therapy
- Pharmacotherapy: was defined as a pharmacological intervention using any of the eight sleep-promoting agents (suvorexant, eszopiclone, zaleplon, zolpidem, triazolam, temazepam, ramelteon and doxepin) recommended by the American Academy of Sleep Medicine (AASM) clinical practice guidelines

Komparator:

- K.A.

Endpunkte:

- long-term effectiveness of the three interventions on improving sleep,
- treatment effectiveness of the interventions on improving sleep

Recherche/Suchzeitraum:

- We systematically searched MEDLINE, PsycINFO, Embase, and SPORTDiscus for relevant articles published from the database inception to 30 January 2022. A

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment tool (RoB-2)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 studies included in main analysis

Charakteristika der Population/Studien:

- 13 studies included 1350 participants in 18 pairwise comparisons among the three treatment and control groups
- The 18 pairwise comparisons included: exercise vs. control (n=3), CBT-I vs. Control (n=10), pharmacotherapy vs. control (n=1), exercise vs. CBT-I (n=2), CBT-I vs. pharmacotherapy (n=2).

Qualität der Studien:

- One study was assessed to have a low risk of bias and 12 studies had some concerns, whereas no study was assessed to have a high risk of bias.
- Most of the network evidence relied on studies with a low to moderate level of risk of bias and indirectness.
- Overall, the assumption of transitivity was valid, and we presumed that every participant in the included studies could potentially be allocated to any of the compared interventions.

Studienergebnisse:

- CBT-I interventions included at least cognitive therapy, stimulus control, and sleep restriction. All pharmacotherapy interventions prescribed temazepam.
- Primary Outcome—Long-Term Effectiveness

Table 2. Results on the comparative long-term effectiveness of the interventions from the network and pairwise meta-analyses.

Exercise	0.36 (−1.73 to 2.46) (N = 2; I ² = 20.1%)	NA ²	−0.39 (−0.70 to −0.07) (N = 2; I ² = 0.0%)
0.19 (−0.11 to 0.49) (N = 13; I ² = 55.6%)	CBT-I	−0.85 (−1.23 to −0.48) (N = 2, I ² = 0.0%)	−0.43 (−0.74 to −0.12) (N = 10, I ² = 68.4%)
−0.48 (−1.03 to 0.08) (N = 13; I ² = 55.6%)	−0.66 (−1.15 to −0.18) (N = 13; I ² = 55.6%)	Temazepam	−0.17 (−0.84 to 0.50) (N = 1; I ² = NA ¹)
−0.29 (−0.57 to −0.01) (N = 13; I ² = 55.6%)	−0.48 (−0.68 to −0.28) (N = 13; I ² = 55.6%)	0.19 (−0.32 to 0.69) (N = 13; I ² = 55.6%)	Control

Results of the network meta-analyses are presented in grey boxes, and results of the pairwise meta-analyses are presented in white boxes. Estimates are displayed as column vs. row for the network meta-analyses and row vs. column for the pairwise meta-analyses. Results are expressed as SMDs with 95% confidence intervals. A negative SMD indicates superiority of the first treatment over the comparison treatment. Bold estimates indicate a significant statistical difference. N = number of studies in the comparison. NA¹ = no evidence on I² was available as there was only one study for that comparison. NA² = no study compared exercise vs. temazepam.

- Secondary Outcome—Treatment Effectiveness

- After an average 8.5-week intervention (95% CI, 6.7 to 10.2), CBT-I (SMD, -0.60; 95% CI -0.76 to -0.44, $I^2 = 32.4\%$), and pharmacotherapy (temazepam) (SMD, -0.80; 95% CI -1.25 to -0.36, $I^2 = 32.4\%$) elicited superior effects on improving sleep compared to the control.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This network meta-analysis showed that both exercise and CBT-I were effective in improving sleep in adults with chronic insomnia in the long term (≥ 6 -month post-intervention follow-up), while the long-term effectiveness of temazepam was not superior to that of the control. All three interventions demonstrated excellent treatment effectiveness. These findings support the use of both exercise and CBT-I for long-term management of adults with chronic insomnia, and that temazepam may be used for short-term insomnia treatment.

Choi K et al., 2022 [1].

Efficacy of melatonin for chronic insomnia: Systematic reviews and meta-analyses

Fragestellung

The aim of this study was to provide the latest clinical evidence to clinicians and decision-makers on the efficacy of exogenous melatonin in various outcomes for the treatment of chronic insomnia (non-comorbid and comorbid) in all age groups through systematic reviews and meta-analyses of relevant randomized controlled trials.

Methodik

Population:

- Patients with chronic insomnia

Intervention:

- Melatonin

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Sleep onset latency (amount of time from lying down to sleep to the onset of sleep)
- Total sleep time
- Sleep efficiency (amount of time spent asleep as a percentage of the total time spent in bed)
- Sleep quality
- Quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- Comprehensive search of published literature in Ovid-Medline, Embase and Cochrane Library until November 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 RCTs investigated non-comorbid insomnia

Charakteristika der Population:

Table 1
Characteristics of the included studies: non-comorbid insomnia.

Study	Year of publication	Sample size	Age (years)	Administration periods	Dose (mg)	Formulation	Study design	Outcomes					Funding from pharmaceutical companies
								SOL	TST	SE	SQ	QoL	
Xu et al., 2020 [43]	2020	61	Adults (45–60)	4 weeks	3	Fast release	Parallel	0	0	0			Yes
Eckerberg et al., 2012 [42]	2012	21	Adolescents (14–19)	5 weeks	1	–	Crossover	0					Yes
Wade et al., 2011 [41]	2011	722	Adults (18–80)	3 weeks	2	Prolonged-release	Parallel	0	0	0	0		Yes
Geijswijk et al., 2010 [40]	2010	72	Children (6–12)	1 week	0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.15 mg/kg	–	Parallel	0					No
Luthringer et al., 2009 [39]	2009	40	Adults (over 55)	3 weeks	2	Prolonged-release	Parallel	0	0	△	0		Yes
Wade et al., 2007 [38]	2007	334	Adults (55–80)	3 weeks	2	Prolonged-release	Parallel	0			0	0	Yes
Lemoine et al., 2007 [37]	2007	170	Adults (over 55)	3 weeks	2	Prolonged-release	Parallel				0		Yes
He et al., 2005 [36]	2005	40	Adults (60–76)	1–2 months 6 months	12	–	Parallel	0	0	0			No
Smits et al., 2003 [35]	2003	70	Children (6–12)	4 weeks	5	–	Parallel	0	0				No
Baskett et al., 2003 [34]	2003	15	Adults (over 65)	4 weeks	5	Fast release	Crossover	0	0	0	0		No
Almeida et al., 2003 [33]	2003	10	Adults (30–72)	1 week	0.3, 1	Sustained-release	Crossover	0	0	△	0		No
Zhdanova et al., 2001 [32]	2001	15	Adults (over 50)	1 week	0.1, 0.3, 1	–	Crossover	0	0	0			No
Smits et al., 2001 [31]	2001	38	Children (6–12)	4 weeks	5	–	Parallel	0	0				No
Dawson et al., 1998 [29]	1998	12	Adults (over 55)	4 days	0.5	Transbuccal	Crossover	0	0	0			No
Hughes et al., 1998 [30]	1998	14	Adults (55–80)	2 weeks	0.5	Immediate-release, Controlled-release	Crossover	0	0	0	0		No
Ellis et al., 1996 [28]	1996	15	Adults (32–67)	1 week	5	–	Crossover	0	0	0			No
Haimov et al., 1995 [27]	1995	26	Adults (Elderly)	1 week 2 months	2 (SR), 2 (FR) 1 (SR)	Sustained-release, Fast-release	Crossover	0	△	0			No
Garfinkel et al., 1995 [26]	1995	12	Adults (Elderly)	3 weeks	2	Controlled-release	Crossover	0	0	0			No
MacFarlane et al., 1991 [25]	1991	13	Adults (25–65)	1 week	75	–	Crossover		△				No
James et al., 1990 [24]	1990	10	Adults (20–57)	1 week	1, 5	–	Crossover	0	0	0	0		No

FR, Fast-release; QoL, quality of life; SE, sleep efficiency; SOL, sleep onset latency; SQ, sleep quality; SR, sustained-release; TST, total sleep time.
0: outcomes reported in numbers able to perform meta-analysis; △: outcomes reported without numbers.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Almeida 2003 [33]	+	?	+	+	?	?	?
Baskett 2003 [34]	+	?	+	?	?	?	?
Dawson 1998 [29]	?	?	+	?	?	?	?
Eckerberg 2012 [42]	+	+	+	+	?	?	?
Ellis 1995 [28]	?	?	+	+	?	?	+
Garfinkel 1995 [26]	?	?	+	+	+	?	?
Geijselwijk 2010 [40]	+	+	+	+	+	+	?
Haimov 1995 [27]	?	?	+	+	+	?	?
He 2005 [36]	+	?	+	+	+	?	+
Hughes 1998 [30]	+	?	+	+	+	?	?
James 1990 [24]	?	?	+	+	?	?	+
Lemoine 2007 [37]	?	?	+	+	+	?	?
Luthringer 2009 [39]	?	?	+	+	+	?	?
MacFarlane 1991 [25]	+	+	?	?	?	+	?
Smits 2001 [31]	?	+	+	+	+	+	?
Smits 2003 [35]	?	+	+	+	+	?	?
Wade 2007 [38]	+	?	+	+	+	+	?
Wade 2011 [41]	+	?	+	+	+	+	?
Xu 2020 [43]	+	+	+	+	+	?	?
Zhdanova 2001 [32]	?	?	+	+	?	?	?

Studienergebnisse

Patients with non-comorbid insomnia:

Sleep onset latency

- 15 RCTs, 1470 participants: sleep onset latency was significantly reduced by 5.46 min (MD = -5.46 min [95% CI: -9.81;-1.11] p = 0.01)

Total Sleep time

- 14 RCTs, 1157 patients: Melatonin significantly increased the total sleep time (MD=10.88 min [95% CI: 0.72; 21.04] p=0.04)

Sleep efficiency and Sleep quality

- Sleep efficiency was not significantly increased in the melatonin group. The sleep quality was different for each study.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In adults group, melatonin was not significantly effective in improving sleep onset latency, total sleep time and sleep efficiency. In conclusion, melatonin did not appear to be effective in adults but might be effective in children and adolescents with chronic insomnia for both comorbid and non-comorbid insomnia.

Kommentare zum Review

Placebovergleich

Xiang T et al., 2021 [3].

Efficacy and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: a meta-analysis of a randomized controlled trial

Fragestellung

A meta-analysis of a randomized placebo-controlled trial was used to evaluate the effectiveness and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month.

Methodik

Population:

- People aged 18 and above; According to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) or International Classification of Sleep Disorders (ICSD) or International Classification of Diseases (ICD) diagnostic system diagnosed as primary insomnia or met the diagnosis of primary insomnia

Intervention:

- Zolpidem monotherapy

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- total sleep time
- sleep latency
- wake-time after sleep onset

- safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Searched from PubMed, EMBASE, MEDLINE, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials and web of science from inception to May 13, 2021.
- In addition, we also searched ClinicalTrials.gov trials register to obtain relevant research and related data.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's risk of bias assessment

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 randomized placebo-controlled trials involving 1068 patients with insomnia disorder

Charakteristika der Population:

Table 1
Characteristics of included studies.

NO.	1st Author (year)	Sample size (zolpidem/Placebo)	Age, y (range)	Design	Diagnostic system	Dose of zolpidem	Duration of treatment	Major sleep outcome measures	TST Change from baseline	
									Zolpidem	Placebo
1	Allain (2001) [20]	124/121	25–64	RCT	DSM-IV	10 mg	4w	sleep diary	74.6 ± 77.7	63.2 ± 69.9
2	Dauvilliers (2020) [21]	60/60	18–64	RCT	DSM-5	10 mg	4w	PSG Daily self-administered subject diaries	53.2 ± 35.5	52.7 ± 50.3
3	Jacobs (2004) [22]	15/15	25–64	RCT	DSM-IV	10 mg	4w	Sleep Diaries Nightcap	69.2 ± 74.9	29.5 ± 83.8
4	Leppik (1997) [23]	82/84	Only female 59–85	RCT	DSM III-R	5 mg	4w	Morning Questionnaire	70.0 ± 64.9	51.8 ± 69.3
5	Monti (1994) [24]	8/8	20–65	RCT	Not mentioned	10 mg	4w	PSG	113.0 ± 116.2	25.0 ± 39.1
6	Rosenberg (2019) [25]	263/208	Male ≥ 65 Female ≥ 55	RCT	DSM-5	6.25 mg	4w	PSG sleep diaries	71.0 ± 76.6	39.0 ± 66.2

RCT: Randomized Controlled Trial; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; PSG: Polysomnography.

Qualität der Studien:

- 4 studies were high quality and 2 studies were unclear. Four of the six studies described methods of random sequence generation and allocation concealment.

Table 2
Quality of reporting, indicating high or low risk of bias for the investigated trials in 7 domains.

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of Outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Allain (2001) [20]	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Dauvilliers (2020) [21]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Jacobs (2004) [22]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Leppik (1997) [23]	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low
Monti (1994) [24]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Rosenberg (2019) [25]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Studienergebnisse:

Total Sleep Time

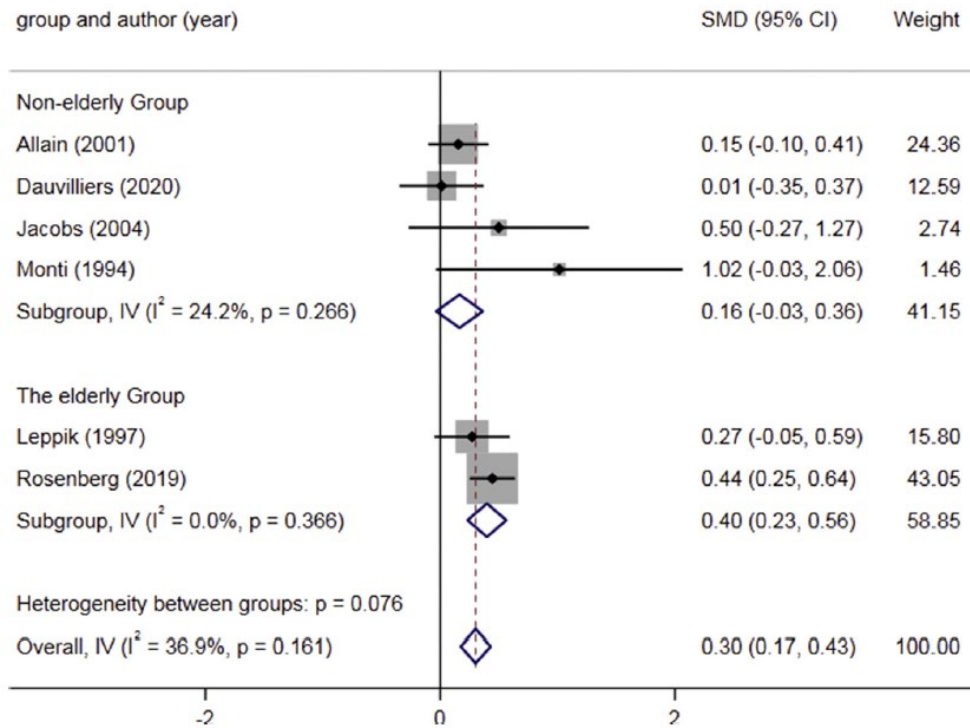


Fig. 2. Change in TST from baseline of zolpidem vs. placebo.

Sleep Latency

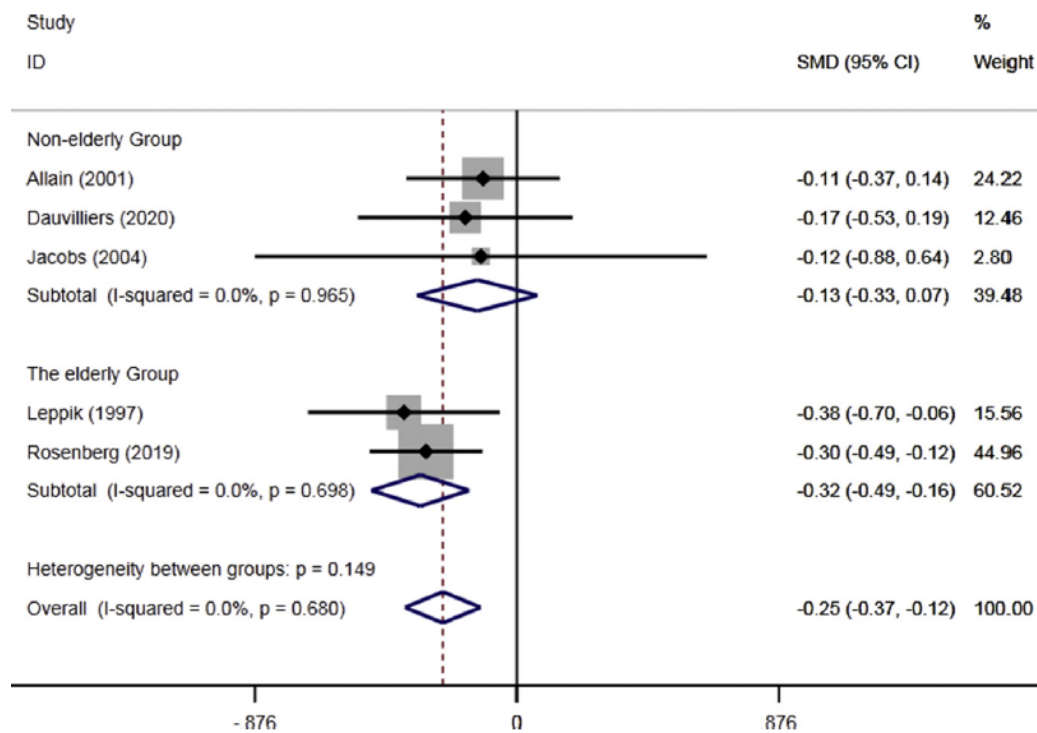


Fig. 3. Change in SL from baseline of zolpidem vs. placebo.

Safety

- Compared with placebo, common adverse events in the adult group included Headache, Nasopharyngitis, Dizziness, Fatigue, Dyspepsia, Nausea, Abdominal pain upper, but these adverse events were not significantly different between zolpidem and placebo groups.
- There was no significant difference in adverse events between zolpidem and placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis showed that zolpidem is an effective and safe therapy option to treat insomnia disorder for one month. However, when using zolpidem to treat insomnia, its effect on sleep structure should be considered. In the future, large-scale clinical trials are needed to compare the effectiveness and safety of zolpidem in the treatment of insomnia from subjective and objective indicators combined with zolpidem on sleep structure.

Kommentare zum Review

Placebovergleiche

Sys J et al., 2020 [2].

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.

3.3 Leitlinien

Es wurde keine Leitlinie im Anwendungsgebiet identifiziert.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2023) am 23.08.2023

#	Suchfrage
1	[mh "sleep initiation and maintenance disorders"]

#	Suchfrage
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 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 23.08.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	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

#	Suchfrage
	<p> criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR 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 analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))))) </p>
10	<p> ((#9) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) </p>
11	<p> (#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) </p>

Leitlinien in PubMed am 23.08.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	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	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])

#	Suchfrage
11	(#10) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 30.08.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Choi K, Lee YJ, Park S, Je NK, Suh HS.** Efficacy of melatonin for chronic insomnia: systematic reviews and meta-analyses. *Sleep Med Rev* 2022;66:101692.
2. **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.
3. **Xiang T, Cai Y, Hong Z, Pan J.** Efficacy and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: a meta-analysis of a randomized controlled trial. *Sleep Med* 2021;87:250-256.
4. **Yu DJ, Recchia F, Bernal JDK, Yu AP, Fong DY, Li SX, et al.** Effectiveness of exercise, cognitive behavioral therapy, and pharmacotherapy on improving sleep in adults with chronic insomnia: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Healthcare (Basel)* 2023;11(15):11152207.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-225

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	11. September 2023

Indikation
Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (Kurzbezeichnung: Chronische Insomnie)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
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. Die Einschränkung der angefragten Indikation auf Schlafstörungen von mindestens dreimonatiger Dauer erscheint sinnvoll, da Schlafstörungen häufig im Rahmen akuter psychosozialer Belastungen auftreten und innerhalb dieses Zeitraums auch ohne spezifische Behandlung remittieren. Folgende Grundsätze entsprechen einem guten klinischen Standard, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis und einem evidenzbasierten und leitlinienorientiertem Vorgehen (1).
<ul style="list-style-type: none">• Klärung der Tagesbefindlichkeit Sinnvollerweise wird in der angefragten Indikation bereits auf die Tagesbefindlichkeit Bezug genommen (mit „beträchtlichen Auswirkungen auf die Tagesaktivität“). 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. Derartige Einschränkungen sind gezielt zu erheben. 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 zugrundeliegende Erkrankung spezifisch behandelt werden kann. Häufige, spezifisch zu behandelnde Ursachen für Schlafstörungen sind:

- falsches Schlafverhalten (siehe unten)
- Depression
- Angsterkrankungen
- Abhängigkeitserkrankungen
- beginnende Demenz
- Schmerzen
- Schlafapnoe-Syndrom
- Restless-Legs-Syndrom
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- **Schlafhygiene (Behandlungsmaßnahme der ersten Wahl)**

Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten 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 der Patientin bzw. des Patienten und die Anleitung zu einem förderlichen Verhalten. Die beiden häufigsten von nicht informierten Patientinnen und Patienten gemachten Fehler sind eine

- zu frühe Schlafengehzeit/zur lange nächtliche Bettzeit („dem Schlaf eine Chance geben“) und
- Hinlegen tagsüber („Kompensation für das nächtliche Defizit“).

Die Hauptwirkprinzipien von Schlafhygiene sind dementsprechend

- eine 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.

Gute Übersichten fassen für die Patientinnen und 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 die Patientin bzw. der Patient sie akzeptieren kann und welche Umsetzungshindernisse sie oder er eventuell sieht. Im weiteren Behandlungsverlauf muss regelmäßig evaluiert werden, wie konsequent die Patientin bzw. der Patient die Regeln anwendet. Typischerweise umfassen die Regeln ungefähr folgende Punkte, die auch die oben genannten Hauptwirkprinzipien beinhalten:

- 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.
 - 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.
- 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 mit Pharmaka, die ein Abhängigkeitspotenzial haben (mittellange wirksam Benzodiazepine und Benzodiazepinanaloga [Z-Substanzen]), kommt bei absehbar kurzfristigen Schlafstörungen in Betracht, zum Beispiel im Rahmen akuter psychosozialer Belastungen.

 Pharmaka ohne Abhängigkeitspotenzial, insbesondere für die bei chronischer Insomnie zumeist erforderliche längere Behandlungsdauer, sind (1) niedrigpotente Neuroleptika wie Pipamperon, Melperon, Chlorprothixen, Promethazin oder Levomepromazin und (2) sedierende Antidepressiva wie Mirtazapin, Trazodon, Mianserin oder Trimipramin. Diese

können auch für längere Zeiträume verordnet werden. Beim Einsatz als reines Hypnotikum sind häufig geringere Dosierungen als zur Depressionsbehandlung erforderlich (bei Mirtazapin etwa 7,5 oder 15 mg zur Nacht). Die Verordnung von Antidepressiva primär zur Schlafförderung ist aber außerhalb der Zulassung, wohingegen niedrigpotente Neuroleptika zumeist eine breite Zulassung haben (etwa gegen Unruhe und Anspannungszustände), die auch die Behandlung von Schlafstörungen umfasst.

Erst seit April 2022 ist in Deutschland für die angefragte Indikation der Orexin-1- und -2-Rezeptor-Antagonist Daridorexant zugelassen. Eine Behandlung mit Daridorexant ist als evidenzbasiert zu bezeichnen, da placebokontrollierte Wirksamkeitsstudien ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zeigen. Mit Blick auf die in der Fragestellung ebenfalls angesprochene Versorgungspraxis muss aber eine bislang sehr geringe Verbreitung festgestellt werden. Daridorexant unterliegt einer zusätzlichen arzneimittelbehördlichen Überwachung. Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften besteht die Hoffnung, dass Daridorexant kein oder nur ein geringes Suchtpotenzial hat. Die vorliegenden klinischen Studien können aufgrund unzureichenden Nachbeobachtungszeitraums diese Frage aber nicht beantworten.

Auch bei Pharmaka ohne Suchtpotenzial sollte die Verordnung so erfolgen, dass die Patientin bzw. der Patient kein suchttypisches Verhalten entwickelt, weil dies ein Risiko für den Umgang mit Sucht erzeugenden Substanzen beinhaltet (etwa späterer Rückgriff doch auf Hypnotika mit Suchtpotenzial oder Genussmittel mit Abhängigkeitsrisiko). 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 und später eine Beendigung nach Arztvorgabe zu bevorzugen ist. Die bedarfsweise Einnahme kann eine Abhängigkeitsentwicklung fördern, da die Patientin bzw. der Patient angeleitet wird, das eigene Befinden aufmerksam zu beobachten und medikamentös zu steuern.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

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. Bei Patientinnen und Patienten mit Suchterkrankungen in der Vorgeschichte, was sorgfältig erhoben werden muss, sollte eine pharmakologische Behandlung von Schlafstörungen mit zusätzlicher Zurückhaltung erfordern, weil ein erhöhtes Risiko besteht, dass bei unzureichender subjektiver Wirkung auf Hypnotika mit Suchtpotenzial gewechselt wird.

Referenzliste:

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: 25. August 2023). AWMF-Registernummer: 063-003; Version 2.0, Stand: Dezember 2017, gültig bis 30. Dezember 2022.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-225

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Datum der Erstellung	20. September 2023

Indikation
Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (Kurzbezeichnung: Chronische Insomnie)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p>Ein- und Durchschlafstörungen mit assoziierter Beeinträchtigung am Tag werden als Insomnien bezeichnet¹ und können nach ICD-10 als „nicht-organische Insomnie“ (F51.0) oder „Ein- und Durchschlafstörungen“ (G47.0) diagnostiziert werden, nach ICD-11 als „insomnische Störungen“ (7A00, 7A01, 7A0Z).</p> <p>Für die Diagnostik und Behandlung der Insomnien liegt eine S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin vor,² die gegenwärtig aktualisiert wird, wobei die Veröffentlichung der aktualisierten Leitlinie bis zum Ende des Jahres 2023 zu erwarten ist. 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). Dementsprechend ist es sinnvoll, die KVT-I als zweckmäßige Vergleichstherapie für die frühe Nutzenbewertung festzulegen. Die KVT-I ist eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. Zudem treffen die nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO genannten Kriterien zu.</p> <p>Expertenschätzungen und Krankenkassendaten legen allerdings nahe, dass in Deutschland 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}</p> <p>Eine medikamentöse Therapie der Insomnie kann gemäß der S3-Leitlinie angeboten werden, wenn die KVT-I nicht hinreichend effektiv war, wobei aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der schwachen Evidenz zur Wirksamkeit in der Langzeitbehandlung keine der medikamentösen Therapieoptionen für die</p>

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 ein Hypnotikum. Hypnotika, die den genannten qualitativen Anforderungen näherkommen als die bislang zur Verfügung stehenden Substanzen, könnten zu einer verbesserten Patientenversorgung beitragen.

Für den Fall, dass eine medikamentöse Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie für die frühe Nutzenbewertung diskutiert wird, würde die Häufigkeit der Verordnung in Deutschland am ehesten die Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten Zolpidem und Zopiclon sowie die sedierenden Antidepressiva Mirtazapin und Trimipramin als Vergleichstherapie nahelegen. Die genannten Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten Zolpidem und Zopiclon sind jedoch nicht für eine Behandlungsdauer von mehr als 28 Tagen zugelassen und die sedierenden Antidepressiva Mirtazapin und Trimipramin haben gar keine Zulassung für die Indikation Insomnie. Somit bleiben aus dem medikamentösen Bereich primär Substanzen, deren Wirksamkeit vermutlich sehr begrenzt ist, wie z.B. Melatonin, das für Patientinnen und Patienten mit Insomnie zugelassen ist, die älter als 55 Jahre sind.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

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 Zur der Anwendung niedrigpotenter Antipsychotika gibt es in der Behandlung der Insomnie jedoch praktisch keine hochwertige Evidenz.

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. So ergeben beispielsweise die Suche nach “(paradoxical insomnia) AND randomized“ einen Treffer und die Suche nach “(idiopathic insomnia) AND randomized“ zwei 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.

Referenzliste:

¹ Morin CM, Drake C, Harvey AG, Krystal AD, Manber R, Riemann D, Spiegelhalder K. Insomnia Disorder. Nature Reviews Disease Primers 2015;1:15026.

² Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, Kloße 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.

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.

- 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.
- 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.
- 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. *Somnologie* 2020;24:106-14.
- ⁷ Buth S, Holzbach R, Martens MS, Neumann-Runde E, Meiners O, Verthein U. Problematic medication with benzodiazepines, "Z-drugs", and opioid analgesics. *Deutsches Ärzteblatt International* 2019;116:607-15.
- 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. *Sleep Medicine Reviews* 2018;38:3-16.
- 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. *JAMA* 2009;301:2005-15.
- ¹⁰ Espie CA. "Stepped care": a health technology solution for delivering cognitive behavioral therapy as a first line insomnia treatment. *Sleep* 2009;32:1549-58.
- ¹¹ Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). Strukturmodell zur schlafmedizinischen Versorgung. *Somnologie* 2021;25:78-9.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-225

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)
Datum der Erstellung	12. Oktober 2023

Indikation
Behandlung von Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (Kurzbezeichnung: Chronische Insomnie)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p>Ein- und Durchschlafstörungen mit assoziierter Beeinträchtigung am Tag werden als Insomnien bezeichnet¹ und können nach ICD-10 als „nicht-organische Insomnie“ (F51.0) oder „Ein- und Durchschlafstörungen“ (G47.0) diagnostiziert werden, nach ICD-11 als „insomnische Störungen“ (7A00, 7A01, 7A0Z). Die Versorgung dieser Patienten mit einer Insomnie erfolgt maßgeblich durch primärversorgende Allgemeinärzte und hausärztliche Internisten, deren Patienten in bis zu 42 % der Fälle an Schlafstörungen leiden², durch Neurologen und Psychiater, wo Insomnie ein Symptom der meisten Krankheitsbilder ist, in einem geringen Umfang durch Psychotherapeuten und noch seltener durch Schlafmediziner.</p> <p>Die Insomnietherapie orientiert sich an den, dem Behandler verfügbaren, Ressourcen und besteht ganz überwiegend in der Verschreibung von klassischen Schlafmitteln aus der Gruppe der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten (Benzodiazepine und sogenannte Z-Substanzen) und in Deutschland zunehmend aus schlaffördernden, für die Insomniebehandlung jedoch nicht zugelassenen Antidepressiva, Antipsychotika und Antiepileptika sowie mit einem breiten Spektrum von Phytopharmaka und anderen Schlafstoffen wie Melatonin.</p> <p>Die Behandlung der Insomnien in Deutschland entspricht damit in der Regel nicht der von der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin entwickelten Leitlinie <i>Nicht erholsamer Schlaf</i>,³ die in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien⁴ empfiehlt, dass bei erwachsenen Patienten mit Insomnie als erste Behandlungsoption die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien (KVT-I) durchgeführt werden soll. Grundsätzlich erscheint es auf den ersten Blick sinnvoll, die KVT-I als zweckmäßige Vergleichstherapie für eine frühe Nutzenbewertung festzulegen. Internationale Experten der Schlafmedizin sehen allerdings die KVT-I aus pragmatischer Sicht mit einer im Vergleich zu den 1,2 Millionen Insomniepatienten in Deutschland (5.7% der Bevölkerung)⁵ unzureichenden Verfügbarkeit nur eingeschränkt als ein Mittel der ersten Wahl für die Insomnietherapie an.⁶ Aufgrund dieses Versorgungsdefizits werden aktuell digitalisierte Anwendungsformen der KVT-I entwickelt. Die Evidenz zur grundsätzlichen Empfehlung digitaler Insomnietherapien in der ersten Versorgungsstufe ist vielversprechend⁷, für Deutschland aber praktisch noch nicht umsetzbar.</p>

Daher treten medikamentöse Ansätze als Vergleichstherapie für eine frühe Nutzenbewertung eines neuen Schlafmittels in den Vordergrund, auch wenn dies nicht den Idealvorstellungen der S3Leitlinie der Schlafmedizin entspricht³, nach der eine medikamentöse Therapie der Insomnie angeboten werden kann, wenn die KVT-I nicht hinreichend effektiv war, wobei dies in der Praxis eigentlich auch gelten sollte, wenn die KVT-I für den Patienten nicht verfügbar ist.

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der zwar guten Evidenz im Behandlungszeitraum von 4 Wochen, aber für viele Substanzen schwachen Evidenz in der Langzeitbehandlung, werden in der Leitlinie keine medikamentöse Therapieoptionen für die Anwendung über Monate explizit empfohlen.² Die deutsche Leitlinie berücksichtigt dabei peer-reviewed publizierte Langzeitdaten^{8,9,10,11} zu dem 2021 zugelassenen Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten Eszopiclon nicht. Leitlinienempfehlungen gehen zudem zumeist davon aus, dass Schlafmittel täglich eingenommen werden, was der Realität nicht entspricht, da drei Viertel der Patienten ihre Schlafmittel unregelmäßig¹² und im nur Bedarfsfall¹³ einsetzen.

Insbesondere Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung bei täglicher Einnahme sowie nächtliche Stürze sind allerdings gravierende Nebenwirkungen vor allem der Benzodiazepine aus der Gruppe der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten.¹⁴ Die klassischen Schlafmittel der Benzodiazepinhypnotika wie Lormetazepam, Temazepam oder Flunitrazepam werden daher in allen europäischen Ländern und führend in Deutschland kritischer eingesetzt.¹⁴ Dennoch stieg in Deutschland der Schlafmittelbedarf an und die Zahl von täglich oder fast täglich Beruhigungsmittel oder Schlafmittel einnehmenden Menschen erhöhte sich von 0,71 Millionen in 2018 auf 1,55 Millionen in 2021.¹⁵ Hypnotika, die den qualitativen Anforderungen eines idealen Hypnotikums³ näherkommen als die bislang zur Verfügung stehenden Substanzen, könnten zu einer verbesserten Patientenversorgung beitragen. Dies dürfte insbesondere für Substanzen gelten, die einen Wirknachweis für die bei chronischen Insomnien erforderliche Langzeitanwendung besitzen und ein vernachlässigbar geringes Missbrauchsrisiko aufweisen.

Für den Fall, dass eine medikamentöse Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie für die frühe Nutzenbewertung diskutiert wird, legt die Häufigkeit der Verordnung und die stabile Studienlage zur Wirksamkeit^{16,17} die Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten Zolpidem, Zopiclon und Eszopiclon nahe.

In der Indikation chronische Insomnie in Deutschland off label verschriebene, schlaffördernde Antidepressiva wie Mirtazapin, Trimipramin und Doxepin, Antipsychotika wie Quetiapin oder Antiepileptika wie Pregabalin fallen als Vergleichssubstanzen aus, da qualitativ akzeptable, kontrollierte Studien bei Patienten mit chronischer Insomnie fehlen. Das in Deutschland zugelassene Melatonin¹⁸ ist nur für Patienten mit Insomnie zugelassen, die älter als 55 Jahre sind. In der klinischen Praxis häufig genutzte Schlafmittel aus dem Bereich der Antihistaminika sowie Naturheilmittel wie Baldrian, Hopfen oder Lavendel sind aufgrund unzureichender Studienqualität und heterogener Ergebnislage und daher unklarer Evidenz als Vergleichssubstanzen nicht geeignet. Komplex gestaltet sich die Auswahl einer Substanz als zweckmäßige Vergleichstherapie in einer Anwendungsdauer von bis zu drei Monaten oder länger. Die Schlafmittel aus der Gruppe der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten wie Zolpidem, Zopiclon und Eszopiclon sind für eine Behandlungsdauer von 28 Tagen zugelassen. Das kontrastiert mit der tatsächlichen mittleren Einnahmedauer in Deutschland bei Zolpidem von 71 Tagen und bei Zopiclon von 70 Tagen.¹⁴ Insbesondere für den im Jahre 2021 zugelassenen Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten Eszopiclon berücksichtigen die deutsche Leitlinie und auch die Arzneimittelzulassung nicht, dass kontrollierte Studien von bis zu 3⁷ bzw. 6⁸ Monaten Dauer und explizit auch für ältere Patienten und solcher mit komorbider Insomnie⁹ und Beobachtungsdaten bis zu 12 Monaten¹⁰ existieren und eine bleibende Wirksamkeit, gute Verträglichkeit und das Fehlen von Absetzeffekten nachweisen konnten.

Zusammengefasst suggeriert die Ergebnislage kontrollierter Studien für den Vergleich eines neuen Schlafmittels die KVT-I zu erwägen. Die sich im laufenden Jahrzehnt sicher kaum ändernde

Versorgungslage der Insomniepatienten legt allerdings den Vergleich von Schlafmittel zu Schlafmittel nahe. In Deutschland zur Behandlung der Insomnie zugelassene Z-Substanzen wie Zolpidem und Zopiclon erscheinen für eine Behandlungsdauer von bis zu 28 Tagen geeignet. Für den Vergleich in der Langzeitanwendung bietet sich das Eszopiclon an, wo kontrollierte Studien und in der höchsten Evidenzstufe Meta-Analysen^{16,19,20} die Wirksamkeit und Sicherheit auch über eine Behandlungsdauer von 3 bzw. 6 Monaten bestätigen konnten.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Siehe Gutachten von DGSM, DEGAM und DGN

Referenzliste:

- ¹ Morin CM, Drake C, Harvey AG, Krystal AD, Manber R, Riemann D, Spiegelhalder K. Insomnia Disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 2015;1:15026.
- ² Wittchen HU, Krause P, Höfler M, Pittrow D, Winter S, Spiegel B, Hajak G, Riemann D, Steiger A, Pfister H. NISAS-2000: The "Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study". Prevalence and interventions in primary care]. *Fortschr Med Orig.* 2001;119(1):9-1
- ³ Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, Klohe 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.
- 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.
- ⁵ Schlack, J, Hapke U, Maske U, Busch M, Cohrs S. Häufigkeiten und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (die GS 1) des Robert Koch Instituts. 2013. <https://edoc.rki.de>
- ⁶ Ferini-Strambi L, Auer R, Bjorvatn B, Castronovo V, Franco O, Gabutti L, Galbiati A, Hajak G, Khatami R, Kitajima T, McEvoy D, Nissen C, Perlis M, Pevernagie DA, Randerath W, Riemann D, Rizzo G, Van Someren E, Vgontzas A, Barazzoni F, Bassetti C; European Sleep Foundation. Insomnia disorder: clinical and research challenges for the 21st century. *Eur J Neurol.* 2021 Jul;28(7):2156-2167.
- ⁷ Forma F, Pratiwadi R, El-Moustaid F, Smith N, Thorndike F, Velez F. Network meta-analysis comparing the effectiveness of a prescription digital therapeutic for chronic insomnia to medications and faceto-face cognitive behavioral therapy in adults. *Curr Med Res Opin.* 2022 Oct;38(10):1727-1738
- ⁸ Zammit GK, McNabb LJ, Caron J, Amato DA, Roth T. Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. *Curr Med Res Opin.* 2004 Dec;20(12):1979-9
- ⁹ Krystal AD, Walsh JK, Laska E, Caron J, Amato DA, Wessel TC, Roth T. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep.* 2003 Nov 1;26(7):793-9.
- ¹⁰ Ancoli-Israel S, Krystal AD, McCall WV, Schaefer K, Wilson A, Claus R, Rubens R, Roth T. A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia. *Sleep.* 2010 Feb;33(2):22534.

- ¹¹ Roth T, Walsh JK, Krystal A, Wessel T, Roehrs TA. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med.* 2005 Nov;6(6):487-95.
- ¹² Statista. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/802465/umfrage/umfrage-zurhaeufigkeit-der-schlafmitteleinnahme-in-deutschland/2023>
- ¹³ Hajak G, Geisler P. Experience with zolpidem 'as needed' in primary care settings. *CNS Drugs.* 2004;18 Suppl 1:35-40; discussion 41, 43-5.
- ¹⁴ Soyka M, Wild I, Caulet B, Leontiou C, Lugoboni F, Hajak G. Long-term use of benzodiazepines in chronic insomnia: a European perspective. *Front Psychiatry.* 2023 Aug 2;14:1212028.
- ¹⁵ Statista. Bevölkerung in Deutschland nach Häufigkeit der Verwendung von Beruhigungsmitteln/Schlafmitteln von 2018-2021. [De.statistica.com/statistik/daten/studie/181205/umfrage/haeufigkeit-verwendung-vonberuhigungsmitteln-schlafmitteln/2023](https://de.statista.com/statistik/daten/studie/181205/umfrage/haeufigkeit-verwendung-vonberuhigungsmitteln-schlafmitteln/2023)
- ¹⁶ De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, Ciabattini M, Di Franco V, Watanabe N, Kurtulmus A, Tomlinson A, Mitrova Z, Foti F, Del Giovane C, Quedstedt DJ, Cowen PJ, Barbui C, Amato L, Efthimiou O, Cipriani A. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2022 Jul 16;400(10347):170-184
- ¹⁷ Yue JL, Chang XW, Zheng JW, Shi L, Xiang YJ, Que JY, Yuan K, Deng JH, Teng T, Li YY, Sun W, Sun HQ, Vitiello MV, Tang XD, Zhou XY, Bao YP, Shi J, Lu L. Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2023 Apr;68:101746
- ¹⁸ Maruani J, Reynaud E, Chambe J, Palagini L, Bourgin P, Geoffroy PA. Efficacy of melatonin and ramelteon for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res.* 2023 Jul 11:e13939.
- ¹⁹ 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 Oct;62:6-13. doi: 10.1016/j.sleep.2019.03.016
- ²⁰ Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 10;10(10):CD010703.