

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus den Kliniken Essen-Mitte
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik & Suchtmedizin

Clomethiazol und dessen Einsatz als Hypnotikum bei älteren Patienten: Systematisches Review und Metaanalyse

I n a u g u r a l d i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften in der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Marwa Al Juburi
aus Bagdad/Irak
2022

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/78428

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20230531-101838-1



Dieses Werk kann unter einer Creative Commons Namensnennung - Weitergabe unter gleichen Bedingungen 4.0 Lizenz (CC BY-SA 4.0) genutzt werden.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. M. Schäfer

2. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. rer. biol. hum. M. Schedlowski

Tag der mündlichen Prüfung: 24. April 2023

Veröffentlichung

Eine englischsprachige Publikation wurde mit einer Erstautorenschaft in international angesehenen Zeitschriften eingereicht und befindet sich im Peer-Review (Al Juburi M., Cramer H. & Schaefer M. „Chlormethiazole as a hypnotic in elderly patients: a systematic Review and Meta-analysis“). Das Paper ist als Abstrakt dieser Arbeit beigefügt.

Die Arbeit wurde zudem im September 2022 beim gemeinsamen AGNP/DGBP Kongress als Poster vorgestellt, wobei der Abstrakt in der dazugehörigen Fachzeitschrift Pharmacopsychiatry publiziert werden sollen.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG.....	8
1.1 Schlafstörungen	8
1.1.1 Physiologie des Schlafes	9
1.1.2 Physiologie des Schlafes im Alter	10
1.1.3 Pathophysiologie	11
1.1.4 Einteilung von Schlafstörungen.....	12
1.1.5 Folgen unbehandelter Insomnien.....	13
1.1.6 Diagnostik von Schlafstörungen.....	14
1.1.7 Behandlungsansätze von Schlafstörungen.....	15
1.2 Einsatz von Clomethiazol bei Schlafstörungen	24
1.2.1 Historische Entwicklung von Clomethiazol mit Fokus auf die hypnotische Wirkung ²⁴	
1.2.2 Pharmakologische Eigenschaften	26
1.2.3 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik.....	26
1.2.4 Wirkmechanismus von Clomethiazol.....	27
1.2.5 Dosierung.....	28
1.2.6 Nebenwirkungen, Abhängigkeit und Absetzeffekte.....	28
1.2.7 Kontraindikationen	30
1.2.8 Interaktionen	31
1.2.9 Medizinische Zulassungen und Anwendungsgebiete.....	32

2 FRAGESTELLUNGEN.....	34
3 MATERIAL UND METHODEN.....	35
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	35
3.1.1 Art der Studien.....	35
3.1.2 Patientenkollektiv	35
3.1.3 Art der Interventionen	35
3.1.4 Art der Zielparameter	36
3.2 Suchstrategie.....	36
3.2.1 Suchkriterien.....	36
3.2.2 Suchbegriffe und methodisches Vorgehen	36
3.2.3 Datenextraktion	37
3.2.4 Bewertung von Risk of Bias zwischen den Studien/Publicationsbias	37
3.2.5 Bewertung von Risk of Bias in den einzelnen Studien	37
3.3 Datenanalyse.....	38
3.3.1 Bewertung der Gesamteffektgröße	38
3.3.2 Bewertung der Heterogenität.....	39
4 ERGEBNISSE.....	40
4.1 Auswahlprozess	40
4.2 Systematische Übersicht über die eingeschlossenen Studien.....	41
4.3 Erfassung und Analyse der Endpunkte/ Zielparameter	51
4.4 Ergebnisse der Metaanalyse bezogen auf die primären Endpunkte	51
4.4.1 Einfluss von Clomethiazol auf die Schlafdauer „sleep duration“	51
4.4.2 Beeinflussung der Schlafqualität „heavy sleep“ durch Clomethiazol	52

4.4.3	Auswirkungen von Clomethiazol auf die Einschlafzeit „Onset of sleep“	53
4.5	Ergebnisse der Metaanalyse bezogen auf die sekundären Endpunkte	54
4.5.1	Verträglichkeit und Sicherheit von Clomethiazol/Sicherheitsprofil	54
4.5.2	Nebenwirkungen unter besonderer Berücksichtigung von „Hang-Over“- Effekte und Tagesmüdigkeit	56
4.5.3	Analysen weiterer unerwünschter Wirkungen	58
4.5.4	Analysen weiterer Outcomes.....	62
4.6	Risk of Bias	63
5	DISKUSSION	65
5.1	Zusammenfassung der Evidenz	65
5.2	Stärken der Arbeit.....	71
5.3	Schwächen /Limitationen Arbeit	71
6	ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG	73
7	LITERATURVERZEICHNIS	74
8	ANHANG.....	87
8.1	Abkürzungsverzeichnis	87
8.2	Abbildungsverzeichnis	89
8.3	Tabellenverzeichnis	90
9	DANKSAGUNG.....	91

10LEBENS LAUF 92

1 EINLEITUNG

1.1 Schlafstörungen

Der Schlaf ist ein komplexer Zustand, dessen Funktion bis heute diskutiert wird. Er ist ein aktiver Prozess und immer wiederkehrender Zustand, der abwechselnd mit dem Wachzustand einen zirkadianen Rhythmus darstellt. Dieser aktive Prozess wird von einer Reihe komplexer neuronaler Systeme, die hauptsächlich im Hypothalamus, Hirnstamm und Thalamus angesiedelt sind, erzeugt und moduliert (Cipriani et al., 2015). Ein Drittel seines Lebens verbringt ein Mensch im Schlaf. Der Schlaf ist eine erholsame Funktion des Gehirns und entscheidend für die Aufrechterhaltung der kognitiven Funktionen (Schroeder and Colwell 2013).

Eine wesentliche Rolle in der Schlafforschung hat die Erfindung des EEGs durch den deutschen Psychiater Hans Berger in den 30er Jahren gespielt (Berger 1929). Mit Hilfe der elektrophysiologischen Signale wie Elektroenzephalogramm¹ (EEG), Elektromyogramm und Elektrokulogramm konnte man den Schlaf wissenschaftlich definieren. Später konnten Kleitman und Aserinsky den Schlaf im Jahr 1953 erstmalig näher definieren und klassifizieren. Im Jahr 1968 wurde die moderne Definition und Klassifizierung des Schlafes in einem Handbuch beschrieben. Nach dem heutigen Stand werden neben dem Wachzustand fünf weitere Stadien des Schlafes (siehe 1.1.1) unterschieden (Aserinsky and Kleitman 1953;Kales and Rechtschaffen 1968). Mit zunehmendem Alter kommt es zu physiologischen Veränderungen des Schlafes, sodass die Quantität und Qualität des Schlafs abnimmt (Gertz and Kanowski 1989;Ohayon et al., 2004). Schlafstörungen bei älteren Menschen sind seit Dekaden ein weit verbreitetes Problem, sodass die Forschung auf dem Gebiet immer eine wichtige Rolle gespielt hat. Bereits vor fünfzig Jahren wurde beobachtet, dass der Anteil der älteren Menschen im Vergleich zu anderen Bevölkerungsgruppen immer mehr zunahm. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes in Wiesbaden machte 1960 der Anteil der Menschen über 65 Jahre 4,9 % der Gesamtbevölkerung aus. Es wurde erwartet, dass die Zahl bis 1980 weiter auf 14,4 % ansteigen würde (Bergener and Neller 1966). Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes lag die Anzahl der Menschen in Deutschland, die 65 Jahre oder älter sind, im Jahr 2019 bei 18,1 Millionen von 83,17 Millionen in. Dies entspricht einem Anteil von etwa 22 % der Gesamtbevölkerung (Statistisches Bundesamt 2021).

¹ EEG: Ein elektrophysiologisches Verfahren zur Messung der Hirnströme

Aufgrund der genannten demografischen Entwicklung kommt es in der Schlafmedizin zu einer Zunahme älterer Patienten mit Schlafstörungen.

Der Schlaf älterer Menschen gewinnt in der Forschung immer mehr an Bedeutung. Mehrere Metaanalysen und Übersichtsarbeiten sowie Studien zu Schlafstörungen analysierten normalen und pathologischen Schlaf bei älteren Menschen (Murtagh and Greenwood 1995;Smith et al., 2002;Glass et al., 2005;RKI/StatistischesBundesamt 2005;Espie et al., 2006;Feige et al., 2008;Baglioni et al., 2010;Ellis et al., 2012;Buysse 2013;Feige et al., 2013;Baglioni et al., 2014;Riemann et al., 2015;Patel et al., 2018;Suh et al., 2018). Bei älteren Menschen nimmt die Fähigkeit zu schlafen ab, und die Prävalenz von Schlaflosigkeit ist im Vergleich zu jüngeren Menschen höher (Ancoli-Israel and Cooke 2005;Zhang et al., 2016). Sie führt zudem zu zahlreichen gesundheitlichen Problemen. Daher ist ihre Behandlung notwendig und unverzichtbar (Foley et al., 1995;Shochat et al., 2001;Morin and Benca 2012;Gulia and Kumar 2018;Patel et al., 2018;Richter et al., 2020). Um die Schlaflosigkeit wirksam zu behandeln, ist wiederum eine differenzierte Diagnostik unabdingbar.

1.1.1 Physiologie des Schlafes

Der normale menschliche Schlaf kann in den REM-Schlaf (Rapid Eye Movement) und den Non-REM-Schlaf unterteilt werden. Der Non-REM-Schlaf besteht aus vier Phasen: S1, S2, S3 und S4. Im Jahr 2007 wurden die Einteilungen und Terminologien des Schlafes geändert, so dass die Phasen S3 und S4 als N3 zusammengefasst wurden und die Phasen S1 und S2 in N1 und N2 umbenannt wurden (Silber et al., 2007). Die Charakteristika des REM-Schlafs sind durch einen tiefgreifenden Verlust des Muskeltonus, schnelle Augenbewegungen und hochfrequente EEG-Aktivität gekennzeichnet. Der Non-REM-Schlaf ist durch eine sinkende Herzfrequenz und einem sinkenden Blutdruck charakterisiert, jedoch nehmen die gastrointestinale Motilität und die parasympathischen Aktivitäten zu. Der REM- und Non-REM-Schlaf wechseln sich nachts mehrmals ab. Dieser Wechsel von Non-REM- und REM-Schlaf passiert in der Regel vier- bis fünfmal pro Nacht und dauert im Mittel etwa 70 - 110 Minuten. Der Schlaf beginnt mit dem Non-REM-Schlaf bei gesunden jungen Erwachsenen. Die folgende Abbildung stellt die Schlafphasen bei jungen Erwachsenen schematisch dar (Abbildung 1). Nach einer kurzen Periode des Non-REM-Schlafes wechselt dieser dann in den REM-Schlaf. Eine steigende Spannung und eine verringerte Frequenz des EEG deuten darauf hin, dass der Non-REM-Schlaf in tiefere Phasen übergeht. Trotz der reduzierten Muskelaktivität, kommt es beim Schlafenden etwa alle 20 Minuten zu einer Körperbewegung. Der Non-REM-Schlaf ist durch eine sinkende

Herzfrequenz und Blutdruck gekennzeichnet, während die gastrointestinale Motilität und die parasympathische Aktivität zunehmen (Kumar 2008;Riemann et al., 2012;Gulia and Kumar 2018).

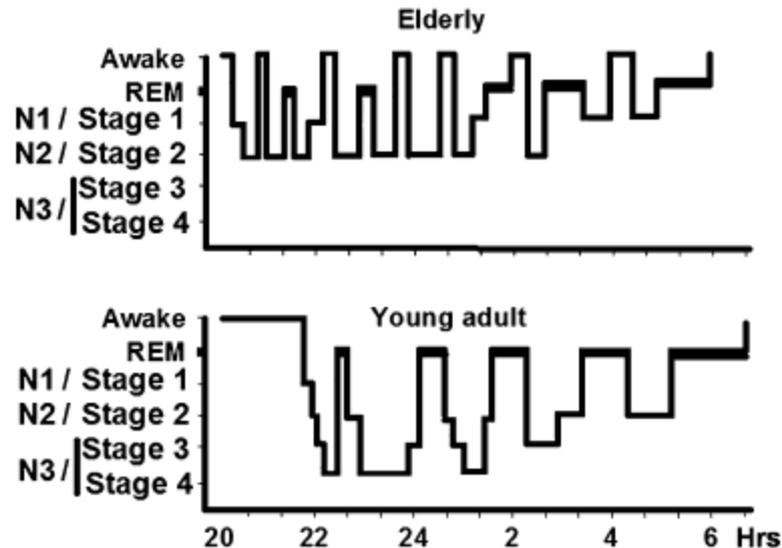


Abbildung 1: Schlafarchitektur bei jungen Erwachsenen und älteren Menschen (Gulia and Kumar 2018)

Im Laufe des Lebens verändert sich das Schlafverhalten, sodass die Quantität und Qualität des Schlafs sich dementsprechend erheblich verändern (Ohayon et al., 2004). Eine Schlafmenge von 7-8,5 Stunden wird bei einem jungen Erwachsenen als erholsam empfunden (Hirshkowitz et al., 2015). Die benötigte Schlafmenge ist bei jedem Menschen in der Regel konstant. Allerdings gibt es große Schwankungen von einem Menschen zu anderen. Im Alter ist der Schlaf oft mit Unterbrechungen verbunden und die Schlafmenge nimmt deutlich ab, sodass die Dauer des Schlafs weniger als 6-7,5 Stunden beträgt. Außerdem neigen ältere Menschen oft dazu, dass sie in der Regel am Nachmittag ein „Nickerchen“ von etwa 1 Stunde halten. All diese Veränderungen des Schlafs und der zirkadianen Rhythmen im Alter sind unvollständig geklärt (Gulia and Kumar 2018).

1.1.2 Physiologie des Schlafes im Alter

Das Schlafverhalten ändert sich im Rahmen des normalen Alterungsprozesses. Es ist üblich, dass ältere Menschen Schwierigkeiten dabei haben einzuschlafen und den Schlaf aufrecht zu erhalten. Die benötigte Gesamtschlafzeit bleibt im Erwachsenenalter nahezu konstant. Allerdings lässt sich erkennen, dass sich mit zunehmendem Alter die Schlafarchitektur und die

Schlafstadien ändern (Abbildung 1). Im Alter kommt es dazu, dass die Menschen mehr Zeit in den leichteren Schlafstadien (N1 und N2) als im Tiefschlaf (N3) verbringen (Ohayon et al., 2004;Cooke and Ancoli-Israel 2011;Gulia and Kumar 2018).

Laut Gertz (1989) kommt es zu Schlafveränderungen im Alter aufgrund der Herabsetzung der Gesamtschlafzeit (Cooke and Ancoli-Israel 2011) und Abnahme des Anteils der Tiefschlafstadien (Gertz and Kanowski 1989). Als Folge kommt es bei älteren Menschen dazu, dass sie mehrmals in der Nacht aufwachen und deren Schlaf mit zunehmendem Alter fragmentiert wird (Gertz and Kanowski 1989;Gulia and Kumar 2018). Reynolds und Kollegen beobachteten einen kompletten Verlust der Deltaschlafstadien² ab dem 70. Lebensalter (Reynolds et al., 1983). Eine weitere Studie bestätigte ebenfalls die Auswirkungen des Alters auf die Mikrostruktur des Schlafs, insbesondere in der schnellen Spindeldichte, der K-Komplex-Dichte und der Delta-Leistung/Frequenz während des N3-Schlafs (Schwarz et al., 2017).

1.1.3 Pathophysiologie

Die Ursachen der Schlafstörungen können bei älteren Menschen sehr unterschiedlich sein. Dazu zählen unter anderem die altersabhängigen physiologischen Veränderungen des Schlafmusters. Es zeigt sich ein geringerer Melatonin-Peak bei älteren Menschen (Abbildung 2).

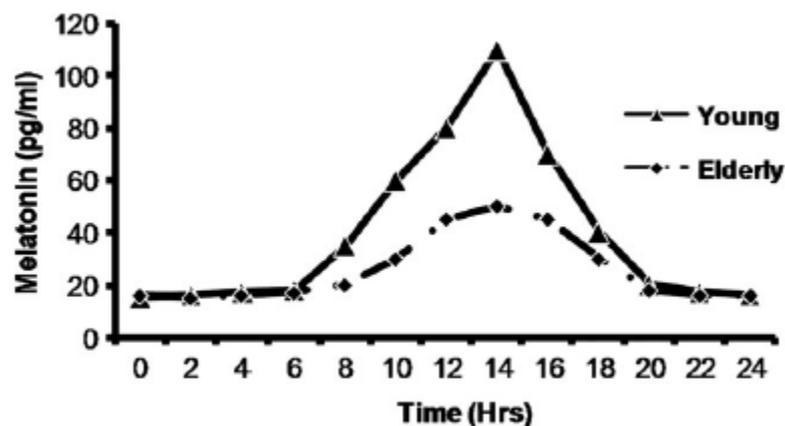


Abbildung 2: Veränderungen des Melatoninspiegels bei jungen Erwachsenen und älteren Menschen (Gulia and Kumar 2018)

Melatonin ist ein wichtiges Hormon, das während des Einschlafprozesses eine große Rolle spielt und bei Dunkelheit produziert wird. Zwei interagierende Regelsysteme sind verantwort-

² Deltaschlaf: Entspricht der Definition des Slow-wave-Sleep

lich für den zeitlichen Ablauf des Schlaf-Wach-Zyklus. Diese zwei Systeme, der homöostatische Schlaf-Wach-Antrieb und die innere zirkadiane Uhr treten in ein Zusammenspiel und sorgen dafür, dass junge Erwachsene tagsüber wach sind und nachts ohne Unterbrechung schlafen können (Borbely et al., 2016). Allerdings nimmt die Effizienz der inneren Uhr mit zunehmendem Alter ab, was zu unterbrochenem Schlaf, früherem Einschlafen und früherem Aufwachen am Morgen führt (Scarborough et al., 1997; Gibson et al., 2009; Mattis and Sehgal 2016). Die altersbedingte zirkadiane Desynchronität (der Zusammenhang zwischen Schlaf und zirkadianen Rhythmen) ist zuständig für ein metabolisches Ungleichgewicht, zentrale neurodegenerative Störungen und Schlafstörungen (Asher and Sassone-Corsi 2015; Fung et al., 2016; Liu and Chang 2017; Gulia and Kumar 2018). Auch andere Autoren vermuten, dass eine zirkadiane Fehlsynchronisation eine Ursache für den gestörten Schlaf älterer Menschen > 60 J. ist (Youngstedt et al., 2001). Die Schwierigkeiten beim Einsetzen des Schlafes bei älteren Menschen kann aufgrund der Abnahme der Delta-Leistung im EEG begründet werden (Carrier et al., 2001).

Die Schlafstörungen können auch symptomatisch bei körperlichen und psychischen Erkrankungen vorkommen. Sie stellen bei Demenzkranken ein großes klinisches Problem dar. Sekundäre (komorbide) Schlaflosigkeit und andere Schlafstörungen kommen häufig bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen vor (Gertz and Kanowski 1989; Cipriani et al., 2015).

1.1.4 Einteilung von Schlafstörungen

Es gibt mehrere Arten von Schlafstörungen: Die Insomnie, die Hypersomnie (das Exzessive Schlafen) und die Parasomnien (Schlafwandeln, Alpträume und Zähneknirschen) (Riemann et al., 2017).

In Deutschland gehören die Insomnien zu den häufigsten Schlafstörungen im Alter, die auch mit hohen Kosten verbunden sind (Riemann et al., 2017). Mehr als die Hälfte älterer Menschen leiden unter einer Insomnie/Schlaflosigkeit (Patel et al., 2018; Richter et al., 2020). Die Insomnie ist dadurch gekennzeichnet, dass Betroffene über den Zeitraum von mindestens einem Monat Ein- und/oder Durchschlafstörungen an den meisten Tagen der Woche haben, die mit einer Beeinträchtigung der Tagesbefindlichkeit oder der Leistungsfähigkeit am Tag einhergehen, wobei die Symptomatik nicht durch eine andere körperliche oder psychiatrische Störung bedingt ist (Ancoli-Israel and Martin 2006; Riemann et al., 2017). Patienten mit Insomnie zeigen laut einer Meta-Analyse, in der die Polysomnographie im Fokus stand, eine signifikant verkürzte

Gesamtschlafdauer, signifikant verlängerte Einschlaf latenzen und eine erhöhte Anzahl von nächtlichem Erwachen, sowie Wachzeiten während der Nacht (Baglioni et al., 2014). Eine weitere Metaanalyse bestätigte, dass die Gesamtschlafzeit vom 40. bis zum 70. Lebensjahr um etwa 10 Min pro Dekade sinkt (Ohayon et al., 2004). Danach gibt es diesbezüglich kaum noch messbare Veränderungen. Der Anteil an Tiefschlaf nimmt pro Dekade um etwa 2% und die Schlafefizienz um etwa 3% ab. Das nächtliche Aufwachen und somit die Wachliegezeit nimmt zu und kann bei älteren Menschen > 70 Jahren bis 2 Stunden dauern. Die Einschlaf latenz erfährt hier wenig Veränderung (Ohayon and Vecchierini 2005; Richter et al., 2020). Baglioni et al. (2016) fanden bei fast allen psychischen Erkrankungen als eine Folge Störungen des Schlafs (verlängerte Einschlaf latenz, erhöhte Häufigkeit des nächtlichen Erwachens, verlängerte Wachphasen nach dem Einschlafen) vor. Dies wurde auch durch andere Studien bestätigt (Harenko 1974; Magnus 1978; Magnus 1978; Ather et al., 1986; Gertz and Kanowski 1989; Cipriani et al., 2015; Baglioni et al., 2016).

1.1.5 Folgen unbehandelter Insomnien

Ein erholsamer Schlaf ist eine Grundvoraussetzung für eine mentale Gesundheit. Schlaflosigkeit/Insomnien sind generell und auch bei älteren Menschen mit erheblicher Morbidität verbunden, wenn sie unbehandelt bleibt (Patel et al., 2018). Folgen einer unbehandelten Insomnie sind zahlreiche körperliche und psychische Erkrankungen. Bei älteren Menschen ist das Risiko für die Entwicklung einer Depression erhöht (Cole and Dendukuri 2003; Perlis et al., 2006; Pigeon et al., 2008; Gulia and Kumar 2018; Patel et al., 2018). Langfristig bestehende Schlafstörungen sind mit einem erhöhten Risiko für kognitiven Beeinträchtigungen verbunden (Cricco et al., 2001; Yaffe et al., 2014). Die Insomnie erhöht zudem das Risiko für Selbstmordgedanken (Pigeon et al., 2012). Mögliche körperliche Komplikationen sind Herz- und andere Kardiovaskuläre Erkrankungen (Schwartz et al., 1999), Bluthochdruck, Herzinfarkte und Schlaganfälle (Palagini et al., 2013). Zudem haben Menschen mit unbehandelter Insomnie ein höheres Risiko für das metabolische Syndrom (Troxel et al., 2010), sowie der Entwicklung eines Prostatakarzinoms (Sigurdardottir et al., 2013).

Generell gilt die Schlaflosigkeit als unabhängiger Risikofaktor für Arbeitsunfähigkeit und verringerte Arbeitsleistung (Kucharczyk et al., 2012). Sie beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten und die funktionellen Fähigkeiten (Wolkove et al., 2007; Neikrug and Ancoli-Israel 2010; Roepke and Ancoli-Israel 2010; Cipriani et al., 2015; da Silva et al., 2016; Miner and Kryger 2017).

1.1.6 Diagnostik von Schlafstörungen

Als Untersucher sollte man über fundierte Kenntnisse des sich verändernden Schlafverhaltens von der Kindheit bis ins hohe Lebensalter verfügen (Gertz and Kanowski 1989;Gulia and Kumar 2018). Die Schlafstörung im Alter kann häufig sekundär als Folge organspezifischer und psychischer Erkrankungen sein und nicht nur primär vorkommen. Demnach ist eine Abklärung unverzichtbar, da viele organische- und psychische Primärerkrankungen spezifisch behandelt werden können (Riemann et al., 2017;Remi et al., 2019).

Weiterhin kann eine Schlafstörung durch eine Einnahme von Substanzen, dessen mögliche Nebenwirkung Schlafstörungen sein können, entstehen. Dazu gehören Alkohol und andere Rauschmittel, Antibiotika (z.B. Gyrasehemmer), Antidementiva (z.B. Piracetam), Antriebssteigernde Antidepressiva (z.B. SSRIs), Blutdruckmittel (z.B. β -Blocker) und Asthmamedikamente (z.B. Theophyllin, β -Sympathomimethika), Diuretika, Hormonpräparate (z.B. Thyroxin, Steroide), Stimulierende Substanzen (Koffein und synthetische Substanzen, z.B. Amphetamine, Ecstasy). Zu betonen ist hier der Konsum von Alkohol als eine der häufigsten Ursachen, die zur Schlafstörungen führt (Riemann et al., 2017).

Die Leitlinie für Insomnie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (Riemann et al., 2017), auf deren Grundlage die europäische Leitlinie für die Diagnose und Behandlung von Insomnie/Schlaflosigkeit basiert, empfiehlt beim diagnostischen Vorgehen den Einsatz von einigen ausgewählten Screeninginstrumenten (Schlafstagebücher und Fragebögen), wie zum Beispiel den Pittsburger Schlafqualitätsindex (PSQI). Dieser ermöglicht einen schnellen Eindruck über das Ausmaß der schlafbezogenen Beschwerden. Der Schweregrad der Insomnie kann mithilfe des Insomnia Severity Index (ISI) eingeschätzt werden.

Bei der erstmaligen Diagnose einer Insomnie sollte „eine ausführliche somatische Anamnese und Diagnostik, eine psychiatrische/psychologische Anamnese, eine schlafbezogene Anamnese, sowie unter Umständen eine Aktometrie bzw. Polysomnographie beinhalten“ (Riemann et al., 2017). Unter der Aktometrie versteht man ein Verfahren zur Erfassung der Bewegungsaktivität von Patienten über längere Zeiträume, wodurch Schlafzeiten mit geringem Aufwand und geringer Störung der Patienten erfasst werden können (Morgenthaler et al., 2007).

Eine Polysomnographie im Schlaflabor ist nur in bestimmten Fällen, wie z.B. bei einer therapieresistenten Insomnie indiziert. Allerdings wird der Nutzen des Einsatzes von Polysomnographien kontrovers diskutiert (Riemann et al., 2017).

1.1.7 Behandlungsansätze von Schlafstörungen

Die Insomnie kann unabhängig vom Lebensalter behandelt werden. Allerdings müssen die Besonderheiten bei älteren Menschen berücksichtigt werden. Man unterscheidet bei der Behandlung der Insomnie zwischen pharmakologischen und nichtpharmakologischen Behandlungsansätzen, wobei beide Behandlungen kombinierbar sind (Riemann et al., 2017; Richter et al., 2020).

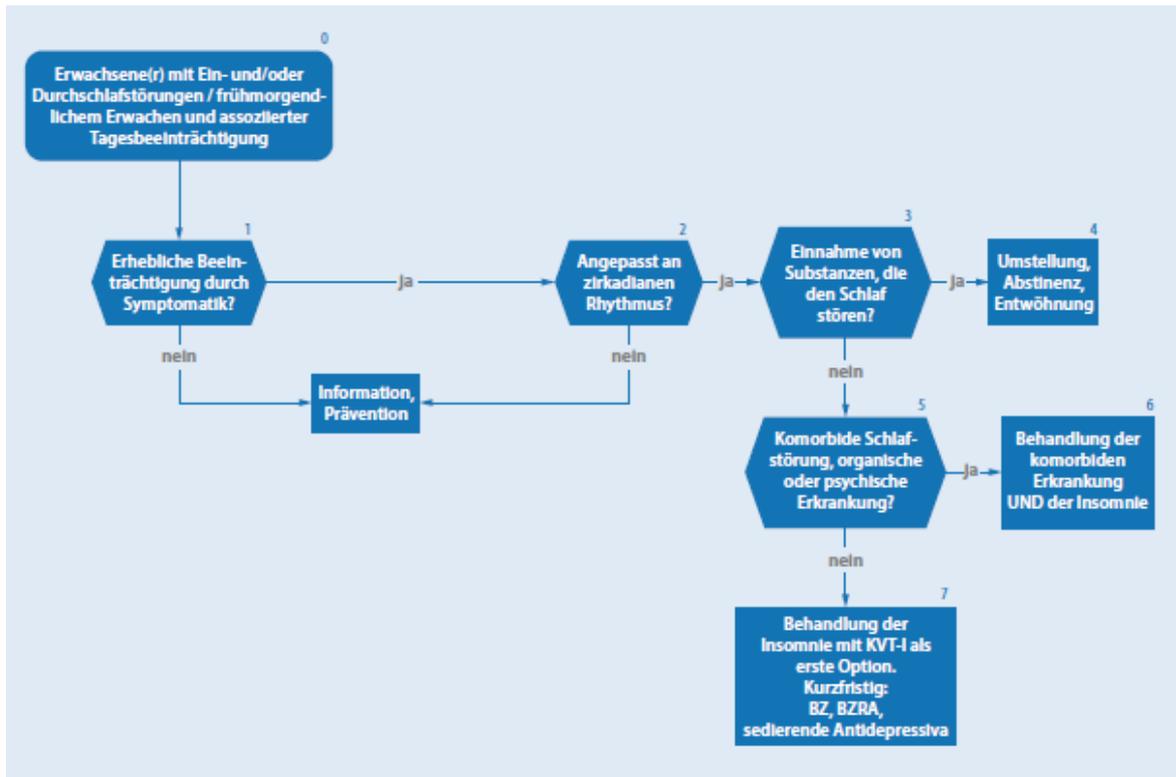


Abbildung 3: Abbildung 1 der Leitlinie nach Riemann (Riemann et al., 2017), welche den klinischen Algorithmus zur Behandlung von Schlafstörungen in der Insomnie- Leitlinie darstellt.

Die aus der S3- Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin entnommene Abbildung zeigt den Behandlungsalgorithmus bei Schlafstörungen (Abbildung 3). Demnach ist bei einzelnen Nächten mit gestörtem Schlaf oder bei kurzem Schlafbedarf ohne Einschränkungen am Tage keine weitere Behandlung indiziert. Wenn eine erhebliche Beeinträchtigung vorliegt, diese aber nicht an den zirkadianen Rhythmus angepasst ist, sollten ebenfalls ausschließlich Maßnahmen der Prävention erfolgen. Ist die Schlafstörung den zirkadianen Rhythmus angepasst, so sollte zunächst Ursachenforschung betrieben werden. Substanzen, die den Schlaf stören, sollten entsprechend vermieden oder ein Entwöhnungsprogramm initiiert werden. Sollte es sich nach der Diagnostik

um eine komorbide psychische und/oder organische Schlafstörung handeln, muss eine Behandlung beider Erkrankungsbilder erfolgen. Wenn keine organische oder psychische Ursache zu Grunde liegt, ist die Verhaltenstherapie (siehe unten) Therapie der ersten Wahl. Weiterhin können sowohl diese Patienten, als auch die unter sekundären Schlafstörungen leiden, für eine begrenzte Zeit auch von einer medikamentösen Behandlung profitieren (Riemann and Nissen 2011;Nissen et al., 2014;Riemann et al., 2017;Remi et al., 2019). Eine medikamentöse Therapie ist erst dann indiziert, wenn kognitiv-verhaltenstherapeutische Maßnahmen nicht ausreichend wirksam sind (Nissen et al., 2014;Riemann et al., 2017).

Nichtpharmakologische Behandlung (synonym kognitive Verhaltenstherapie bei Insomnie, KVT-I):

Diese Behandlung gilt als Therapie der Wahl (Nissen et al., 2014;Riemann et al., 2017;Remi et al., 2019). Darunter versteht man zahlreiche verhaltenstherapeutische Interventionen. Diese Verfahren sind bei älteren Menschen bei primären und komorbiden Insomnien ebenfalls Behandlung der Wahl (Richter et al., 2020). Sie führen zum Verkürzen der Zeit bis zum Einschlafen um ca. 20 min und der nächtlichen Wachphasen um ca. 20 min. Diese beobachteten Effekte sind nach verhaltenstherapeutischen Interventionen ausgeprägter als nach einer reinen Pharmakotherapie (Sivertsen et al., 2006;Rios et al., 2019). Die erwünschte Wirkung verhaltenstherapeutischer Behandlungen setzt nicht unmittelbar ein, sondern erst nach einigen Wochen, hält allerdings langfristiger an. Daher werden diese Maßnahmen initial und bei hohem Leidendruck in Kombination mit Pharmakotherapie eingesetzt, die wiederum zeitlich befristet sein sollte (Riemann et al., 2017). Zu den verhaltenstherapeutischen Maßnahmen gehören unter anderem z.B. die Schlafhygiene (z.B. das Meiden von Genussmitteln am Nachmittag, keine körperlich schweren Arbeiten am Nachmittag, keine großen Mahlzeiten am Abend, regelmäßige Bettgehzeiten und Aufstehzeit, Vermeiden langer Liegezeiten im Bett ohne zu Schlafen und optimale Raumtemperatur (ca. 18 °C)), Psychoedukation, Methoden der Schlaf-Wach-Strukturierung wie die Stimuluskontrolle und Schlafrestriktion (Riemann et al., 2017). Die Verhaltensmaßnahmen dienen auch zur Prävention von Insomnien (Irish et al., 2015). Einige Studien und Metaanalysen befassten sich mit komorbiden Insomnien. Diese zeigten, dass komorbide Insomnien genauso gut auf die KVT-I ansprechen wie die primäre Insomnie (Geiger-Brown et al., 2015;Wu et al., 2015;Johnson et al., 2016). Zwei weitere Meta-Analysen verglichen die KVT-I mit Pharmakotherapie (Smith et al., 2002;Mitchell et al., 2012). Die Arbeit von Smith et al. verglich retrospektiv die Effektstärken aus der psychopharmakologischen und aus der psycho-

therapeutischen Literatur miteinander. Er kam zum Ergebnis, dass beide therapeutischen Maßnahmen im kurzfristigen Effekt vergleichbar sind (Smith et al., 2002). Mitchell et al. (2012) verglich direkt KVT-I mit der Pharmakotherapie. Er kam zu dem Ergebnis, dass die KVT-I und Hypnotika kurzfristig vergleichbare Effekte erzielen und die Effekte der KVT-I jedoch langfristig besser ausfallen (Mitchell et al., 2012). Beide Autoren kommen zu dem Schluss, dass die KVT-I als „first-line treatment“ für chronische Insomnien klinisch einzusetzen ist. Weitere Studien beobachteten, dass eine Kombination von KVT-I mit Medikamenten (Temazepam bzw. Zolpidem) in der Akutbehandlung möglicherweise synergistische Effekte erzielen können. Für die Zeit nach der Akutbehandlung wäre die alleinige Behandlung mit KVT-I überlegen (Morin et al., 1999; Morin et al., 2009). Demzufolge ist die kognitive Verhaltenstherapie die Behandlungsmethode der Wahl für chronische Insomnien bei Erwachsenen. Gleichwertige Ergebnisse zwischen KVT-I und BZ bzw. BZRA (Pharmakotherapie) zeigen sich in der Kurzzeitbehandlung akuter Insomnien. Die KVT-I zeigt nicht nur eine akute Wirksamkeit, sondern auch langfristige Effekte. Die Leitlinien des American College of Physicians zur Insomniebehandlung bei Erwachsenen empfiehlt ebenfalls die KVT-I als Methode der ersten Wahl (Qaseem et al., 2016).

Pharmakologische Behandlung:

Die Suche nach einem idealen Hypnotikum, welches möglichst nicht zur Entwicklung von Toleranz und Abhängigkeit führt, ist bis heute nicht erfolgreich. Vor allem ist der Nutzen bei einer Langzeitanwendung wenig untersucht. Hypnotika sind nur zur kurzfristigen Behandlung (bis zu 4 Wochen) offiziell zugelassen (Riemann et al., 2017; Richter et al., 2020). Zu den pharmakologischen Interventionen gehören der Einsatz von Barbituraten, Benzodiazepinen (BZ) und Benzodiazepinrezeptoragonisten (BZRA), sedierende Antidepressiva, Antipsychotika, Antihistaminika, Phytotherapeutika und Melatonin (Riemann et al., 2017). Die meisten Substanzen stehen hierbei auf der PRISCUS-Liste³. Eine deutliche Verbesserung der Schlaflatenz und der Schlafdauer wurde bei einer Kurzzeitbehandlung mit Benzodiazepinen und Nicht-Benzodiazepin-Agonisten (Z-Medikamenten wie Zolpidem und Zopiclon) durch Studien bestätigt. Das Risiko von Toleranz und Abhängigkeit bestand aber weiterhin (Nissen et al., 2014; Riemann et al., 2017; Remi et al., 2019). Die verfügbaren Hypnotika bei Insomnien sind durch Nissen (2014)

³ Priscus-Liste: eine Liste potentiell inadäquater Medikamente; beinhaltet 83 für ältere Patienten möglicherweise ungeeignete Arzneimittel, Therapiealternativen sowie weitere Empfehlungen für die klinische Praxis

sowie in der Leitlinie von Riemann (2017) dargestellt und in Tabelle 1 modifiziert dargestellt (Nissen et al., 2014;Riemann et al., 2017).

Benzodiazepine (BZ) und Benzodiazepinrezeptoragonisten (BZRA)

Als Ersatz für Barbiturate kamen die Benzodiazepine zum Einsatz, welche jedoch ebenfalls ein hohes Abhängigkeitspotenzial aufweisen (Kesson et al., 1976).

Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen stehen in Deutschland sechs BZ und zwei BZRA (auch Z-Substanzen genannt) zur Verfügung. Diese sind zur Kurzzeitbehandlung von 3–4 Wochen zugelassen.

Tabelle 1: Übersicht zu den unterschiedlichen Benzodiazepinen und Benzodiazepinrezeptoragonisten, die zur kurzzeitigen Behandlung von Schlafstörungen zum Einsatz kommen. (Tabelle modifiziert nach Riemann (Riemann et al., 2017))

Hypnotika BZ und BZRA		Beispiele	HWZ	Wirkme- chanismus	Nebenwir- kungen (einige)	Toleranzent- wicklung	Abhän- gigkeit
Benzodiazepine (BZ)	Kurz wirksame	Triazolam	1,4- 4,6h	GABAA- Rezeptor Sti- mulation	Nachts kommt es zu Verwirrung, Amnesie, pa- radoxe Erre- gung, Atem- depression und Ataxie; tagsüber ver- ursacht Müdigkeit und sinkende Leistung	x	x
		Lorme- tazepam	8-15h				
		Tema- zepam	8-20h				
mittellang wirksame	Nitrazepam	25- 35h					
	Flunitra- zepam	16- 35h					
langwirk- same	Flura- zepam	48- 120 h					
Benzodiazepinrezeptoragonisten (BZRA); auch Z-Substanzen ge- nannt		Zolpidem	2-4h	GABAA- Rezeptor Sti- mulation	Vergleichbar mit BZ; Zopiclon zu- sätzlich Ge- schmack-stö- rung	x	x
		Zopiclon	5-6h				
Legende: h= Stunden; HWZ= Halbwertszeit							

Die Benzodiazepine zeigen Unterschiede in der Halbwertszeit, wodurch sich die Wirkdauer abschätzen lässt. Je länger die Halbwertszeiten sind, desto mehr kommt es vor allem bei älteren Menschen zu Hang-over Effekten mit Beeinträchtigungen der morgendlichen Leistungsfähigkeit. Als Folge wird die Fahrtüchtigkeit, die Arbeitsfähigkeit und das psychosoziale Leistungsvermögen der Patienten beeinträchtigt. Diese Folgen sind bei Z-Substanzen aufgrund geringerer Halbwertszeiten weniger ausgeprägt (Riemann et al., 2017). Die Dosis-Wirk-Beziehung ist von der Rezeptorbesetzung abhängig und vermittelt somit auch Hinweise auf die zu erwartenden Nebenwirkungen. Die Bindung an Benzodiazepinrezeptoren führt neben dem sedierendem Effekt auch zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Schwindel, Vergesslichkeit oder Ataxie und ist mit einem Abhängigkeitsrisiko verbunden (Cheek et al., 2004).

Meta-Analysen zu BZ und BZRA befassten sich mit der Kurzzeitbehandlung (< 4 Wochen) von Schlafstörungen. Sie bestätigten den positiven Effekt von BZ und BZRA bei Insomnien, sodass es zu signifikanten positiven Veränderungen von subjektiven und polysomnographischen Schlafparametern geführt hat (Nowell et al., 1997; Holbrook et al., 2000; Dunder et al., 2004; Glass et al., 2005; Buscemi et al., 2007; Huedo-Medina et al., 2012; Winkler et al., 2014). Für die Langzeitbehandlung ist klinisch relevant, dass nach Absetzen von Hypnotika die Insomnie meist wieder zurückkehrt. Es existieren Studien, die sich der Langzeiteinnahme von mind. 12 Wochen von Hypnotika widmen. Langzeitstudien zeigen, dass die Wirksamkeit der Hypnotika gegenüber Placebo auch über längere Zeiträume hinweg erhalten bleibt, die Effekte jedoch mit der Zeit abnehmen und das Risiko der körperlichen Gewöhnung mit zunehmender Anwendungsdauer steigt. Diese Studien befassten sich allerdings mit Substanzen, die teilweise in Deutschland nicht zugelassen sind wie Zolpidem SR, Ramelteon und Suvorexant (Krystal et al., 2003; Perlis et al., 2004; Roth et al., 2005; Walsh et al., 2007; Mayer et al., 2009; Krystal et al., 2010; Roehrs et al., 2011; Randall et al., 2012; Uchimura et al., 2012; Michelson et al., 2014). Zum Einsatz der Hypnotika bei älteren Menschen sind Bewertungslisten vorhanden, die die zugelassenen Medikamente/Hypnotika aufgrund ihrer potenziell unerwünschten Wirkungen kritisch beurteilen (Holt et al., 2010; Pazan et al., 2016).

Sedierende Antidepressiva

Als Hypnotika werden auch sedierende Antidepressiva eingesetzt, insbesondere bei Patienten mit Depressionen mit komorbiden Schlafstörungen (Riemann et al., 2017; Schäfer 2018). Sie blockieren die H₁ Rezeptoren und erzielen somit eine hypnotische Wirkung (Riemann et al., 2017). Die benötigte Dosis ist meist niedriger als bei der Anwendung in der Depressionstherapie, kann aber trotzdem zu anticholinergen Nebenwirkungen und zu Blutbildveränderungen

führen (Berger 1999; Buscemi et al., 2007). Zu den gängigen sedierenden Antidepressiva, die auch in der Insomniebehandlung in Deutschland eingesetzt werden, gehören Doxepin, Agomelatin, Amitriptylin, Trazodon, Trimipramin und Mirtazapin. Ausschließlich Doxepin verfügt hierbei über eine offizielle Zulassung zum ausschließlichen Einsatz bei isolierten Schlafstörungen (in niedrigerer Dosierung). Voraussetzung für die anderen Substanzen und deren Einsatz zur Behandlung von Schlafstörungen ist die Depression als Komorbidität. In den anderen Fällen erfolgt der Einsatz als Off-Label Use (Abbildung 4). Zu beachten sind mögliche Nebenwirkungen. Trizyklische Antidepressiva führen zu anticholinergen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Schwindel, Verstopfung, Akkomodationsstörungen und Harnverhalt (Krystal et al., 2010).

Tab. 22 Antidepressiva, die auch zur Insomniebehandlung eingesetzt werden. (Mod. nach [125].)

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung (mg) ^a	HWZ in h	Anwendungsgebiete	Hinweise zur Verwendung
<i>Antidepressivum mit Zulassung für isolierte Schlafstörungen</i>				
Doxepin	3–100	8–24 (Metabolit 33–81)	Depressive Erkrankungen, Angstsyndrome, Leichte Entzugssyndrome bei Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit, Unruhe, Angst, Schlafstörungen und funktionelle Organbeschwerden	Einziges Antidepressivum mit Zulassung bei isolierter Schlafstörung in D
<i>Antidepressiva mit verbreiteter Anwendung bei Schlafstörungen</i>				
Agomelatin	25–50	1–2	Behandlung von Episoden einer depressiven Erkrankung	Melatonerge und somit möglicherweise rhythmisierende Wirkkomponente, bei insg. guter Verträglichkeit Vorgaben zu Leberfunktions-tests beachten
Amitriptylin	25–100	10–28	Depressive Erkrankungen; langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes	Substanzen sind hilfreich bei Schlafstörungen im Rahmen einer depressiven Episode, verbreitet in der off-label Anwendung bei isolierten Schlafstörungen
Trazodon	25–100	4,9–8,2	Depressive Erkrankungen	
Trimipramin	05–100	15–40	Depressive Erkrankungen mit den Leitsymptomen Schlafstörungen, Angst, innere Unruhe	
Mirtazapin	3,75–7,5	20–40	Depressive Erkrankungen	

^aDosierungen für die Indikation Insomnie

Abbildung 4 Tabelle 22 der Leitlinie nach Riemann (Riemann et al., 2017), welche eine Übersicht zu den Antidepressiva darstellt, die auch zur Insomniebehandlung eingesetzt werden.

Zur Wirksamkeit sedierender Antidepressiva existieren insgesamt nur wenige Studien. Zwei Metaanalysen zeigen, dass die Effekte von sedierenden Antidepressiva schwächer als die Effekte von BZ/ BZRA sind (Buscemi et al., 2007;Winkler et al., 2014;Riemann et al., 2017). Eine Metaanalyse beschreibt positive Effekte von Trazodon bei Schlafstörungen im Zusammenhang mit M. Alzheimer ((McCleery et al., 2014). In einer weiteren Metaanalyse waren für niedrig dosiertes Doxepin signifikante Effekte auf subjektive und polysomnographische Parameter in der Kurzzeittherapie nachweisbar (Yeung et al., 2015).

Antipsychotika

Zu den Antipsychotika, die in Deutschland gängig sind und zur Behandlung von Insomnien eingesetzt werden, gehören Melperon, Pipamperon, Quetiapin, Olanzapin, Prothipendyl, Chlorprothixen, und Levomepromazin. Melperon und Pipamperon sind für die Behandlung von Insomnien, insbesondere in der Geriatrie, zugelassen. Dies ist allerdings bisher nicht durch evidenzbasierte Studien belegt (Riemann et al., 2017). Quetiapin, Clozapin und Olanzapin werden insbesondere bei Schlafstörungen im Zusammenhang mit psychotischen Erkrankungen eingesetzt, wobei keine Empfehlung bei isolierter Schlafstörung besteht (Riemann et al., 2017). Atypische Neuroleptika wie Quetiapin bieten aktuell breitere Einsatzmöglichkeiten bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen (Schäfer 2018).

Tab. 23 Antipsychotika. (Mod. nach [125].)				
Wirkstoff	Empfohlene Dosis- rung (mg) ^a	HWZ in h	Anwendungsgebiete	Hinweise zur Ver- wendung
<i>Antipsychotika mit Zulassung für isolierte Schlafstörungen</i>				
Melperon	25–100	4–8	Zur Behandlung von Schlafstörungen, Verwirrheits- zuständen und zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen, insbesondere bei: – Patienten der Geriatrie und Psychiatrie – Psychosen, Oligophrenie, organisch bedingter Demenz, Psychoneurosen – Alkohol-Krankheit	Geeignet zur Sedierung/ Schlafunterstützung bei geriatrischen Patienten
Pipamperon	40–120	17–22	Schlafstörungen, insbesondere bei geriatrischen Patienten; psychomotorische Erregungszustände	
<i>Antipsychotika ohne Empfehlung für isolierte Schlafstörungen</i>				
Quetiapin	12,5–150	7–12	Schizophrenie; manische und depressive Episoden bei bipolarer Erkrankung, Phasenprophylaxe	Geeignet zur Sedierung/ Schlafunterstützung bei psychiatrischer Komorbidität, komplexes Nebenwirkungsprofil beachten
Olanzapin	5–10	32–52	Schizophrenie; akute Manie; Phasenprophylaxe	
Prothipendyl	40–120	2–3	Dämpfung psychomotorischer Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen	
Chlorprothixen	15–90	8–12	Zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen im Rahmen akuter psychoti- scher Syndrome; zur Behandlung von maniformen Syndromen	
Levomepromazin	15–30	15–30	Zur Dämpfung psychomotorischer Unruhe und Er- regungszustände im Rahmen psychotischer Störungen; bei akuten Erregungszuständen bei manischen Epi- soden; zur Kombinationstherapie bei der Behandlung von schweren und/oder chronischen Schmerzen	

^aDosierungen für die Indikation Insomnie

Abbildung 5 Tabelle 23 der Leitlinie nach Riemann (2017) mit einer Übersicht zu den bei Schlafstörungen eingesetzten An-
tipsychotika in Deutschland (Riemann et al., 2017)

Antihistaminika

Eine weitere Substanzgruppe, die auch als hypnotische Medikation eingesetzt wird, sind die Antihistaminika. Durch eine Blockade des Histamin-H1- Rezeptors mittels Antihistaminika kommt es zu einer Sedierung. Die verfügbaren Antihistaminika zur Behandlung von Insomnien sind teilweise frei verkäuflich (z. B. Diphenhydramin, Doxylamin) und teils verschreibungspflichtig (z. B. Hydroxyzin, Promethazin). Die Studienlage hierzu ist nicht ausreichend für eine evidenzbasierte Empfehlung (Riemann et al., 2017).

Tab. 24 Antihistaminika. (Aus [125].)				
Wirkstoff	Empfohlene Dosierung in mg	HWZ in h	Anwendungsgebiete	Hinweise zur Verwendung
Diphenhydramin	25–50	3–9	Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen	Frei verkäuflich
Doxylamin	25–50	3–6	Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen	Frei verkäuflich
Hydroxizin	37,5–75 mg	7–20	Angst- und Spannungszustände, Ein- und Durchschlafstörungen, Urtikaria	Verschreibungspflichtig. Potentes Antihistaminikum auch bei Pruritus
Promethazin	25–100	10–12	Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen; wenn therapeutische Alternativen nicht erfolgreich waren, bei Übelkeit/Erbrechen und Schlafstörungen bei Erwachsenen	Verschreibungspflichtig

Abbildung 6 Tabelle 24 aus der Leitlinie nach Riemann (2017) mit der Darstellung der Antihistaminika zur potenziellen Behandlung von Schlafstörungen (Riemann et al., 2017)

Phytotherapeutika

Auch pflanzliche Präparate (Phytotherapeutika) finden Anwendung bei Insomnien. Zu den wichtigsten Substanzen gehören Baldrianwurzel, Melissenblätter, Passionsblume und Hopfenzapfen (Riemann et al., 2017). Ein Review zu den üblichen Phytopharmaka bei psychiatrischen Erkrankungen u. a. Schlafstörungen war aufgrund der Evidenzlage für kein pflanzliches Präparat überzeugend. Baldrian-, Rosmarin- oder bei älteren Patienten Kamillenpräparate können in leichteren Fällen versucht werden (Anheyer et al., 2018).

Melatonin

Melatonin wird in Deutschland als Arzneimittel klassifiziert und ist als retardiertes Melatonin (Circadin®) für Patienten mit Insomnie ab einem Alter ≥ 55 Jahren für einen Behandlungszeitraum von drei Monaten zugelassen (Riemann et al., 2017).

Nachteile der pharmakologischen Behandlung:

Zu betonen ist, dass Medikamente, die üblicherweise zur Behandlung von Schlaflosigkeit/Insomnien eingesetzt werden, zu verschiedenen unerwünschten Nebenwirkungen führen können, wie z.B. Abhängigkeit, Toleranz, Rebound-Effekt, Muskelentspannung, Halluzinationen und Depression bei Anwendung über einen längeren Zeitraum (Ashton 1994; Chouinard 2004; Gulia and Kumar 2018). Eine systematische Übersicht legt nahe, dass die Einnahme von BDZ's bei älteren Patienten sehr weitverbreitet und deren Verschreibungen an älteren Patienten über das Maß hinausgeht, das nach den vorliegenden Erkenntnissen angemessen wäre. Der Konsum von BDZ bei älteren Menschen ist nach wie vor ein großes Problem und eine ständige Herausforderung. Sie sind mit zahlreichen unerwünschten Wirkungen verbunden, und sind nach Opioiden die Medikamentenklasse am häufigsten mit der Sterblichkeit bei Überdosierung in Verbindung gebracht wird (Bachhuber et al., 2016). Es besteht deshalb ein großes Interesse daran mögliche

Substanzen zu identifizieren, die insbesondere aufgrund ihres Sicherheitsprofils, für den langfristigen Einsatz von Schlafstörungen in Frage kommen.

1.2 Einsatz von Clomethiazol bei Schlafstörungen

Clomethiazol hat bisher als hypnotische Substanz zur Behandlung der Insomnie keinen Einzug in die leitliniengerechte Therapie gefunden. Aufgrund der nachfolgend beschriebenen pharmakologischen Eigenschaften wäre ein Einsatz, insbesondere bei älteren Patienten, jedoch durchaus denkbar. Bisher existieren hierzu jedoch nur vereinzelte Untersuchungen, die in dieser Metaanalyse systematisch verglichen werden sollen. Clomethiazol wird derzeit bereits erfolgreich bei anderen Krankheitsbildern eingesetzt (Siehe Punkt 1.2.9).

1.2.1 Historische Entwicklung von Clomethiazol mit Fokus auf die hypnotische Wirkung

Clomethiazol ist in Deutschland seit den sechziger Jahren ein zugelassenes Medikament. Clomethiazol wurde frühzeitig auf seine hypnotische Wirkung hin untersucht (Gastager et al., 1964; Glatt and Frisch 1969). Hervorzuheben ist, dass diese Substanz im Vergleich zu Barbituraten eine deutlich geringere Toxizität aufweist (Gastager et al., 1964). Der Einsatz von Clomethiazol in der Psychiatrie/Geriatrie ist bei Schlafstörungen aufgrund der kurzen Halbwertszeit (HWZ = 4h) und somit der im Vergleich zu anderen Hypnotika geringeren Hang-over-Effekte und geringere Toxizität sehr beliebt (Gertz and Kanowski 1989).

Clomethiazol (Distraneurin®) ist ein Arzneimittel, das aus dem Thiazolanteil von Vitamin B₁ entwickelt wurde. Chronat, Lechat und Chareton untersuchten im Jahr 1953 pharmakologisch den Schocktod nach einer intravenösen Injektion von Vitamin B₁. Es kam zu einer zentralen Atemlähmung mit Krämpfen, was zum Herztod führte. Sie stellten nach einer Trennung der beiden chemischen Komponenten des Vitamins fest, dass der Pyrimidinanteil zum Schock führte, während der Thiazolanteil eine krampflösende Wirkung zeigte. Verantwortlich für die therapeutische Anwendung des Thiazolanteiles ist das Äthan-Disulfonat des 4-Methyl-β-5-Chlor-äthyl-Thiazols (Abbildung 7). Dieses wurde zunächst SCTZ, später Hemineurin (heute: Distraneurin®) genannt (Gastager et al., 1964). Dieser pharmakologischen Untersuchung zufolge konnte man folgende Eigenschaften erkennen: Clomethiazol verfügt über eine starke antikonvulsive bei Krämpfen, eine hypnotische Wirkung (ohne analgetische Effekte, dass die Reaktion auf Schmerzreize während der Schlafphase aufrechterhalten bleibt) mit raschem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer und über einen antipyretischen Effekt gegenüber zentral

hyperthermisch wirkenden Substanzen. Weiterhin kam es beim Menschen zu keiner Depression des Atemzentrums. Im Gegenteil konnten periphere Reize zufolge des fehlenden analgetischen Effektes die Atemfrequenz stimulierend beeinflussen. Bei intravenöser Infusion kam es beim kardiovaskulären System zu einer leichten Frequenzerhöhung und zu einer leichten Verringerung des systolischen Blutdruckes um 10 bis 20 mm (Gastager et al., 1964). Diese Eigenschaften führten Laborit im Jahr 1957 dazu, Clomethiazol zur Anästhesie als Kurznarkotikum insbesondere bei geriatrischen Patienten einzusetzen. Zunächst wurde Clomethiazol von Coirault und Kollegen in die Psychiatrie eingeführt und zwar vorwiegend zur Behandlung von Delirium tremens, status epilepticus und als Hypnotikum bei akuten Psychosen (Gastager et al., 1964). Erstmals wurde das Medikament in den sechziger Jahren zur Behandlung des Alkoholdelirs zugelassen. Im Verlauf entwickelten sich weitere Indikationsgebiete, wie die Behandlung von akuten Psychosen und Unruhezuständen bei chronischen Epileptikern, sowie beim organischen Psychosyndrom, die Behandlung des Delirium tremens, die Behandlung des chronischen Alkoholismus und bei Schlafstörungen. Diese Wirksamkeit von Clomethiazol wurde anhand eines Erfahrungsbericht erprobt. Gastager et al. fanden anhand einer Untersuchung an 261 allgemeinpsychiatrischen Patienten mit verschiedenen Diagnosen, dass im Vergleich zur guten genannten Wirksamkeit der verschiedenen Indikationsgebiete die Nebenwirkungen gering waren. Es kam nur in einzelnen Fällen zum Abbruch der Therapie. Bei Alkohol- und Drogenabhängigen wurde Clomethiazol nach Abklingen der Abstinenzsymptome abgesetzt, wobei keine Fälle von Clomethiazol-Abhängigkeit festgestellt wurden (Gastager et al., 1964).

In weiteren wissenschaftlichen bzw. klinischen Untersuchungen zeigte Clomethiazol Erfolge bei der Behandlung von Verwirrtheitszuständen (Bergener and Neller 1966; Haar 1977; Magnus 1978), bei der Behandlung von Alkoholentzugssymptomen (Salum 1966; Madden et al., 1969; Sattes 1979; Glatt 1980), im Status epilepticus (Harvey et al., 1975), bei der Behandlung von präeklampsischer Toxämie (Johnson 1976; Hutton et al., 1992) und bei der Delirbehandlung (Bergener 1966). Mehrere Studien konnten zeigen, dass man mit Hilfe von Clomethiazol Erfolge bezüglich der Verwirrtheit, sozialen Einordnung und Kontaktfähigkeit erreichen konnte. (Haar 1977; Magnus 1978; Braunwarth 1990).

Die Bereitschaft der Ärzte, Clomethiazol auch außerhalb der oben genannten Indikationen ohne engmaschige Kontrolle zu verschreiben, führte nicht selten zum Missbrauch dieser Substanz und somit sowohl zur psychischen, als auch physischen Abhängigkeit (Braunwarth 1990).

Demzufolge wird der Einsatz von Clomethiazol aufgrund seines Abhängigkeitspotentials kontrovers diskutiert. Das Medikament wird heute weder in der deutschen Leitlinie noch in den europäischen Leitlinien für Schlafstörungen/Schlaflosigkeit erwähnt.

1.2.2 Pharmakologische Eigenschaften

Wie schon erwähnt, Clomethiazol ist ein aus dem Vitamin B1 (bestehend aus einem Pyrimidanteil und ein Thiazolanteil) gewonnenes Präparat. Es ist ein synthetisches Thiazol-Derivat, das durch den Ersatz einer OH-Gruppe durch Chlorid (5-(2-Chloroethyl)-4-methylthiazol) entsteht.

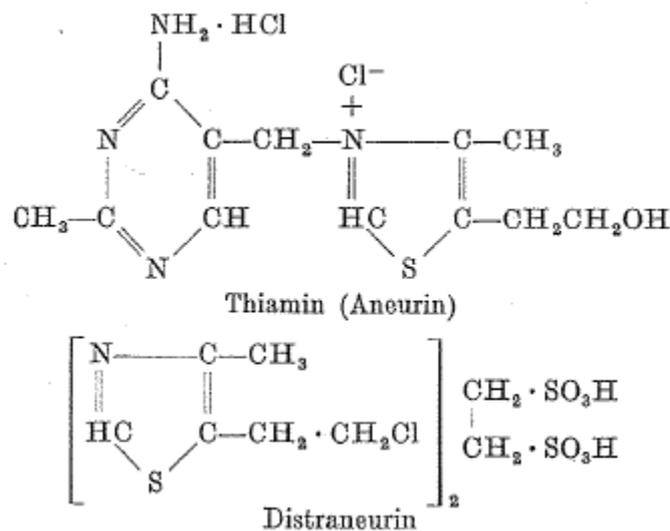


Abbildung 7: Clomethiazol: Handelsname: Distraneurin; (Gastager et al., 1964)

Es handelt sich um eine sehr gut lipidlösliche Verbindung (Jostell et al., 1986). Clomethiazol kann die Plazentaschranke zum Baby durchqueren (Duffus et al., 1968; Tunstall et al., 1979). Es wurde sowohl im mütterlichen Blut, als auch in der Muttermilch nachgewiesen (Tunstall et al., 1979).

1.2.3 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Clomethiazol wird oral appliziert und enteral gut resorbiert. Es unterliegt einem starken First-Pass-Metabolismus, wodurch ein großer Teil des Clomethiazols bei der ersten Leberpassage

chemisch verändert wird (Moore et al., 1975; Moore et al., 1975; Nation et al., 1977; Jostell et al., 1978; Witts et al., 1983).

Die Bioverfügbarkeit von Clomethiazol liegt bei 5-60% nach der Einnahme von zwei Kapseln. Diese kann deutlich höher liegen, wenn die Dosierung erhöht wird oder wenn die Leberfunktion eingeschränkt ist. Die Halbwertszeit (HWZ) liegt bei 2,3–5 h. Bei Leberfunktionsstörungen liegt diese bei 9 h. Eine rasche und fast vollständige Metabolisierung erfolgt fast ausschließlich in der Leber durch mikrosomale Oxygenasen über das Cytochrom-P-450- System (CYP2A6, CYP2B6, CYP3A4/5). Es entstehen drei Metaboliten. CYP2A6 ist beteiligt an der Bildung von NLA-715, dem Hauptmetaboliten von Clomethiazol durch die Hydroxylation der Seitenketten alpha-Kohlenstoff- von Clomethiazol. NLA-715 wird weiter durch CYP3A4 metabolisiert und ist möglicherweise zur sedierenden Wirkung verantwortlich (Centerholt et al., 2003).

Des Weiteren ist Clomethiazol eine plazentagängige Substanz, die aufgrund ihrer hohen Lipophilie die Blut-Hirn-Schranke gut penetriert (Duffus et al., 1968). Clomethiazol wurde auch in der Muttermilch nachgewiesen (Jostell et al., 1978; Tunstall et al., 1979). Sie unterliegt einer renalen Elimination (Moore et al., 1975; Hippus 2013).

1.2.4 Wirkmechanismus von Clomethiazol

Es werden zwei Wege zum Wirkmechanismus vermutet. Clomethiazol kann vermutlich durch die Beeinflussung der Transmission durch γ -Aminobuttersäure (GABA) wirken. Genauer könnte Clomethiazol über den GABA_A-Rezeptor wirken, welcher als der wichtigste hemmende Transmitterstoff im zentralen Nervensystem gilt. Clomethiazol wirkt sedierend, hypnotisch und antikonvulsiv/krampflösend durch Verstärkung/Potenzierung der Wirkung der GABA (inhibitorische Neurotransmitter), insbesondere am GABA_A-abhängigen Chlorid-Ionen-Kanal (Centerholt et al., 2003). Clomethiazol, wie auch viele andere Substanzen (z.B. Benzodiazepine, Barbiturate), wirken über diesen Rezeptor und erhöhen die hemmende Wirkung von GABA (Braunwarth 1990; Wahlgren et al., 2000). Laut Braunwarth wird ein weiterer Wirkungsmechanismus vermutet und zwar ein sekundär anti-dopaminerges Effekt (Braunwarth 1990).

Eine vermehrte Freisetzung des Dopamins entsteht durch z. B. Morphin, Nikotin, Amphetamin und Alkohol. Dass Clomethiazol eine anti-dopaminerge Wirkung erzeugt, wurde in Zusammenhang mit Metamphetamineinnahme beobachtet. Er führt zu einer starken Verringerung der Dopaminfreisetzung, wenn er vor der Einnahme des Amphetamins gegeben wird (Baldwin et

al., 1993). Dieser anti-dopaminerge Effekt des Clomethiazol könnte für auch für die antiemetische Wirkung verantwortlich sein. Der genaue Wirkmechanismus ist bis heute unklar. Eine weitere Studie befasste sich mit der Wirkung auf molekularer Ebene und konnte nur beweisen, dass die Wirkung nicht über Calcium-, Natrium- oder ATP-sensitive Kalium-Kanäle erfolgt (Green et al., 1998).

1.2.5 Dosierung

Die Dosierung variiert je nach Einsatzgebiet/Indikation und je nach Schweregrad der Erkrankung. Heute stehen zwei Applikationsformen, Kapseln und Mixtur, zur Verfügung, wobei Kapseln die Clomethiazolbase (192 mg) und 6 ml Mixtur das Ethandisulfonatsalz (189 mg) enthalten (Braunwarth 1990). Eine parenterale Applikation ist nicht mehr therapeutisch äquivalent und steht nicht mehr zur Verfügung.

Vorsicht ist bei Leberinsuffizienz geboten und eine geringere Dosierung ist wegen längerer HWZ der Medikation vorgesehen (Moore et al., 1975; Jostell et al., 1978; Pentikainen et al., 1980; Hippus 2013). Bei älteren Probanden kommt es zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von Clomethiazol aufgrund des Alters. Die mittlere Halbwertszeit liegt bei ca. 8,5 Stunden bei älteren gesunden Probanden mit einem Durchschnittsalter von 75 Jahren bei intravenöser Verabreichung (Nation et al., 1976). Die Verlängerung der Halbwertszeit ist vermutlich auf eine verringerte Eliminationsrate zurückzuführen, da die Plasmaclearance mit dem Alter abnimmt (Nation et al., 1976).

Beschränkt auf die Anwendung bei Schlafstörungen in höherem Lebensalter ist die Verabreichung von 2 Kapseln vor dem Schlafengehen empfohlen. Bei Bedarf können nach 30-60 Minuten 2 weitere Kapseln verabreicht werden (Harenko 1974; Pathy 1974; Magnus 1978; Magnus 1978; Middleton 1978; Ather et al., 1986; Bayer et al., 1986; Pathy et al., 1986; Overstall and Oldman 1987; Braunwarth 1990).

1.2.6 Nebenwirkungen, Abhängigkeit und Absetzeffekte

Häufige Nebenwirkungen einer oralen Therapie mit Clomethiazol sind erhöhte Speichel- und Bronchialsekretion, welche bei Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion zu einer ernsthaften Atemdepression führen kann, Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Missempfindungen wie Taubheit oder Kribbelgefühl, Juckreiz, Hautausschläge, Bindehautent-

zündung, Übelkeit/Erbrechen und Müdigkeit. Gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Störungen, Brennen in Hals und Nase, Schnupfengefühl und Hustenreiz, die nach einigen Tagen an Intensität abnehmen oder ganz abklingen (eher bei jüngeren Altersgruppen, (Haslam 1976;Castleden et al., 1979). Sehr selten treten ernste Atmungs- und Kreislaufdepression auf. Eine Überdosis an Clomethiazol geht mit einer Atemdepression einher (Illingworth et al., 1979). Clomethiazol scheint bei Personen mit normaler Atemfunktion sicher zu sein. Er Kann aber noch nicht für Menschen mit hypoxischer chronischer obstruktiven Lungenerkrankung, deren Schlaflosigkeit oft sekundär zu ihrer Grunderkrankung ist (Calverley et al., 1982) und deren nächtliche Hypoxie durch die Verabreichung von Sedativa verschlimmert werden könnte, wie dies bei allen gängigen Hypnotika, insbesondere den Benzodiazepinen empfohlen werden (Calverley et al., 1984).

Hervorzuheben sind Nebenwirkungen wie Bewusstseinstäubung bis zum Koma, zentrale Atemdepression bis zum Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und hypotone Blutdruckreaktionen (Hippius 2013). Im Jahr 1984 wurden 38 Todesfälle aus der Literatur berichtet, bei denen die Clomethiazol- Überdosierung die Hauptursache war. Davon wurden 18 Fälle in den Jahren 1978-1983 untersucht, bei denen eine Clomethiazol-Überdosierung gemeinsam mit anderen Substanzen zum Tode geführt hatte. Bei einer Clomethiazol-Vergiftung kommt es ähnlich wie bei einer schweren Barbituratvergiftung zu Koma, Atemdepression, Hypotension, Hypothermie und vermehrtem Speichelfluss (Klug and Schneider 1984).

Laut Benkert & Hippius ist bereits nach relativ kurzfristiger Verordnung von Clomethiazol eine Abhängigkeitsentwicklung möglich. Daher ist Clomethiazol maximal 14 Tage und nicht ambulant zu verordnen, sondern nur unter stationären Bedingungen (Hippius 2013). Laut Zgaga et al. wurde bei geriatrischen Patienten allerdings keine Toleranz und "drug dependence" bzw. Suchtgefahr während der Behandlung mit Clomethiazol beobachtet (Zgaga 1971;Bayer et al., 1986;Dehlin 1986). Eine Clomethiazol-Abhängigkeit tritt meistens sekundär bei vorhandener Alkoholabhängigkeit auf. Gregg und Akhter fanden allerdings auch Abhängige, bei denen die Abhängigkeit nicht sekundär bei Alkoholismus auftritt (Gregg and Akhter 1979). Die Behandlung mit Clomethiazol erfolgt deshalb unter kontrollierten stationären Bedingungen. Dies gilt für die Behandlung von Prädelir, Delirium tremens und akuter Entzugssymptomatik sowie für die Behandlung von Verwirrtheits-, Erregungs- und Unruhezuständen bei Patienten mit hirnorganischem Psychosyndrom im höheren Alter (Braunwarth 1990;Hippius 2013)(AstraZeneca Fachinformation).

Die derzeitigen Empfehlungen belaufen sich aufgrund des gegebenen Abhängigkeitspotentials auf eine maximale Behandlungsdauer von 14 Tagen oder länger nur bei fortdauerndem Delirzustand und unter Abwägung des therapeutischen Nutzens gegen das Risiko einer Clomethiazolabhängigkeit erfolgen (Braunwarth 1990;Hippius 2013)(AstraZeneca Fachinformation). Andere Daten deuten jedoch darauf hin, dass diese Substanz im Vergleich zu den gängigen Alternativen zur Behandlung der Insomnie, insbesondere hinsichtlich des Abhängigkeitspotentials eine mögliche Alternative darstellen könnte. Hierzu fehlen jedoch aktuell Metaanalysen und weitere klinische Studien.

1.2.7 Kontraindikationen

Wie schon im Abschnitt 1.2.6 erwähnt, hat Clomethiazol atemdepressive Eigenschaften. Aufgrund dessen sollte es bei respiratorischer Insuffizienz bzw. obstruktiven Lungenerkrankungen (wie z.B. Schlafapnoesyndrom) nicht angewandt werden. Bei eingeschränkter Lungenfunktion wie z.B. Asthma Bronchiale sollte dieses mit Vorsicht eingesetzt werden. Clomethiazol ist aufgrund der potenziellen Abhängigkeitsgefahr bei akuten Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakaintoxikation absolut kontraindiziert, wobei hier die Behandlung des Delirium tremens und des Prädelirs eine Ausnahme bilden.

Laut der Produktinformation sollten die hier folgend zitierten Vorsichtsmaßnahmen bei besonderen klinischen Umständen getroffen werden: „Clomethiazol kann das ZNS dämpfende Arzneimittel, einschließlich Alkohol und Benzodiazepinen verstärken bzw. von diesen verstärkt werden. In Verbindung mit Clomethiazol ist ein kardiorespiratorischer Kollaps mit tödlichem Ausgang bei gleichzeitiger Verabreichung mit anderen das ZNS dämpfenden Arzneimitteln beschrieben worden. Wenn Clomethiazol in enger Verbindung mit solchen Arzneimitteln verwendet wird, sollte die Dosis entsprechend reduziert werden. Sauerstoffmangel als Folge respiratorischer oder kardialer Insuffizienz kann sich als akuter Verwirrheitszustand zeigen. Bei solchen Patienten sind das Erkennen und die gezielte Behandlung der Ursache entscheidend und andere Sedativa/Hypnotika sollten vermieden werden. Bei Alkoholikern ist die Möglichkeit einer sekundären Abhängigkeitsentwicklung – wie bei anderen Sedativa, Hypnotika und Tranquilizern – nicht auszuschließen, deshalb sollten Prädelirien und voll ausgebildete Delirien stationär behandelt werden. Clomethiazol sollte nur mit Vorsicht verschrieben werden bei Patienten, die bekanntermaßen suchtfährdet sind oder aus deren Anamnese hervorgeht, dass sie die Dosierung eigenmächtig erhöhen können, da Clomethiazol ein gewisses Risikopotenzial für das Entstehen physischer oder psychischer Abhängigkeit besitzt. Nach längerer Anwendung in hoher

Dosierung ist über physische Abhängigkeiten berichtet worden, die mit Entzugssyndromen, wie Krämpfen, Zittern, und organischen Psychosen einhergingen. Diese Berichte standen zumeist im Zusammenhang mit einer unkritischen Verschreibungspraxis bei ambulant behandelten Alkoholikern. Bei Patienten, die weiterhin trinken bzw. den Alkoholmissbrauch fortsetzen, sollte Clomethiazol nicht verschrieben werden. Alkohol kombiniert mit Clomethiazol kann, insbesondere bei Patienten mit Zirrhose, sogar bei kurzzeitiger Anwendung zu einer Atemdepression mit Todesfolge führen“ (Produkt-Fachinformation, AstraZeneca).

Es besteht eine relative Kontraindikation mit äußerster Vorsicht und geringerer Dosierung bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion (Hippius 2013). Die Fachinformation beschreibt dies wie folgt: „Bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sowie bei Patienten mit Umleitung der Pfortader (z. B. portokavaler Shunt) muss Clomethiazol mit großer Vorsicht verwendet werden. Mittelstarke alkoholbedingte Lebererkrankungen schließen die Behandlung mit Clomethiazol nicht aus. Jedoch müssen die damit verbundene erhöhte Verfügbarkeit der oralen Dosen und die verzögerte Elimination des Arzneimittels berücksichtigt werden. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Leberstörung und eingeschränkter Leberfunktion, insbesondere da eine Sedierung das Eintreten eines Leberkomas verschleiern kann. Es liegen Berichte über Leberfunktionsstörungen vor, einschließlich erhöhter Transaminasewerte, und in seltenen Fällen Ikterus und cholestatische Hepatitis. Bei Patienten mit chronischen Nierenleiden ist Vorsicht geboten“ (Produkt-Fachinformation, AstraZeneca).

Clomethiazol darf nur mit strenger Indikationsstellung in der Schwangerschaft und Stillzeit (während der Therapie mit Clomethiazol ist das Abstillen indiziert) aufgrund der Plazentagängigkeit und der Nachweisbarkeit in der Muttermilch verabreicht werden (Duffus et al., 1968; Tunstall et al., 1979).

Des Weiteren nimmt die Fachinformation auch zur Behandlung von älteren Patienten Stellung: „Bei der Behandlung von älteren Patienten ist Vorsicht geboten, weil bei ihnen die Bioverfügbarkeit erhöht und die Elimination von Clomethiazol verzögert sein kann. Im geriatrischen Indikationsbereich setzt die Behandlung mit Clomethiazol regelmäßige ärztliche Kontrolle voraus. Ein stark sedierter Patient sollte sorgfältig überwacht werden. Da das Risiko erhöhter Sekretion im Nasen- und Rachenraum sowie in den Bronchien besteht, sollte es vermieden werden, den Patienten im Liegen zu pflegen“ (Produkt-Fachinformation, AstraZeneca).

1.2.8 Interaktionen

Die Kombination mit anderen psychotrop wirkenden Substanzen, besonders Alkohol, Anxiolytika und Hypnotika kann lebensbedrohliche Folgen haben und zu einer schwer abschätzbaren

massiven Wirkungsverstärkung führen. Bereits in den achtziger Jahren kam es durch die erfolgreichen Wirkungen bei Delirium tremens zum Vorschein/Missverständnis, dass man Clomethiazol nach Alkohol konsumieren sollte, um dessen Wirkung zu vermindern, obwohl das Gegenteil der Fall ist. Dies führte zu schweren Zwischenfällen vor allem im Straßenverkehr (Klug and Schneider 1984;Hippius 2013). Weiterhin kann die Kombination mit Propranolol zu einer ausgeprägten Bradykardie führen. In der Literatur wird von der Wechselwirkung mit Cimetidin berichtet. Dies führt aufgrund der Wirkungsverstärkung und -verlängerung ,durch Hemmung von Cytochrom P450-abhängigen Stoffwechselprozess in der Leber und damit des Abbaus von Clomethiazol, zu einer verlangsamten Elimination von Clomethiazol und damit zum Anstieg des Wirkspiegels (Shaw et al., 1981). Im Gegensatz verstärkt die Kombination mit Carbamazepin die Clomethiazol-Ausscheidung um 30% durch die Induktion von CYP3A4. In diesem Fall sind evtl. höhere Dosen erforderlich (Hippius 2013).

1.2.9 Medizinische Zulassungen und Anwendungsgebiete

In Deutschland wird Clomethiazol zur Behandlung des Prädelir, Delirium tremens und der akuten Entzugssymptomatik unter kontrollierten stationären Bedingungen angewendet und ist hierfür offiziell zugelassen. Weiterhin ist Clomethiazol zur Behandlung von Verwirrtheits-, Erregungs-, sowie Unruhezuständen bei Patienten mit hirnorganischem Psychosyndrom im höheren Alter unter kontrollierten stationären Bedingungen zugelassen (Hippius 2013).

Zudem wird es aufgrund seiner antikonvulsiven Fähigkeiten auch zur Behandlung des Status epilepticus eingesetzt, wenn BZD, Hydantoine, Valproat und Barbiturate keine Wirkung zeigen. Zu diesem Indikationsgebiet verfügt Clomethiazol nicht über eine offizielle Zulassung (Hippius 2013).

Nach Benkert und Hippus (2013) wird Clomethiazol heute als „Andere Substanzen, die bei Schlafstörungen angewandt oder diskutiert werden“ aufgeführt. Es wird heute als Ultima ratio „off label“ Medikation bei nicht behandelbaren Schlafstörungen, vor allem bei älteren Patienten eingesetzt. Als intravenöse Applikationsform wird das Hypnotikum heutzutage aufgrund seines Abhängigkeitsrisikos und der Entwicklung einer möglichen Atemdepression und Hypersekretion nicht empfohlen. Allerdings könnte die orale Therapie einen Nutzen bezüglich des eher weniger ausgeprägten Abhängigkeitspotenzials, im Vergleich zu den bisher eingesetzten Substanzen bringen. Dies ist derzeit allerdings nicht ausreichend durch Primärstudien und entsprechende Metaanalysen belegt und somit Gegenstand dieser Forschungsarbeit.

Anhand dieser Meta-Analyse werden Studien aufgrund des oben genannten pharmakologischen Profils und dessen Nutzen bei älteren Patienten untersucht, die sich speziell mit der Anwendung von Clomethiazol als Hypnotikum bei älteren Patienten mit Schlafstörungen befassen. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Wirksamkeit, sowie dem Nebenwirkungsspektrum (v.a. Hangover) von Clomethiazol als Hypnotikum.

2 FRAGESTELLUNGEN

Anhand dieser Meta-Analyse werden Studien aufgrund des oben genannten pharmakologischen Profils und dessen Nutzen bei älteren Patienten untersucht, die sich speziell mit der Anwendung von Clomethiazol als Hypnotikum bei älteren Patienten mit Schlafstörungen befassen. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Wirksamkeit sowie dem Nebenwirkungsspektrum (v.a. Hangover) und der Verträglichkeit von Clomethiazol als orales Hypnotikum bei älteren Patienten.

Die folgenden Fragestellungen sollen mithilfe eines systematischen Reviews mit Metaanalyse aus der existierenden Literatur beantwortet werden:

- Wirkt sich Clomethiazol positiv auf die Schlafdauer, die Schlafqualität und die Zeit bis zum Einsetzen des Schlafes bei älteren Patienten mit Schlafstörungen aus?
- Kann eine mögliche Aussage zum Sicherheitsprofil von Clomethiazol und dessen Einsatz als Hypnotikum bei älteren Patienten mit Schlafstörungen aus den vorliegenden Studien gezogen werden?

3 MATERIAL UND METHODEN

Bei dieser Arbeit handelt es sich um ein systematisches Review mit einer Metaanalyse (registriert bei PROSPERO ID: CRD42022298978) mit Fokus auf den Einsatz von Clomethiazol bei Schlafstörungen von Patienten, die älter als 60 Jahre alt waren. Die Arbeit wurde gemäß den Empfehlungen der Cochrane Collaboration (Higgins 2008) und den PRISMA-Richtlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Moher et al., 2010) geplant, durchgeführt und berichtet.

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

3.1.1 Art der Studien

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), randomisierte Cross-over-Studien und Parallelstudien in diese Arbeit eingeschlossen. Alle Studien aus allen Ländern, die in einer beliebigen Sprache veröffentlicht wurden, kamen prinzipiell in Frage. Die Qualität der Studie oder das Risiko der Verzerrung in der jeweiligen Studie waren kein Kriterium für den Einschluss in die Metaanalyse. Es wurden alle Studien ab dem Jahr 1950 eingeschlossen.

3.1.2 Patientenkollektiv

In dieser Metaanalyse wurden ausschließlich Studien berücksichtigt, die ältere Patienten (> 60 Jahre) mit Schlaflosigkeit untersuchten.

3.1.3 Art der Interventionen

In Frage kamen Studien, in denen die Behandlung mit Clomethiazol mit einem Placebo oder einer anderen medikamentösen Behandlung der Schlaflosigkeit (Dichlorphenazon, Temazepam, Trizolam, Lormetazepam, Nitrazepam und Thioridazin) verglichen wurde. Für unterschiedliche Vergleichsgruppen wurden separate Analysen durchgeführt. Studien über den Einsatz von Clomethiazol zur Behandlung von Schlafstörungen bei älteren Patienten wurden unabhängig von der Dosis oder der Dauer der Behandlung eingeschlossen.

3.1.4 Art der Zielparameter

Um in diese Analyse eingeschlossen zu werden, mussten die RCTs mindestens einen Schlaf-assoziierten Zielparameter bei älteren Menschen bewerten:

1. Die „Schlafqualität“, gemessen anhand von Selbstbewertungsskalen oder/und von Ärzten bewerteten Skalen.
2. Die Schlafdauer, gemessen anhand von Selbsteinschätzungsskalen oder/und von Ärzten bewerteten Skalen.
3. Die Zeit bis zum Einschlafen, gemessen anhand von Selbsteinschätzungsskalen oder/und von Ärzten bewerteten Skalen.
4. Die Sicherheit und Akzeptanz der Intervention, gemessen an der Anzahl der Teilnehmer mit unerwünschten Ereignissen, der Anzahl der Patienten mit verlängerten Medikamentenwirkungen ("hang-over") und der Anzahl der Studienabbrecher.

3.2 Suchstrategie

Die folgenden elektronischen Datenbanken wurden von Beginn an bis zum 11.12.2021 systematisch durchsucht: PubMed, Scopus (Sucheinschränkungen [Medizin, Pharmakologie, Biochemie, Psychologie, Artikel, Review, Journal, Kurzbefragung, nicht Index (medline), title abs]), die Cochrane Library (Sucheinschränkungen: Cochrane review, Trials, Spec. collections, all text), PsycINFO, Ovid (Suchgrenzen Ovid MED-LINE [Books@Ovid, CAB Abstracts, Ovid Healthstar, Ovid MEDLINE(R) and In-Process & Other Non-Indexed Citations, Journals@Ovid, Your Journals@Ovid, PsycINFO, PSYINDEXplus]), ZB MED (LIVIVO, Suchgrenzen: No Medline, Medicine Health, article) und PMC.

3.2.1 Suchkriterien

Die Suchkriterien entsprachen den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien für die Metaanalyse.

3.2.2 Suchbegriffe und methodisches Vorgehen

Die Literaturrecherche wurde auf der Grundlage der Suchbegriffe für "Chlormethiazole" durchgeführt. Um möglichst umfassende Ergebnisse zu erhalten, wurde der Suchbegriff Chlormethiazole (englischer Begriff) zunächst nach seinen Schreibvarianten durchsucht. Die Suche wurde

auf die Varianten Clomethiazole, Clomethiazol und die Handelsnamen Distraneurin (Handelsname) und Heminevrin (Handelsname) beschränkt.

Alle Datenbanken wurden auf die gleiche Weise durchsucht, mit freien Kombinationen von "Chlormethiazole" mit Begriffen wie Schlaflosigkeit, Psychiatrie, ältere Patienten, Sedativa und Hypnotika, um alle in Frage kommenden Studien zu finden.

Daraufhin wurde der folgende Suchbegriff erstellt, um die Pubmed-Datenbank zu durchsuchen: ("Sleep Initiation and Maintenance Disorders"[Mesh] OR "Geriatrics"[Mesh] OR Geriatrics [Titel/Abstracts] AND ("Chlormethiazole"[Mesh] OR Chlormethiazole [Titel/Abstract])

Die in der Datenbank ermittelten Zusammenfassungen (Abstrakte) wurden bereits auf Ein- und Ausschlusskriterien vorselektiert und die in Frage kommenden Artikel wurden vollständig gelesen, um festzustellen, ob sie die Einschlusskriterien endgültig erfüllen.

3.2.3 Datenextraktion

Es wurden Daten zu Teilnehmern (z. B. Alter, Geschlecht), Methoden (z. B. Randomisierung, Verteilung), Interventionen (z. B. Medikation und Dauer), Kontrollinterventionen (z. B. Kontrollmedikation, Placebo, Dauer), Outcomes (z. B. Ergebnismessungen, Bewertungszeitpunkte) und Ergebnissen aus den eingeschlossenen Studien extrahiert.

3.2.4 Bewertung von Risk of Bias zwischen den Studien/Publicationsbias

Wenn mindestens 10 Studien in eine Meta-Analyse eingeschlossen wurden, war ursprünglich geplant, das Risiko eines Publikationsbias anhand von Trichterdiagrammen zu bewerten, die mit der Software Cochrane Review Manager 5 (Higgins 2008) erstellt wurden. Da weniger als 10 Studien in jede Analyse eingeschlossen wurden, war dies nicht möglich.

3.2.5 Bewertung von Risk of Bias in den einzelnen Studien

Das Verzerrungsrisiko wurde mit dem Cochrane Risk of Bias Tool (Higgins 2008) bewertet, dass das Verzerrungsrisiko in den Bereichen adäquate Randomisierung und verdeckte Zuordnung (Selektionsbias), Verblindung der Teilnehmer und des Personals (Durchführungsverzerrung/Perfomanzbias), Verblindung der Ergebnisbewertung (Detektionsbias), unvollständige Ergebnisdaten (Abbruchverzerrung/Verschleißbias), selektive Ergebnisdaten (Berichtbias) und

andere Verzerrungen (sonstiger Bias) bewertet. Für jedes Kriterium wurde das Verzerrungsrisiko als geringes, unklares oder hohes Verzerrungsrisiko bewertet. Das Verzerrungspotenzial gilt als "gering", wenn alle Anforderungen angemessen erfüllt waren, als "hoch", wenn die Anforderungen nicht angemessen erfüllt waren, oder als "unklar", wenn nicht genügend Daten für ein Urteil zur Verfügung standen.

3.3 Datenanalyse

Es wurden die Wirkungen von Clomethiazol bei älteren Menschen mit Schlaflosigkeit im Vergleich zu verschiedenen Kontrollsubstanzen und Placebo durch Auswertung aller verfügbaren Studien untersucht.

3.3.1 Bewertung der Gesamteffektgröße

Meta-Analysen wurden mit der Software Review Manager 5 (Version 5.3, The Nordic Cochrane Centre, Kopenhagen, Dänemark) anhand eines Modells mit zufälligen Effekten unter Verwendung der generischen inversen Varianzmethode durchgeführt, wenn mindestens zwei Studien zur Bewertung dieses spezifischen Ergebnisses verfügbar waren.

Für kontinuierliche Ergebnisse wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD⁴) mit 95 %-Konfidenzintervallen (CI) als Mittelwertdifferenz zwischen den Gruppen geteilt durch die gepoolte Standardabweichung berechnet (Higgins 2008). Wenn keine Standardabweichungen verfügbar waren, wurden sie aus Standardfehlern, Konfidenzintervallen oder t-Werten berechnet, oder es wurde versucht, die fehlenden Daten per E-Mail von den Studienautoren zu erhalten. Eine negative SMD wurde als Hinweis auf vorteilhafte Effekte von Clomethiazol im Vergleich zur Kontrollintervention für alle Endpunkte definiert (z. B. verringerte Schlaflosigkeit). Zur Bewertung der Größe des Gesamteffekts wurden Cohen-Kategorien verwendet, wobei eine SMD von 0,2 bis 0,5 als klein, eine SMD von 0,5 bis 0,8 als mittelgroß und eine SMD > 0,8 als große Effektgröße eingestuft wurde (Cohen 1988).

Für dichotome Ergebnisse wurden Odds Ratios (OR) mit 95 % CI berechnet, indem die Wahrscheinlichkeit eines unerwünschten Ereignisses in der Interventionsgruppe (d. h. die Anzahl der Teilnehmer mit der jeweiligen Art von unerwünschtem Ereignis geteilt durch die Anzahl der Teilnehmer ohne die jeweilige Art von unerwünschtem Ereignis) durch die Wahrscheinlichkeit

⁴ SMD (standardized mean difference): Die Standardisierte Mittelwertdifferenz; ein Effektmaß bei verschiedenen Studienergebnisse, um als ein Ergebnis zusammenzufassen.

eines unerwünschten Ereignisses in der Kontrollgruppe geteilt wurde (Higgins 2008). Wenn Studien in einer oder beiden Interventionsgruppen keine Ereignisse meldeten, wurde zu allen Zellen der jeweiligen Studie ein Wert von 0,5 addiert.

3.3.2 Bewertung der Heterogenität

Die I^2 -Statistik wurde verwendet, um die statistische Heterogenität zwischen den Studien zu analysieren, ein Maß dafür, wie viel Varianz zwischen den Studien auf Unterschiede zwischen den Studien und nicht auf Zufall zurückzuführen ist. Das Ausmaß der Heterogenität wurde in folgende Kategorien eingeteilt: 1) $I^2 = 0-24$ %: geringe Heterogenität; $I^2 = 25-49$ %: mäßige Heterogenität; $I^2 = 50-74$ %: erhebliche Heterogenität; und $I^2 = 75-100$ %: beträchtlich Heterogenität (Higgins 2008). Der Chi^2 -Test wurde verwendet, um zu beurteilen, ob die Unterschiede in den Ergebnissen allein mit dem Zufall vereinbar waren. Angesichts der geringen Aussagekraft dieses Tests, wenn nur wenige Studien oder Studien mit geringem Stichprobenumfang in eine Meta-Analyse einbezogen werden, wurde ein P-Wert $\leq 0,10$ als Hinweis auf eine signifikante Heterogenität gewertet (Higgins 2008).

4 ERGEBNISSE

4.1 Auswahlprozess

Bei unserer Datenbankrecherche wurden 14.666 verschiedene Artikel gefunden. Bei der Durchsicht der Titel/Überschriften und Abstrakts wurden die meisten Artikel ausgeschlossen, weil sie nicht die Suchkriterien erfüllten oder es sich um Duplikate handelte. Hiernach ergab sich eine zu screenende Anzahl von 2.747 Ergebnissen, wobei 1.781 aufgrund der fehlenden Anwendungsgebiete von Clomethiazol im Bereich der Psychiatrie ausgeschlossen wurden. Anschließend konnten 966 Arbeiten mit Clomethiazol im Bereich der Psychiatrie (Alkoholentzug ausgeschlossen) gefunden werden.

Nach weiterer Anwendung der Einschlusskriterien (Einsatz als Hypnotikum bei älteren Patienten) verblieben acht Studien als Grundlage für die Metaanalyse. Insgesamt schlossen die Studien 424 Patienten ein. Das Datum der Veröffentlichung reichte von 1960 bis einschließlich 2021. Die Artikel wurden in englischer Sprache veröffentlicht. Sieben Studien waren randomisierte Doppelblindstudien (Harenko 1974;Pathy 1974;Magnus 1978;Ather et al., 1986;Bayer et al., 1986;Pathy et al., 1986;Overstall and Oldman 1987). Eine Studie war randomisiert, allerdings mit einem offenen Design (Middleton 1978). Der vollständige Selektionsprozess ist in Abbildung 8 dargestellt.

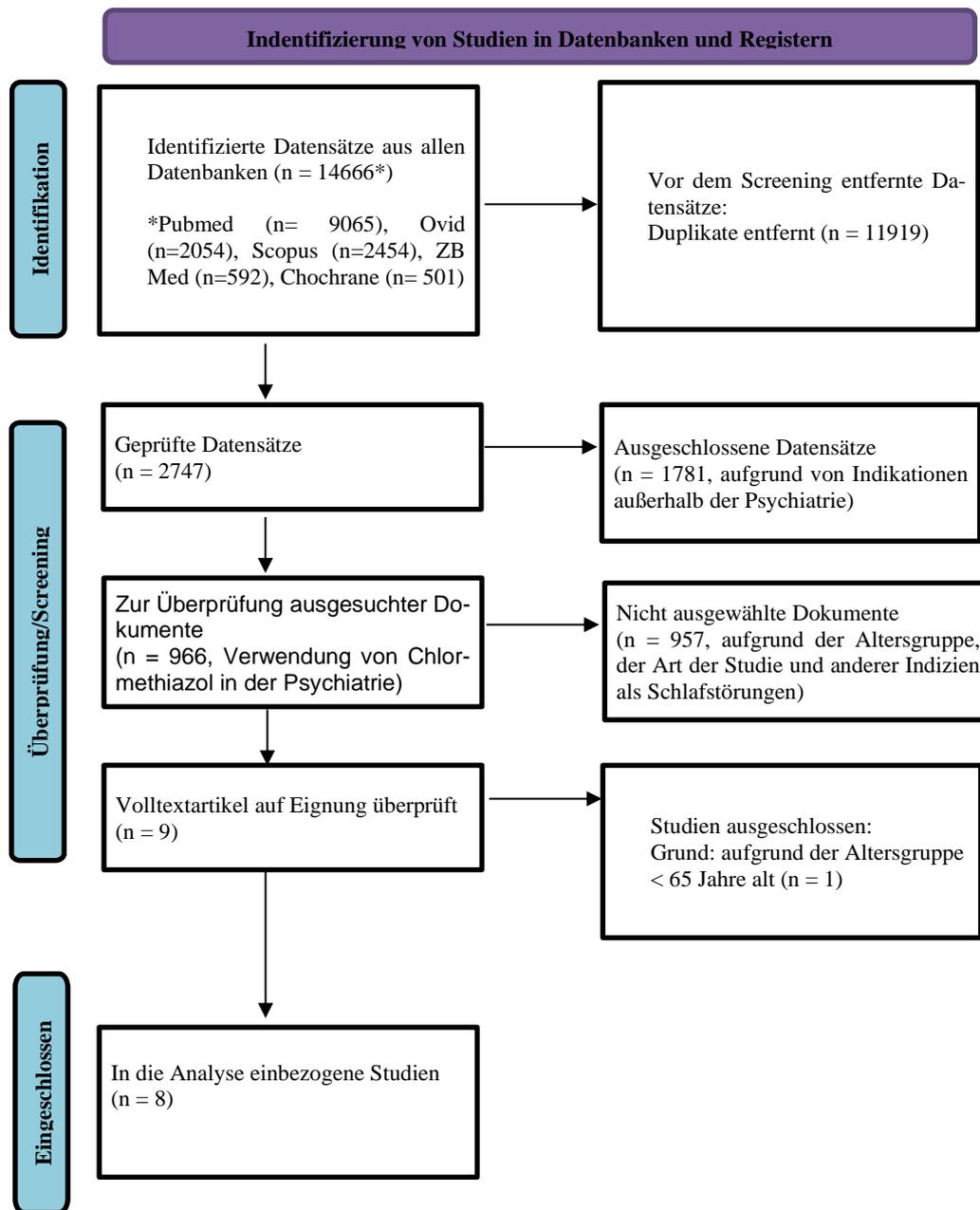


Abbildung 8 Flussdiagramm zur Übersicht des Ein- bzw. Ausschlusses der Studien in die Metaanalyse (Moher et al., 2010)

4.2 Systematische Übersicht über die eingeschlossenen Studien

Die Details und Charakteristika der einzelnen Studien sind in Tabelle 2 aufgeführt. Von den 8 eingeschlossenen Studien stammen sieben aus England (Pathy 1974; Magnus 1978; Middleton 1978; Ather et al., 1986; Bayer et al., 1986; Pathy et al., 1986; Overstall and Oldman 1987), eine aus Finnland (Harenko 1974). Eine Untersuchung war placebokontrolliert und doppelblind randomisiert (Magnus 1978). Eine Studie war dreiarmlig und ebenfalls doppelblind randomisiert, wobei eine Vergleichssubstanz und ein Placebo verwendet wurden (Overstall and Oldman

1987). Middleton verwendete ein offenes Studiendesign mit einem aktiven Komparator (Middleton 1978). Fünf Studien waren randomisierte Doppelblindstudien mit aktiven Vergleichssubstanzen (Harenko 1974;Pathy 1974;Ather et al., 1986;Bayer et al., 1986;Pathy et al., 1986). Vier Studien hatten ein Cross-over-Design (Harenko 1974;Pathy 1974;Magnus 1978;Pathy et al., 1986) und drei Studien hatten ein paralleles Design (Ather et al., 1986;Bayer et al., 1986;Overstall and Oldman 1987). Eine Studie war randomisiert, aber mit einem offenen Design (Middleton 1978). Fünf der acht eingeschlossenen Studien verwendeten eine Placebo-Run-in-Phase, in der Patienten, die eine positive Wirkung des Placebos zeigten, aus den Studien entfernt wurden (Tabelle 2).

Insgesamt wurden 424 Teilnehmer in die 8 Studien eingeschlossen; die Stichprobengröße reichte von 17 bis 74 (Median: 54,5) Patienten. Altersspanne der Teilnehmer reichte von über 60 bis 95 Jahren. Einen genauen Mittelwert ließ sich anhand der fehlenden detaillierten Angaben der Studien nicht berechnen (Tabelle 2). Für zwei Studien gab es keine genauen Altersgrenzen. Alle Patienten waren 65 Jahre und älter (Magnus 1978;Overstall and Oldman 1987). In sechs Studien lag der durchschnittliche Anteil der weiblichen Patienten bei mindestens 60,8 %. Die Geschlechterverteilung lag bei 37,2 % für Männer und 66,2 % für Frauen (Harenko 1974;Middleton 1978;Ather et al., 1986;Bayer et al., 1986;Pathy et al., 1986;Overstall and Oldman 1987). Zwei Untersuchungen enthielten keine Angaben zur Geschlechterverteilung (Pathy 1974;Magnus 1978). Fünf Studien fanden in geriatrischen Abteilungen verschiedener Krankenhäuser statt (Harenko 1974;Pathy 1974;Middleton 1978;Pathy et al., 1986;Overstall and Oldman 1987). Eine Studie wurde in einem kommunalen Pflegeheim durchgeführt, mit Ausnahme von 8 stationären Patienten, die auf ihre Verlegung in ein Pflegeheim warteten (Bayer et al., 1986). Für zwei Studien lagen keine Informationen vor (Magnus 1978;Ather et al., 1986).

Die Studiendauer betrug mindestens 7 Tage und höchstens 9 Wochen. Sechs Studien verwendeten eine Vergleichssubstanz (Harenko 1974;Pathy 1974;Middleton 1978;Ather et al., 1986;Bayer et al., 1986;Pathy et al., 1986). In einer Studie wurde Clomethiazol nur mit Placebo verglichen (Magnus 1978). In einer anderen Studie wurde Clomethiazol sowohl mit Placebo als auch mit einem aktiven Komparator verglichen (Overstall and Oldman 1987). Fünf Studien verwendeten Substanzen aus der Gruppe der Benzodiazepine als aktive Vergleichssubstanzen. Dazu gehörten Temazepam, Triazolam, Lormetazepam und Nitrazepam (Harenko 1974;Middleton 1978;Bayer et al., 1986;Pathy et al., 1986;Overstall and Oldman 1987), wobei

zwei Studien die gleiche Substanz "Temazepam" verwendeten (Middleton 1978;Pathy et al., 1986). Die verabreichte Temazepam-Dosis wurde in Form von Kapseln (pro Dosis 2 Kapseln à 10 mg) nach einem festen Dosierungsschema appliziert (Pathy et al., 1986). Bei Middleton erfolgte die Verabreichung ebenfalls in Form von Kapseln (1x 10mg/Kapsel). Die Dosis konnte bei Bedarf erhöht werden (Middleton 1978). Andere aktive Vergleichssubstanzen waren Dichloralphenazon (Pathy 1974) und Thioridazin (Ather et al., 1986).

In allen Studien wurde Clomethiazol als nächtliches Hypnotikum verwendet. Für Clomethiazol wurden 384 mg (2 Kapseln mit je 192 mg Clomethiazol) in der Darreichungsform als Kapsel und 500 mg pro Dosis als Mischung/Syrup verwendet. Clomethiazol wurde in sechs Studien in der oben genannten Dosis als Kapsel nachts nach einem festen Dosierungsschema verabreicht (384 mg, 2x Kapseln mit je 192 mg Clomethiazol) (Pathy 1974;Magnus 1978;Ather et al., 1986;Bayer et al., 1986;Pathy et al., 1986;Overstall and Oldman 1987). In zwei Studien wurde Clomethiazol in Form einer Mischung/Sirup (500 mg pro Dosis) verabreicht (Harenko 1974;Middleton 1978).

Zur Kontrolle von Verhaltensstörungen bei dementen Patienten wurde Clomethiazol nicht nur nachts, sondern teilweise auch über den Tag verteilt verabreicht (Magnus 1978;Ather et al., 1986). Magnus et al. folgten einem festen Dosierungsschema: Tagsüber um 9:00 Uhr und um 15:00 Uhr jeweils 192 mg/Kapsel und nachts 2x 192mg/Kapsel (Magnus 1978). Ather und Kollegen verwendeten kein festes Dosierungsschema, und die Prüfer konnten die Dosis bei Bedarf reduzieren. Die Standarddosis betrug 1 x 192mg/Kapsel um 08:00 und um 14:00 Uhr und 2 x 192mg/Kapsel in der Nacht (Ather et al., 1986).

An den Studien waren Patienten beteiligt, die entweder selbst um eine hypnotische Medikation baten oder von medizinischem Personal als schlafmedikamentenpflichtig eingestuft wurden (Pathy 1974;Middleton 1978;Bayer et al., 1986;Pathy et al., 1986;Overstall and Oldman 1987). Patienten mit Demenz und psychotischen Symptomen (verwirrt, paranoid oder depressiv), die nach Einschätzung des Pflegepersonals Hypnotika benötigten, wurden ebenfalls in die Untersuchungen einbezogen (Harenko 1974). Zwei Studien befassten sich mit Patienten mit organischer Demenz (Magnus 1978) und mit Demenzpatienten, die wegen langanhaltender Unruhe, Verwirrtheit und Rastlosigkeit behandelt werden mussten (Ather et al., 1986). In diesen Fällen wurden die Patienten sowohl tagsüber als auch nachts mit Clomethiazol behandelt. Andere

psychoaktive Medikamente waren während der Untersuchung nicht erlaubt (Ather et al., 1986; Bayer et al., 1986; Pathy et al., 1986).

Die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten war bei Patienten, die an einer somatischen Krankheit litten, erlaubt. Diese Medikamente mussten während der gesamten Untersuchung unverändert bleiben (Harenko 1974; Middleton 1978). In anderen Studien wurden solche Angaben nicht gemacht (Magnus 1978). Eine Studie setzte voraus, dass sich die teilnehmenden Patienten in einem stabilen medizinischen Zustand befanden (Overstall and Oldman 1987). In einer Studie war sogar die Verabreichung weiterer Hypnotika erlaubt, wenn die Patienten nach 3 Stunden nach Verabreichung der untersuchten Substanz nicht einschlafen konnten (Pathy 1974). Es wurden Ausschlusskriterien für bestimmte Patienten genannt: z. B. wenn die Schlafstörungen die Folge von Schmerzen, Dyspnoe oder anderen behandelbaren körperlichen Beschwerden waren. Depressionen, schwere Nieren- oder Lebererkrankungen oder andere organische Erkrankungen oder Zustände waren ebenfalls Gründe für den Ausschluss von der Studie. Patienten mit schweren Atemwegserkrankungen und mit bekannter oder vermuteter Überempfindlichkeit gegen die Untersuchungsmedikamente wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen (Ather et al., 1986; Bayer et al., 1986).

Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen, Hypotonie, Verletzungen oder früheren Schädeloperationen wurden ebenfalls ausgeschlossen (Magnus 1978). Ausgeschlossen wurden auch Patienten, die übergewichtig waren, die in den letzten 14 Tagen einen Schlaganfall erlitten hatten oder in den letzten 10 Tagen operiert worden waren, deren Schlaflosigkeit auf Schmerzen zurückzuführen war oder die depressiv waren. Diejenigen, die ZNS-Stimulanzien oder Appetitzügler einnahmen, und diejenigen, die in den vorangegangenen 10 Tagen oder 3 Wochen kürzer wirkende BDZ (Diazepam und Flurazepam) eingenommen hatten, wurden in einer der Studien ausgeschlossen (Overstall and Oldman 1987). Vier Studien enthielten keine Angaben zu den Ausschlusskriterien (Harenko 1974; Pathy 1974; Middleton 1978; Pathy et al., 1986).

Tabelle 2: Merkmale der eingeschlossenen Studien

Autor, Jahr	Study Design	Duration	Number of subjects	Drop- Outs	Age (years)	Gender m/f	Comparision	Out-comes	p-wert
Pathy 1974	Cross-Over	24 nights	47 entered	9	>60->81	m = n.a. f = n.a.	Vs. <u>Placebo</u> (run-in& wash-out periods)	Onset of sleep < 60 min Clo vs. Placebo: 77% vs 72% of nights Dichloralphenazone vs Placebo: 67.5% vs. 72% of nights	p < 0.05
	Double-blind Placebo Active treatment (control) periode according to random allocation	Nights 1-3: placebo Nights 4-10: active drug Night 11-13: placebo Night:14-20: active drug Night 21-24: placebo	38 completed the study 2 drug sequences were possible: <u>Sequence 1</u> (23 Patients) Placebo-clo- placebo-di- chloralphenazone-placebo <u>Sequence 2</u> (24 Patients) Placebo-di- chloralphenazone-pla- cebo-clo-pla- cebo				Vs. dichloralphenazone	Quality of sleep (nights with heavy sleep) Clo vs. Placebo: 73% vs. 57% of nights Dichloralphenazone vs Placebo: 63% vs. 57%	p < 0.05

Autor, Jahr	Study Design	Duration	Number of subjects	Drop- Outs	Age (years)	Gender m/f	Comparision	Out-comes	p-wert
Harenko 1974	Cross-Over	3 weeks	70	24 of 68	62- 91	m = 15	vs. Nitrazepam	Quality of sleep Depth of sleep: Clo 8 patients; Nitr. 25 patients	p n.a.
	Double-blind Placebo Active treatment (control) administered in random order	Placebo Wash-Out Period: 7 days Active treatment: 2 Weeks (1 week Nitrazepam and 1 week Clo) administered in random order	(2 placebo reactors; 68 entered the study) 18 interrupted temporarily for 1-3 days 44 completed without interruption	18 of 24 temporarily interrupted 6 of 24: completely discontinued Clo: 1 severe hang-over; 2 refused to take medication Nitr: 15 severe hang-over, both sleepiness and muscular weakness; 3 respiratory tract infections; 1 urinary tract infection; 2 nausea		f = 55	vs. Placebo	Side effects and hang-over Nitrazepam> chlormethiazole <u>Cave:</u> hang-over highly significant (Clo 2 patients; Nitr 36 Patients) Drop-Outs Nitrazepam>chlormethiazole Onset of sleep Clo 70 min vs. Nitr. 75 min Duration of sleep Clo 8.36 h vs.. Nitr. 9.18 h	p<0.001
Magnus 1978	Cross-Over Double-blind Randomized Placebo	8 weeks 2x1 capsule per day at 9 AM and at 3 PM -2 capsules per night: at 9 PM -alternation of drugs:	17 entered 17 completed	0	>65	m = n.a. f = n.a.	Vs. Placebo	Duration of sleep Clo increased sleep duration; approximately 1 h of extra sleep each night Disturbed behaviour → day sedative to control disturbed behaviour of demented patients	p<0.001

Autor, Jahr	Study Design	De- Duration	Number of subjects	Drop- Outs	Age (years)	Gender m/f	Comparision	Out-comes	p-wert
		after 4 weeks						- items restlessness and mood - items cooperation and dressing	p<0.01 p<0.05
Middleton 1978	Randomized Open label Active treatment (control)	7 days	56 of 61 entered the trial (5 patients initially had temazepam but were switched to clomethiazole after a break of 7 days) 51 completed the trial Clo: 29 entered; 24 completed the trial Tem: 32 entered; 27 completed the trial	Clo 2; Tem. 1	60 – 95 years old	m = 19 (clo 8; Tem11) f = 42 (clo 21; Tem21)	Vs. Temazepam	Observation of Nurse's: -state on awakening → Clo more drowsy and confused than temazepam (Significant differences) -daytime dozing → clo vs temazepam (significant) Subjective Observations: Morning Drowsiness → Patients less often drowsy on temazepam than clo Duration of sleep -> small differences in favor of temazepam but not significant Quality of sleep → small differences in favour of temazepam but not significant Ease of awakening → small differences in favour of temazepam but not significant	p<0.0002 p<0.01 p<0.005 P<0.05 0.1>p>0.05 P<0.0002
Pathy et al., 1986	Cross- Over	21 days	40 entered	0	65- 90	m = 15 f = 25	Vs. Temazepam Vs. Baseline	Onset of sleep → reduce sleep onset latency significant	p < 0.05

Autor, Jahr	Study Design	Duration	Number of subjects	Drop- Outs	Age (years)	Gender m/f	Comparision	Out-comes	p-wert
	Double-blind Parallel group Placebo Active treatment (control)	Day 1-3: Placebo/ run in period Day 4-10: Group 1 of 20 Subjects Te-mazepam Group 2 of 20 Subjects Clo Day 11-14: Placebo/ wash out period Day 15-21: Group 1: Clomethiazole Group 2: Te-mazepam	40 completed the trial					Clo & Tem → Tem: signinificant carry-over-effect Duration of sleep → improved sleep duration with Clo&Tem → Tem: signinificant carry-over-effect	p < 0.05
Bayer et al., 1986	Randomized Double-blind Parallel Active treatment (control)	9 weeks -5-day placebo baseline period (single blind) -9 weeks of either chlome-thiazole Or triazolam -5-day placebo withdrawal period (single blind)	53 (7 only baseline data) 46 entered (considered in the statisti-cal analysis) 46 completed the trial Clo 24 Tri 22	0 during the trial	Clo 71- 91 Tri 70- 91	m =18 f = 28	Vs. <u>Triazolam</u>	Onset of sleep → Improved Quality of sleep → Improved Time patients were seen asleep: Significant improvement in both groups in week 1. In Clo group this was sustained but disappeared in triazolam group by week 3.	p < 0.05 p < 0.05

Autor, Jahr	Study Design	De- sign	Duration	Number of subjects	Drop- Outs	Age (years)	Gender m/f	Comparision	Out-comes	p-wert
	Active treatment (control)								Clo improved quality of sleep vs. baseline by (day 7)	p<0.02
Legend: Clo = Chlormethiazole; f= female; m= male; n.a.= not available; > = greater than; < = less than; vs. = versus; Nitr. = Nitrazepam; Tem = Temazepam; Tri = Triazolam; Thio = Thioridazine; lor = Lormetazepam										

4.3 Erfassung und Analyse der Endpunkte/ Zielparameter

Anhand der gefundenen acht Studien konnten die für die Metaanalyse vorgesehenen Endpunkte/Zielparameter untersucht werden. Zu den primären Endpunkten zählen der Einfluss von Clomethiazol auf die Schlafdauer, die Beeinflussung der „Zeit bis zum Einschlafen“ und die „Schlafqualität“ durch Clomethiazol. Als sekundäre Endpunkte wurden Nebenwirkungen inklusive „Hang-Over“-Effekte bzw. „Tagesmüdigkeit“ und die Abbruchraten („Drop-Outs“) als Maß für die Verträglichkeit (Sicherheitsprofil) untersucht.

4.4 Ergebnisse der Metaanalyse bezogen auf die primären Endpunkte

Die acht ausgewählten Studien wurden entsprechend ihrer gemeinsamen Endpunkte verglichen. Aufgrund der Heterogenität konnten für jede der Fragestellungen nur selektiv Studien mit in die Berechnungen einbezogen werden.

4.4.1 Einfluss von Clomethiazol auf die Schlafdauer „sleep duration“

Zur Untersuchung des Effekts auf die Schlafdauer durch Clomethiazol im Vergleich zu Placebo konnten drei Studien in die Metaanalyse mit einbezogen werden: Pathy (1986), Bayer (1986) und Magnus (1978). In den drei Studien wurden insgesamt 61 Patienten mit Clomethiazol und 90 mit Placebo behandelt. Clomethiazol verlängerte die Schlafdauer im Vergleich zu Placebo signifikant (SMD=0,61; 95% CI=0,11 bis 1,11; Abbildung 9) (Magnus 1978; Bayer et al., 1986; Pathy et al., 1986).

Zudem wurde in drei Studien die Wirkung von Clomethiazol auf die Schlafdauer gegen andere aktive Vergleichssubstanzen verglichen. Es handelt sich dabei um die Benzodiazepine Triazolam, Nitrazepam und Temazepam. Insgesamt wurden hier 88 Patienten mit Clomethiazol behandelt vs. 86 mit den Benzodiazepinen verglichen. Im Vergleich zu anderen aktiven Vergleichssubstanzen wurden keine signifikanten Wirkunterschiede festgestellt (SMD= -0,07; 95% CI= -0,52 bis 0,39; Abbildung 9) (Harenko 1974; Bayer et al., 1986; Pathy et al., 1986). Die statistische Heterogenität war bei beiden Vergleichen beträchtlich (Abbildung 9).

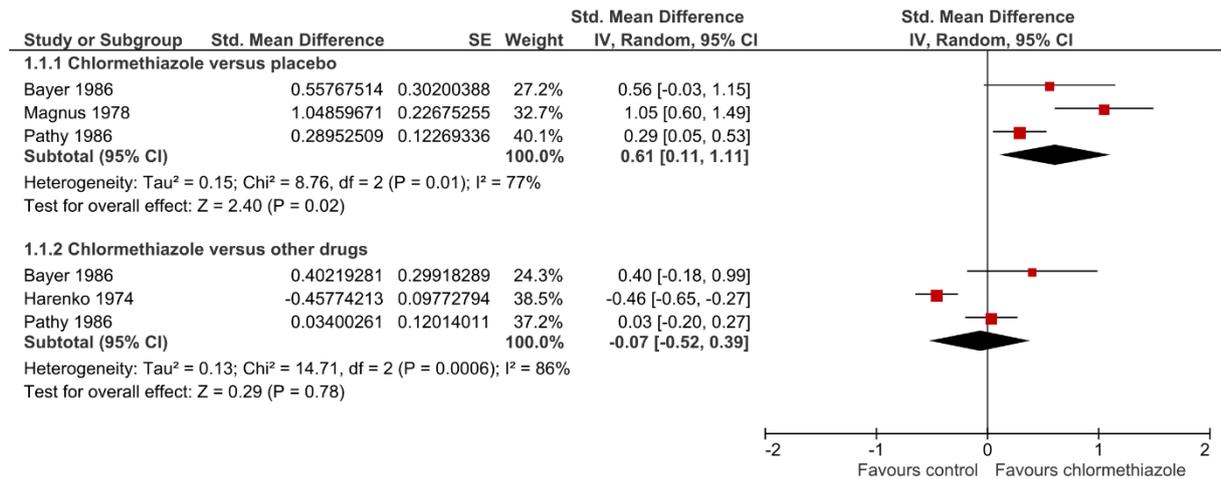


Abbildung 9 Metaanalyse der Schlafdauer, sowohl zwischen Clomethiazol und Placebo, als auch im Vergleich zu entsprechenden Vergleichssubstanzen

4.4.2 Beeinflussung der Schlafqualität „heavy sleep“ durch Clomethiazol

Zur Überprüfung der Beeinflussung der Schlafqualität durch Clomethiazol konnten drei Studien eingeschlossen und analysiert werden, die Clomethiazol jeweils gegen eine Vergleichssubstanz verglichen. Diese waren die Benzodiazepine Nitrazepam und Temazepam (Harenko 1974; Middleton 1978), sowie das Sedativum Dichloralphenazon (Pathy 1974). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die verwendeten Substanzen der einzelnen Studien und deren detailliertes Studiendesign. Die Schlafqualität wurde z.B. anhand der Anzahl der Nächte und der Tiefe des Schlafes beurteilt. Als Zielparameter in der Untersuchung von Pathy ist die Anzahl der Nächte mit „tiefen Schlaf“ angegeben (Pathy 1974). Der „tiefe Schlaf“ wurde jedoch von Pathy und Kollegen nicht näher definiert. Der Parameter „tiefer Schlaf“ ist laut Harenko als Anzahl der Nächte mit mehr als 6 Stunden Schlafdauer und Abwesenheit eines „hang-over“ Effekts definiert (Harenko 1974). Das Haupt-Outcome „Schlafqualität“ wurde in der Studie von Middleton als die Anzahl der Nächte mit einem Selbst-Rating Score definiert. Die Patienten selbst mussten anhand einer fünf-Punkt Skala einschätzen, ob die Nacht besser war als zuvor (Tabelle 3) (Middleton 1978).

Tabelle 3: Einteilung der subjektiven Einschätzung des "Schlafqualität" in der Studie von (Middleton 1978)

Score	Definition
1	Much better
2	Better
3	Same
4	Worse
5	Much worse

In den Clomethiazol-Gruppen (Gesamtzahl der Patienten = 96) berichteten signifikant mehr Patienten über eine angemessene Schlafqualität bzw. tiefen Schlaf als in den Gruppen, die andere Arzneimittel (Gesamtzahl der Patienten = 100) erhielten (OR=1,44; 95% CI=1,04 bis 1,98; P=0,03; Abbildung 10), ohne statistische Heterogenität.

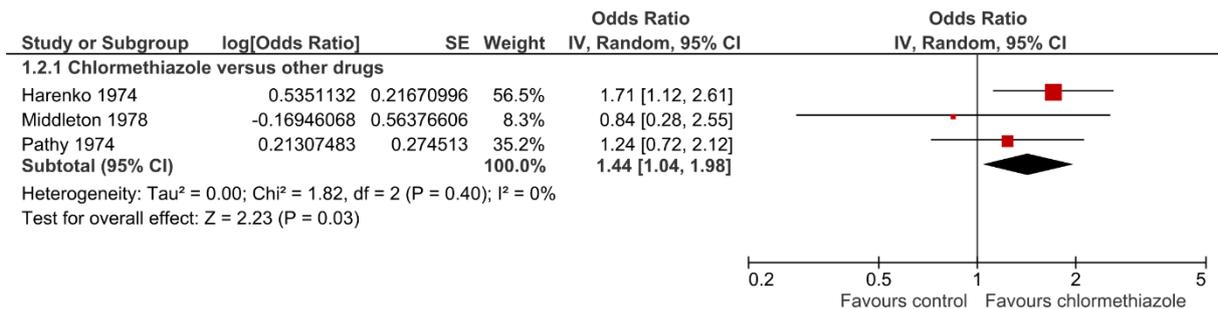


Abbildung 10 Metaanalyse der Schlafqualität bzw. des "tiefen Schlafs" in drei Studien bei dem Clomethiazol gegen eine entsprechende Vergleichssubstanz untersucht wurde

4.4.3 Auswirkungen von Clomethiazol auf die Einschlafzeit „Onset of sleep“

Den Endpunkt „Zeit bis zum Einschlafen“ untersuchten insgesamt nur zwei der acht Studien, beide gegen eine Vergleichssubstanz. Vergleichssubstanzen waren Nitrazepam (Harenko 1974) und Temazepam (Pathy et al., 1986) (Tabelle 2). Insgesamt wurden 64 Patienten mit Clomethiazol verglichen mit 64 Patienten mit Benzodiazepinen. Hinsichtlich der Zeit bis zum Einschlafen gab es keine Unterschiede zwischen Clomethiazol und den Vergleichssubstanzen (OR=1,07; 95% CI=0,79 bis 1,46; P=0,65; Abbildung 11). Die Studien waren homogen.

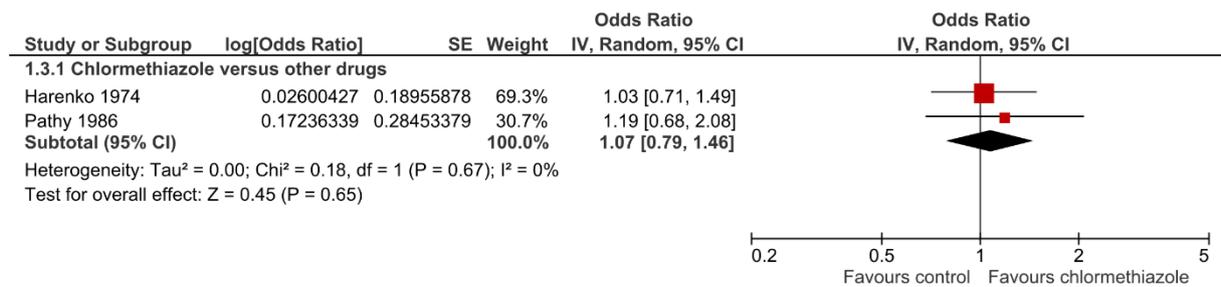


Abbildung 11 Metaanalyse der Studien von (Harenko 1974) und (Pathy et al., 1986) in der die Wirkung von Clomethiazol auf die Zeit bis zum Einschlafen gegen eine Vergleichssubstanz untersucht wurde

4.5 Ergebnisse der Metaanalyse bezogen auf die sekundären Endpunkte

4.5.1 Verträglichkeit und Sicherheit von Clomethiazol/Sicherheitsprofil

Als ein Maß zur Verträglichkeit und zur Anwendungssicherheit von Clomethiazol wurden die Abbruchraten (Drop-Out) betrachtet. Den Endpunkt „Abbruchrate/Drop-Out“ unter Clomethiazol-Behandlung beinhalteten alle sechs der acht Studien mit Vergleichssubstanzen (Harenko 1974; Middleton 1978; Ather et al., 1986; Bayer et al., 1986; Pathy et al., 1986; Overstall and Oldman 1987) und die zwei Studien mit Placebo (Bayer et al., 1986; Pathy et al., 1986).

Die Abbruchraten waren unter Clomethiazol-Behandlung (Gesamtzahl der Patienten = 188) im Vergleich zu anderen Medikamenten (Gesamtzahl der Patienten = 189) signifikant niedriger (OR=0,51; 95% CI=0,26 bis 0,99; P<0,05; Abbildung 12). Die Abbruchraten unter Clomethiazol zeigten zudem keinen signifikanten Unterschied zu Placebo (OR=1,37; 95% CI=0,23 bis 8,21; P= 0,73; Abbildung 12). Zudem wurde keine statistische Heterogenität festgestellt (Abbildung 12).

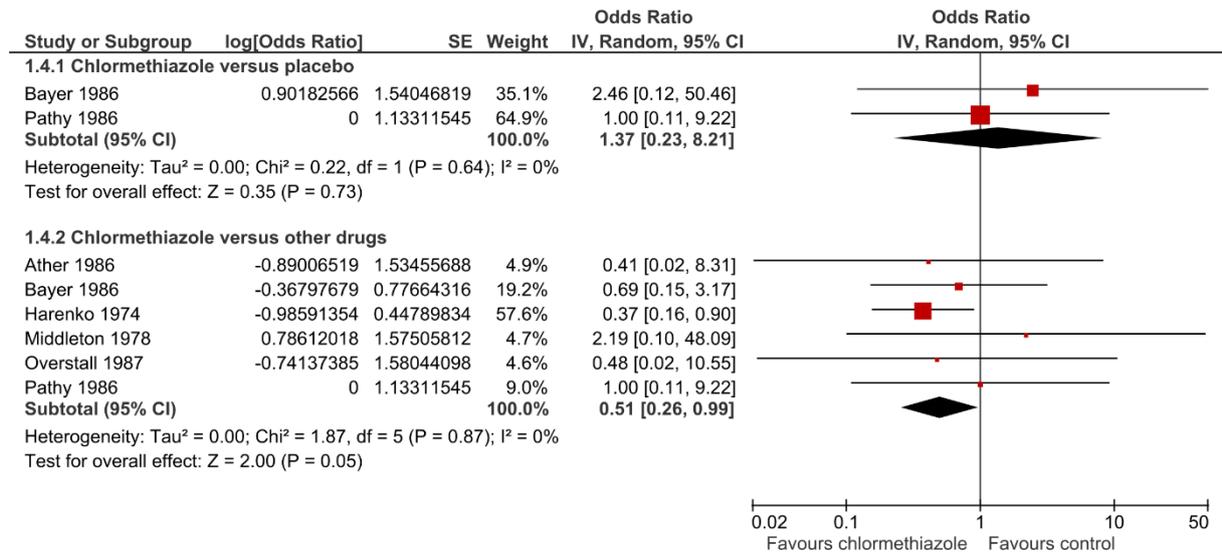


Abbildung 12: Metaanalyse der Abbruchrate unter Clomethiazol-Behandlung sowohl gegen Vergleichssubstanzen (Harenko 1974;Middleton 1978;Ather et al., 1986;Bayer et al., 1986;Pathy et al., 1986;Overstall and Oldman 1987) als auch gegen Placebo (Bayer et al., 1986;Pathy et al., 1986)

4.5.2 Nebenwirkungen unter besonderer Berücksichtigung von „Hang-Over“-Effekte und Tagesmüdigkeit

Die Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Studien, welche die Nebenwirkungen „Hang-over“ und Tagesmüdigkeit erfasst haben.

Tabelle 4: Clomethiazol vs. Vergleichssubstanzen unter Berücksichtigung von "Hang-over"-Effekte und Tagesmüdigkeit.

Studie	Hang-over bzw. Tagesmüdigkeit (Daytime- Drowsiness)	Clomethiazol n/n-gesamt	Vergleichssubstanz n/n-gesamt
Pathy, 1974	-	-	-
Pathy et al., 1986	x	0/20	6/20
Bayer et al., 1986	-	-	-
Overstall und Oldmann, 1987	-	-	-
Harenko, 1974	x	1/34	15/34
Magnus, 1978	-	-	-
Ather et al., 1986	x	10/30	17/30
Middleton, 1978	x	2/29	0/32

Gesamt:		13/113 = 11,5%	38/116 = 32,8%
----------------	--	--------------------------	--------------------------

Aus vier Studien konnten ausreichende Angaben zu den unerwünschten Wirkungen Überhang („Hangover“) und Tagesmüdigkeit entnommen werden. Unter der Clomethiazol- Behandlung wurden demnach bei insgesamt 13 von 113 Patienten (11,5%) „Hang-over“- Effekte und Tagesmüdigkeit festgestellt. Dem standen ein Überhang bzw. Tagesmüdigkeit bei 38 von 116 Patienten (32,8%) bei der Behandlung mit anderen Medikationen gegenüber (Harenko 1974; Middleton 1978; Ather et al., 1986; Pathy et al., 1986). Vergleichssubstanzen waren Thioridazine, Nitrazepam und Temazepam (Tabelle 4). Hang-over“-Effekte und Tagesmüdigkeit traten somit unter einer Clomethiazol-Behandlung im Vergleich zu anderen Medikamenten in drei von vier Studien seltener auf, ohne dass der Unterschied zusammen genommen signifikant wurde (OR=0,24; 95% CI=0,04 bis 1,48; P=0,12; Abbildung 13). Als Ursache dafür ist die erhebliche statistische Heterogenität anzusehen (Abbildung 13).

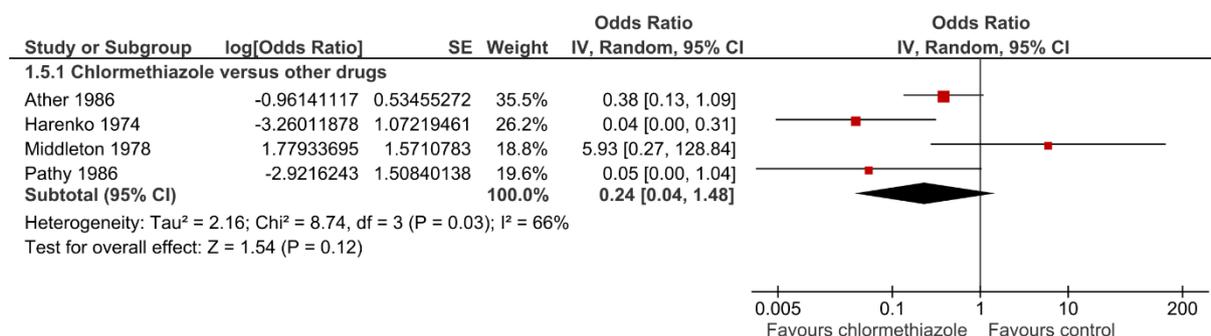


Abbildung 13: Metaanalyse der "hang-over"- Effekte und Tagesmüdigkeit unter Clomethiazol- Behandlung im Vergleich zu anderen Medikationen

Die Nebenwirkungen Schläfrigkeit/Tagesmüdigkeit trat in der Studie von Ather (1986) signifikant häufiger in der Vergleichsgruppe mit dem Komparator Thioridazin auf (Ather et al., 1986). Der Unterschied aufgrund von Hang-Over-Effekte war innerhalb der Studie von Harenko (1974) statistisch hoch signifikant. Im Zusammenhang mit der Clomethiazol-Behandlung hatte ein Patient einen schweren "Hang-over"-Effekt, wogegen es im Zusammenhang mit der Nitrazepam-Behandlung 15 Patienten waren, die unter schweren „Hang-over“-Effekte, sowohl Schläfrigkeit als auch Muskelschwäche, litten (Harenko 1974). Zwei Patienten von insgesamt 29 Patienten, die Clomethiazol erhielten, wurden wegen zunehmender Verwirrtheit und Tagesmüdigkeit aus der Studie von Middleton (1978) genommen. So konnte ein „Hang-over“-Effekt an acht Tagen am Morgen (3,7%) unter Temazepam und an zehn Tagen am Morgen

(5,1%) unter Clomethiazol festgestellt werden (Middleton 1978). Im Zusammenhang mit der Temazepam-Behandlung wurde in der Studie von Pathy (1986) u.a. Schläfrigkeit am Tage in sechs Fällen von insgesamt 20 Patienten berichtet. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der Beschwerden über Tagesmüdigkeit im Zusammenhang mit der Behandlung mit Temazepam (sechs Fälle) im Vergleich zur Behandlung mit Clomethiazol (Pathy et al., 1986).

4.5.3 Analysen weiterer unerwünschter Wirkungen

Andere Nebenwirkungen, die für jede Studie in Tabelle 5 aufgelistet sind, waren in den meisten Fällen mild und geringfügig. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen bei älteren Menschen waren Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerzen, gastrointestinale Symptome, Übelkeit/Erbrechen und Schwitzen.

In zwei Studien wurden unerwünschte Ereignisse nicht weitergehend analysiert (Magnus 1978; Overstall and Oldman 1987). Nach Magnus (1978) waren die Nebenwirkungen beim Vergleich von Clomethiazol mit Placebo pauschal als gering und leicht ausgeprägt eingestuft, jedoch nicht näher erläutert (Magnus 1978). In der Studie von Overstall und Oldman zeigte der Vergleich von Clomethiazol mit Lormetazepam und Placebo keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Häufigkeit und des Schweregrads unerwünschter Ereignisse. Die Tagesleistung wurde durch beide aktiven Behandlungen nicht beeinträchtigt. Auch hier wurden allerdings keine der möglichen Nebenwirkungen spezifiziert aufgeführt (Overstall and Oldman 1987).

Sechs Studien berichteten über unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen (Harenko 1974; Pathy 1974; Middleton 1978; Ather et al., 1986; Bayer et al., 1986; Pathy et al., 1986). In der Studie von Pathy (1974) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Ereignisse zwischen den beiden Wirkstoffen (Clomethiazol und Dichloralphenazon) und Placebo. Nähere Angaben dazu waren nicht vorhanden. Bei insgesamt 21 Patienten (von 47 Patienten) wurde die Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen erfasst. Sowohl bei Clomethiazol, als auch bei Dichloralphenazon wurde drei Mal Schwindel gemeldet, verglichen mit sieben Mal in der Placebogruppe. Außerdem wurden in beiden Gruppen acht Mal Kopfschmerzen gemeldet, was mit der Placebogruppe vergleichbar war. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden fünf Mal unter Placebo und jeweils einmal unter dem aktiven Komparator gemeldet (Pathy 1974).

Nach der Studie von Ather (1986) wurde Clomethiazol besser vertragen als der aktive Komparator Thioridazin. Spontan mitgeteilte unerwünschte Wirkungen wurden in einer Liste aufgeführt. Dazu zählten z.B. Schwindel und Stehunsicherheit in der Thioridazingruppe. Außerdem wurden drei Patienten aus der Thioridazin-Behandlungsgruppe wegen unerwünschter Ereignisse (Bronchopneumonie, Übersiedlung und Black-outs) aus der Studie genommen. Bei der Behandlung mit Clomethiazol wurde keine signifikante Veränderung des Blutdrucks festgestellt, während in der Vergleichsgruppe sowohl der systolische, als auch der diastolische Blutdruck signifikant gesenkt wurde (Ather et al., 1986).

Bei dem von Harenko (1974) durchgeführten Vergleich von Clomethiazol mit Nitrazepam traten bei sechs Patienten Nebenwirkungen auf, die jedoch nicht zu einem Abbruch der Studie führten. Zu Beginn der Studie traten bei einem Patienten unter der Behandlung mit Clomethiazol starke Schweißausbrüche auf. Bei den anderen fünf Patienten mit Nitrazepam wurden Muskelschwäche, Übelkeit und eine Verschlechterung des psychischen Zustands berichtet. Bei sechs der insgesamt 68 (2 Placebo- Reaktoren von 70 ausgeschlossen) Patienten musste die Behandlung vollständig abgebrochen werden, entweder wegen des Auftretens von Nebenwirkungen oder wegen des Auftretens von Begleiterkrankungen. Bei weiteren 18 Patienten musste die Behandlung vorübergehend für einen Zeitraum von ein bis drei Tagen unterbrochen werden. Folgende Gründe wurden für die 24 Behandlungsabbrüche bzw. Unterbrechungen aufgeführt: Im Zusammenhang mit der Clomethiazol-Behandlung weigerten sich zwei Patienten, das Medikament einzunehmen. Drei Patienten mit Nitrazepam hatten Atemwegsinfektionen, ein Patient Harnwegsinfektionen und zwei Patienten Übelkeit (Harenko 1974).

Unerwünschte Wirkungen waren in der Studie von Middleton unter Clomethiazol und Temazepam, selten (Middleton 1978). Ein Patient, der Temazepam erhielt, klagte über einen unangenehmen Geschmack am Morgen und ein anderer wurde während der Studie inkontinent. Signifikante Unterschiede wurden beim Wachzustand und beim Tagesschlaf festgestellt. Die Patienten in der Temazepam-Gruppe wurden morgens an 183 (84,7%) Tagen als wach eingestuft, in der Clomethiazol-Gruppe an 123 Tagen (62,4 %). Darüber hinaus wurde der Zustand nach dem Aufwachen an 13 (6,6%) Tagen unter Clomethiazol als verwirrt eingestuft, verglichen mit zwei Tagen (0,9%) unter Temazepam. Diese Unterschiede waren hoch signifikant ($p < 0,0002$). Tageszeitliche Benommenheit wurde an 53 Tagen (26,9%) unter Clomethiazol und an 34 Tagen (15,7%) unter Temazepam festgestellt. Auch dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,01$) (Middleton 1978).

Darüber hinaus wurden in der Studie von Pathy (1986) folgende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Clomethiazol-Behandlung jeweils bei einem Patienten festgestellt: Inkontinenz, Verwirrtheit, Halluzinationen (im Zusammenhang mit einer gleichzeitigen Infektion), Sehstörungen, Erbrechen sowie Alpträume (Pathy et al., 1986).

Unerwünschte Ereignisse, die das ZNS betrafen, traten in der Studie von Bayer (1986) häufiger in der Triazolam-Vergleichsgruppe auf. Sechs Patienten mussten aus der Studie herausgenommen werden. In der Triazolam-Gruppe wurde ein Patient aus der Studie genommen, weil er das Gefühl hatte, dass "die Tabletten ihn nervös machen", ein Patient entwickelte eine Bronchopneumonie, ein Patient entwickelte paranoide Wahnvorstellungen, ein Patient wurde zunehmend verwirrt und reizbar und ein weiterer Patient wurde nach einem Sturz, mit Oberschenkelbruch, aus der Studie genommen. Ein Patient musste herausgenommen werden, weil er zunehmend irrational, unkooperativ und reizbar wurde. In der Clomethiazol-Gruppe mussten drei Patienten aus der Studie herausgenommen werden, zwei entwickelten schwere interkurrente Erkrankungen (plötzlicher Tod durch Myokardinfarkt und Dyspnoe als Folge eines Lungenkarzinoms) und eine Patientin zog ihre Einwilligung aus Gründen zurück, die nichts mit der Studie zu tun hatten. Spontan gemeldete unerwünschte Wirkungen wurden in einer Liste ausgeführt, die nicht unbedingt auf die Medikation zurückzuführen waren und deshalb nicht zum Studienabbruch führten (Bayer et al., 1986).

Tabelle 5: Weitere unerwünschte Wirkungen, die in den Studien beobachtet wurden

Clinical Study (year)	Clormethiazole Side-effects	Active Control Side-effects	Placebo Side-effects
Pathy (1974)	Dizziness 3 Headaches 8 Gastro-intestinal symptoms 1	Dizziness 3 Headaches 8 Gastro-intestinal symptoms 1 Nasal irritation 1	Dizziness 7 Headaches 8 Gastro-intestinal symptoms 5 Nasal irritation 1
Pathy et al. (1986)	Incontinence 1 Confusion 1 Hallucinations 1 (associated with concurrent infection) Visual disturbances 1 Vomiting 1 Nightmares 1 Total: 6	Incontinence 1 Confusion 1 Daytime drowsiness 6 (p < 0,05) Headache 1 Total: 9	Malaise 1 Muzziness 1 Confusion 1 Daytime drowsiness 1 Vomiting 1 Nightmares 1 Total: 6

Clinical Study (year)	Clormethiazole Side-effects	Active Control Side-effects	Placebo Side-effects
Bayer et al. (1986)	Poor concentration 1 Depression 2 Lethargy 1 Weepiness 1 Anxiety 2 Irritability 1 Dizziness 2 Headache 1 Blurred vision 1 Nausea/Vomiting 2 Diarrhoea 1 Breathlessness 1 Myocardial infarction 1 Thrombophlebitis 1	Confusion 2 Vagueness 1 Poor concentration 2 Delusion 1 Depression 3 Lethargy 2 Weepiness 2 Anxiety 5 Irritability 2 Nausea/Vomiting 1 Constipation 1 Influenza 1 Bronchopneumonia 1 Joint pains 1 Fractured femur 1	
Withdrawal during active treatments (Chlor-methiazol and triazolam)	1.Sudden death from myocardial infarction (week3) 2.Dyspnoea secondary to carcinoma of lung (week 4) 3.Patient withdrew consent as a protest against her social circumstances (week 4)	1.patint requested withdrawal because he felt `tablets were making him nervous` (week 3) 2.Bronchopneumonia (week 3) 3.developed paranoid delusions (week 3) 4.increasing confusion and irritability (week 4) 5.Fall resulting in fractured femur (week 4) 6. Care staff requested withdrawal because patient was `increasingly irrational, unco-operative and irritable` (week 5. Adverse events relating to the CNS were more common in the triazolam group	
Overstall und Oldman (1987)	No differences between the treatment groups in the incidence and severity of adverse events.-> n.a.	1 withdrawn because of vomiting 1 withdrawn because of prescribing error	1 died on day 5 1 withdrew on day 3 because she thought the tablets kept her awake
Harenko (1974)	1 case: Sweating at the start of treatment ➤ Did not lead to an interruption of the trial	5 cases:muscular weakness, nausea and worsening of the patient's mental condition ➤ Did not lead to an interruption of the trial	
Reasons for discontinuation or interruption of treatment (24 Patients)	2 cases: Refusal to take medication 1 case: Severe `hang-over` effects	15 cases: Severe `hang-over` effects, both sleepiness and muscular weakness 3 cases: Respiratory tract infections 1 case: Urinary tract infections 2 cases: Nausea	
Magnus (1978)	Few and mild n.a.		n.a.

Clinical Study (year)	Clormethiazole Side-effects	Active Control Side-effects	Placebo Side-effects
Ather et al. (1986)	Drowsiness 10 Dizziness/unsteadiness 1 Faintness 1 Lethargy 1 Anxiety 1 Depression 1 Confusion 2 Talkativeness 1 Agitation 4 Aggression 1 Noisiness 1 Non-cooperation 1 Incontinence 1 Vomiting 1 Diarrhoea 2	Drowsiness 17 (p < 0,05) Dizziness/unsteadiness 7 (p < 0,05) Collapse/black-out 2 Slurred speech 1 Immobility 1 Insomnia 1 Depression 1 Talkativeness 1 Agitation 1 Aggression 1 Incontinence 1 Vomiting 1 Diarrhoea 1 Bronchopneumonia 1	
Middleton (1978)	In both groups adverse reactions were few and predictable (most common: Drowsiness during the day) n.a. 2 patients removed from the study because of increasing confusion and daytime drowsiness respectively	1 patient complained of nasty taste in the morning 1 patient became incontinent during the trial n.a.	

Legend: n.a. no data available

4.5.4 Analysen weiterer Outcomes

Bezüglich der Outcomes wie Unruhe, Erregungs- und Verwirrheitszustände war die Studienlage nicht ausreichend für eine Metaanalyse, weil keine vergleichbaren Endpunkte vorlagen. Vereinzelt wurden jedoch die Wirksamkeit von Clomethiazol bei Unruhe, Erregungs- und Verwirrheitszustände untersucht (Magnus 1978; Ather et al., 1986). Bei älteren Patienten mit Demenz zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo in den klinischen Aspekten Schlaf, Unruhe, Stimmung, Vigilanz und Leistungsfähigkeit (Magnus 1978). Die Unterschiede zwischen Clomethiazol und Placebo bzgl. Mobilität, Orientierung, Kommunikation und Selbstversorgung waren statistisch nicht signifikant (Magnus 1978).

Ather et al. verglichen Clomethiazol und Thioridazin bei unruhigen, älteren Menschen mit Verwirrheitszuständen. Clomethiazol war hier besser verträglich als Thioridazin. Beide Substanzen führten zu einer signifikanten Verbesserung der Bewegungs- und Leistungsfähigkeit und zeigten vergleichbare Verbesserungen bei Unruhe gegenüber den Aufnahmewerten. Verwirrheitszustände und nächtliches Erwachen konnte durch Clomethiazol signifikant besser kontrolliert werden (p < 0,05). Zudem konnte die Frequenz des nächtlichen Erwachens in der Clomethiazolgruppe signifikant reduziert werden (Ather et al., 1986). Demzufolge erwies sich Clomethiazol als wirksames Hypnotikum (Beruhigungsmittel) sowohl für die Nacht, als auch am Tag zur Kontrolle von Verhaltensstörungen bei älteren Patienten mit Demenz. Es zeigte sich

eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo in den klinischen Aspekten Schlaf, Unruhe, Stimmung, Vigilanz und Leistungsfähigkeit. Verwirrheitszustände und nächtliches Erwachen konnte durch Clomethiazol signifikant besser kontrolliert werden konnten ($p < 0,05$).

4.6 Risk of Bias

Eine Übersicht über den Risk of bias für die einzelnen Studien findet sich in Abbildung 14. Die adäquate Randomisierung und verdeckte Zuordnung „Selektionsbias“ wurden in allen acht eingeschlossenen Studien mit „unklar“ bewertet, da keine Studie hierzu nähere Informationen erhielt. Bezüglich „Performanzbias“ enthielten sechs Studien keine weiteren Informationen zur Verblindung der Patienten (Harenko 1974; Magnus 1978; Ather et al., 1986; Bayer et al., 1986; Pathy et al., 1986; Overstall and Oldman 1987). Bezüglich Pathy (1974) gab es ein geringes Risiko und bzgl. Middleton (1987) ein hohes Risiko. Zur Verblindung des Personals „Performanzbias“ gab es in sieben Studien keine Informationen, sodass hier ein „unklar“ vergeben wurde (Harenko 1974; Pathy 1974; Magnus 1978; Ather et al., 1986; Bayer et al., 1986; Pathy et al., 1986; Overstall and Oldman 1987). Bei Middleton war das Personal nicht verblindet (Middleton 1978).

Bei allen acht inkludierten Studien gab es keine Informationen zur Verblindung der Ergebnisbewertung (Detektionsbias).

Unvollständige Ergebnisdaten (Verschleißbias) wurden bei sechs Studien (Harenko 1974; Pathy 1974; Ather et al., 1986; Bayer et al., 1986; Pathy et al., 1986; Overstall and Oldman 1987) mit hohem Risiko, bei Magnus mit geringem Risiko und bei Middleton als „unklar“ bewertet (Magnus 1978; Middleton 1978). Für keine der acht Studien liegt ein einsehbares Studienprotokoll „reportingbias“ vor, weswegen alle acht Studien mit „unklar“ bzgl. „selective reporting“ bewertet wurden. Sechs Studien wurden mit hohem Risiko bei sonstiger Bias „Other bias“ bewertet. Hierzu wurden Studien mit „Cross-Over“ design generell mit hohem Risiko bewertet, da die Substanzen eventuell nicht angemessen ausgewaschen werden können (Harenko 1974; Pathy 1974; Magnus 1978; Pathy et al., 1986). Bezüglich Pathy (1974) wurde ein hohes Risiko aufgrund der vielen Placebo Reaktoren vergeben (Pathy 1974). Bezüglich Bayer et al. (1986) wurde ein hohes Risiko aufgrund eines möglichen Messfehlers beim Ablesen der Daten vergeben. Hier wurden die Daten einer Abbildung des Papers extrahiert, da wir keinen Zugang zu den Rohdaten haben (Bayer et al., 1986). Die Studie von Middleton (1978) berichtet von fünf Patienten, die während der Untersuchung die Medikation gewechselt haben (Middleton 1978). Die Teilnehmeranzahl in der Studie von (Magnus 1978) ist gering und hierzu fehlt wie

bei allen anderen eingeschlossenen Studien ein Flowchart und Studienregistrierung, um zu erfahren, wie der tatsächliche Verlauf war. Bei zwei Studien war kein weiterer risk of bias erkennbar, weswegen diese mit geringem Risiko bewertet wurden (Ather et al., 1986; Overstall and Oldman 1987).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants (performance bias)	Blinding of personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Pathy (1975)	?	?	+	?	?	-	?	-
Pathy et al. (1986)	?	?	?	?	?	-	?	-
Bayer et al. (1986)	?	?	?	?	?	-	?	-
Overstall & Oldman (1986)	?	?	?	?	?	-	?	+
Harenko (1975)	?	?	?	?	?	-	?	-
Magnus (1978)	?	?	?	?	?	+	?	-
Ather et al. (1986)	?	?	?	?	?	-	?	+
Middleton (1978)	?	?	-	-	?	?	?	-

? = unclear
- = high risk
+ = low risk

Abbildung 14 Biasrisiko/ Verzerrungsrisiko in den einzelnen Studien

5 DISKUSSION

5.1 Zusammenfassung der Evidenz

In dieser Meta-Analyse wurde die Wirksamkeit von Clomethiazol im Hinblick auf dessen hypnotische Wirkung und potenzielle Verwendung als Hypnotikum/Sedativum bei älteren Patienten untersucht. Außerdem wurden die Abbruchraten und Nebenwirkungen wie Tagesmüdigkeit und morgendlicher Überhang als Maß für die Sicherheit und Verträglichkeit des Medikaments mit Placebo und Vergleichssubstanzen verglichen. Für die Untersuchung von Clomethiazol als Hypnotikum/Sedativum bei älteren Patienten mit Schlafstörungen wurden insgesamt sieben doppelblinde randomisierte und eine randomisiert kontrollierte Studie ohne Doppelverblindung aus den Jahren 1960-2021 eingeschlossen. Aufgrund der großen Heterogenität der Studien wurden unterschiedliche Zielparameter definiert, wenn jeweils mindestens zwei der acht Studien diesen untersuchten. Dazu gehörten die Outcomes Schlafdauer, Einschlafzeit, Schlafqualität, Abbruchraten und „hang-over“- Effekte.

Unter Clomethiazol zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Schlafdauer im Vergleich zu Placebo, nicht jedoch gegenüber anderen Sedativa. Clomethiazol zeigte jedoch eine signifikante Überlegenheit bezüglich der Schlafqualität im Vergleich zu den hypnotischen Substanzen Nitrazepam und Temazepam.

Im Vergleich zu anderen Sedativa wurde bezüglich der Einschlafzeit "onset of sleep" kein signifikanter Unterschied festgestellt. Eine Meta-Analyse zu diesem Zielparameter im Vergleich zu Placebosubstanzen war aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage nicht möglich.

Bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit waren Abbruchraten unter Clomethiazol-Behandlung im Vergleich zu anderen Medikamenten signifikant niedriger, zeigten aber keinen Unterschied zu Placebo. Das Kriterium „Hang-over“ bzw. Tagesmüdigkeit wurde zwar deutlich seltener unter Clomethiazol als unter den Vergleichssubstanzen berichtet, jedoch waren die Unterschiede aufgrund der großen Studienheterogenität nicht signifikant.

Zusammenfassend ergeben unsere Analysen bezüglich der Wirkung von Clomethiazol bei Menschen über 60 auf den Schlaf eine längere Schlafdauer vs. Placebo, sowie eine Überlegenheit bezüglich der Schlafqualität im Vergleich zu anderen hypnotischen Substanzen. Die Einschlafzeit hingegen unterschied sich nicht signifikant. Insgesamt zeigte sich für Clomethiazol unter Berücksichtigung der wenigen Angaben ein gutes Sicherheitsprofil mit signifikant nied-

rigeren Abbruchraten und weniger morgendlichen Überhang oder Tagesmüdigkeit. Hinsichtlich der Entwicklung einer Abhängigkeit oder Toleranz unter Clomethiazol-Behandlung wurden in den Studien keine Informationen gefunden. Allerdings war in allen Studien die Behandlungsdauer oder die Beobachtungszeit nicht ausreichend, um solche Folgen zu erfassen.

Eine Metaanalyse für den Vergleich der sonstigen möglichen Nebenwirkungen war aufgrund fehlender Angaben in den Studien nicht möglich. Rein deskriptiv zeigte sich in den Clomethiazol-Gruppen jedoch keine erhöhte Rate an Nebenwirkungen, wenn man die einzelnen Aussagen der acht Studien einbezog. Nebenwirkungen waren im Allgemeinen selten und nicht schwerwiegend. Die häufigsten Nebenwirkungen bei älteren Menschen waren Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, gastrointestinale Symptome, Übelkeit/Erbrechen (Pathy 1974; Middleton 1978; Ather et al., 1986; Bayer et al., 1986; Pathy et al., 1986) und Schwitzen (Harenko 1974).

Clomethiazol wurde 1961 in Deutschland mit ausgezeichneten Ergebnissen bei der Behandlung des Alkoholdelirs eingeführt (Sattes 1964; Huffmann and Leven 1965; Bergener 1966; Salum 1966; Glatt and Frisch 1969; Athen et al., 1977; Glatt 1980). Nach Athens et al. lag die Letalitätsrate unter der Behandlung mit Clomethiazol bei Null im Vergleich zur Behandlung mit Neuroleptika, bei denen die Letalitätsrate bei 6 % lag, wobei es unter Clomethiazol zusätzlich zu einer Verkürzung des Delirs kam (Athen et al., 1977).

Clomethiazol wurde in einzelnen Studien zusätzlich bereits zuverlässig und erfolgreich bei hyperaktivem Delir in der Geriatrie eingesetzt. Es galt auch als gut verträgliches Sedativum, vor allem wegen des Fehlens störender Nebenwirkungen (Gastager et al., 1964; Bergener 1966; Zgaga 1971). Nach Gastager et al. waren die Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Clomethiazol im Vergleich zur guten Wirksamkeit gering und führten nur in Einzelfällen zum Absetzen des Medikaments (Gastager et al., 1964). Witts und Kollegen berichteten bei einer pharmakokinetischen Untersuchung von Clomethiazol ebenfalls von einer geringeren Toxizität und einem akzeptableren Nebenwirkungsspektrum (Witts et al., 1979).

In älteren Publikationen wurde von einem prolongierten Gebrauch von Clomethiazol abgeraten. In einem Artikel im *British Journal of Psychiatry* kam es bei zwei Patienten nach dem Absetzen zur Entwicklung eines Entzugsdeliriums, nachdem die Dosis engmaschig erhöht wurde (Reilly 1976). Die Warnung bezog sich allerdings nur auf einzelne Kasuistiken.

In der Literatur wird von Fällen berichtet, in denen sich die Clomethiazol-Abhängigkeit nicht nur als Folge einer Alkoholabhängigkeit oder eines Drogen-/Arzneimittelmissbrauchs entwickelt, sondern auch primär durch Clomethiazol als Hauptauslöser entstanden ist (Gregg and

Akhter 1979). Bereits 1990 beobachtete Braunwarth das gefährliche Verhalten einiger Heroinabhängiger, die ihre Drogen regelmäßig mit Clomethiazol kombinierten. Er wies auf die Notwendigkeit einer strengeren Indikationsstellung durch ärztliche Verordnung hin, insbesondere bei Personen mit vorangegangenem Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder anderer psychotroper Substanzen (Braunwarth 1990). Hinsichtlich einer möglichen Toleranzentwicklung bei 50 Patienten eines Altersheimes (zwischen 70 und 90 Jahren) fand Zgaga keine Hinweise auf eine Medikamentenabhängigkeit nach längerer Behandlung über fünf Monate vom Februar bis Juni 1969 (Zgaga 1971). Die Gefahr der Gewöhnung und Abhängigkeit war bei der Anwendung von Clomethiazol bei organischen Psychosen und Erregungszuständen in der Geriatrie in einer Studie von Sattes ebenfalls nicht ausgeprägt (Sattes 1969). Dennoch fordert die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft aufgrund von Berichten über eine Medikamentenabhängigkeit eine strenge Indikationsstellung für Clomethiazol mit einer nur kurzzeitigen Anwendung und nur bei stationären Patienten (Keup 1977).

Andere schwerwiegende Nebenwirkungen wie Herzstillstand und Atemdepression werden eher mit der intravenösen Behandlung von Delirium tremens mit Chlormethiazol in Verbindung gebracht (Gsell et al., 1972).

Trotz der schwerwiegenden Nebenwirkungen wie einem möglichen Herzstillstand und Atemdepression bei der intravenösen Behandlung des Delirium tremens mit Clomethiazol galt das Medikament lange Zeit als Mittel der Wahl und spielt auch heute in diesem Bereich bei besonders schweren Fällen weiterhin eine wichtige Rolle (Gsell et al., 1972). Zu betonen ist, dass diese unerwünschten Ereignisse ausgeprägter bei intravenöser Gabe auftreten und durch die Überwachung der Schlaftiefe, der Atmung und des Kreislaufs während der Behandlung vermieden werden können (Sattes 1979). Bei der oralen Verabreichung des Medikaments ist diese Nebenwirkung selten. Vor allem Patientengruppen, wie Asthmapatienten, sind jedoch bezüglich einer möglichen Atemdepression gefährdet.

In der Literatur wurden Todesfälle berichtet, bei denen Clomethiazol als Hauptursache als Risikofaktor identifiziert wurde. Eine Clomethiazol-Überdosierung zusammen mit anderen Auslösern hatte in diesen Fällen zum Tod geführt. Dies wurde durch eine gaschromatographische Untersuchung des Blutes bestätigt. Dies deutet auf einen engen therapeutischen Bereich von Clomethiazol, aber insbesondere auf die Gefährdung durch Mischintoxikationen hin (Klug and Schneider 1984). Schwere Chlormethiazol-Intoxikationen können zu komatösen Zuständen mit nachfolgendem Herzstillstand, vermehrter Sekretion in den oberen Atemwegen, zentral ausgelöster Atemdepression, Hypotonie, Hypothermie und Depression des Herz-Kreislauf-Systems

führen (Castleden et al., 1979; Illingworth et al., 1979; Calverley et al., 1982; Calverley et al., 1984).

Außerdem wird in pharmazeutischen Datenbanken und in den Leitlinien (u.a. S3 Leitlinie Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen) berichtet, dass Clomethiazol zu einer Abhängigkeit führen kann. Patienten mit Drogen- oder Alkoholabhängigkeit sind dabei besonders gefährdet, eine Abhängigkeit mit entsprechenden Folgen zu entwickeln. Daher wird von einer Anwendung für mehr als 14 Tage (Ausnahme: "Anwendung nur bei anhaltendem Delirium unter Abwägung des therapeutischen Nutzens gegen das Risiko einer Clomethiazol-Abhängigkeit") aktuell abgeraten (Rote Liste, 2021).

Aus diesen Gründen ist bei der ambulanten Therapie von Schlafstörungen eine engmaschige medizinische Überwachung der Patienten unerlässlich.

Die hier aufgeführten Risikofaktoren sind allerdings in der von uns untersuchten Altersgruppe über 60 zumindest selten, wenn man die Abhängigkeit von Drogen und psychotropen Substanzen betrachtet. Dagegen wäre hier eher eine Alkoholabhängigkeit bzw. schädlicher Gebrauch oder eine bestehende Abhängigkeit von Benzodiazepinen zu beachten, die in dieser Altersgruppe häufiger anzutreffen ist. Bei dementen und deliranten Patienten mit Schlaf- und Verhaltensstörungen würden aber auch diese Aspekte kaum eine Rolle spielen und den Einsatz von Clomethiazol verhindern.

Hinsichtlich des möglichen Abhängigkeitspotenzials von Clomethiazol kann diese Metaanalyse aufgrund fehlenden, bzw. nur vereinzelter Angaben der acht Studien bei unzureichender Behandlungsdauer bzw. Beobachtungszeit keine Schlussfolgerungen ziehen.

Aktuell sind Benzodiazepine die meist verordneten Mitteln bei Schlafstörungen, auch bei Patienten ab 60 Jahren. Ein wichtiger Vorteil der Benzodiazepine gegenüber den Clomethiazol ist ihre große therapeutische Breite. Eine Anpassung an die individuellen therapeutischen Bedürfnisse ist daher mit Benzodiazepinen besser möglich. Dies macht den Einsatz von Benzodiazepinen in der ambulanten Therapie möglicherweise etwas einfacher. Allerdings ist bei langfristiger Anwendung in der Therapie chronischer Schlafstörungen eine Toleranzentwicklung unvermeidlich, die zu unzureichender Wirkung und Abhängigkeitsrisiko führt (Hohagen et al., 1993). Zudem wirken Benzodiazepine oftmals nicht bei schweren Schlafstörungen mit Unruhe und Verwirrtheitssyndromen. Deshalb erscheint es wichtig weitere mögliche Alternativen zu identifizieren. Aufgrund des pharmakologischen Profils von Clomethiazol mit einer sehr gut sedierenden Wirkung und in Studien mehrfach gezeigten, geringem Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzial, gerade bei älteren Menschen erscheint Clomethiazol eine relevante Option

bei schwer zu behandelnden Schlafstörungen, insbesondere auch bei Unruhe, zu sein. Wegen der Nebenwirkungen und Risiken mag bei schweren Syndromen und somatischen Komorbiditäten individuell auch eine stationäre Einstellung sinnvoll und sicherer sein.

Bei Chlomethiazol, wie auch bei Benzodiazepinen, kann es nach dem Absetzen auch ohne entstandenen Abhängigkeit zu Rebound-Effekten kommen, was wiederum zu einer Verschlechterung des Schlafes führen kann. Zu den möglichen Entzugserscheinungen nach Absetzen einer Langzeittherapie mit Clomethiazol, oder nach abruptem Absetzen auch nach kurzer intensiver Behandlung, gehören innere Unruhe, Zittern, organische Psychosen (einschließlich Angstzustände, Halluzinationen), Schlafstörungen, Krampfanfälle, Kopfschmerzen und Halluzinationen. Daher wird immer ein Ausschleichen der Therapie empfohlen (Kales et al., 1983) (Rote Liste, 2021). In zwei der acht in dieser Metaanalyse analysierten Studien wurde allerdings, mit Ausnahme der ersten Nacht nach dem Absetzen von Clomethiazol, in der subjektiven Einschätzung der Patienten keine Verschlechterung der Schlafstörung berichtet (Bayer et al., 1986; Pathy et al., 1986). In den restlichen analysierten Studien wurden diesbezüglich keine Angaben gefunden.

In unserer Arbeit wurden nur Studien eingeschlossen, in denen die Patienten nicht im Delir waren, oder sogar psychotische oder agitiert depressive Symptome zeigten. Die Häufigkeit dieser Phänomene ist im Alter hoch (Qaseem et al., 2016; Remi et al., 2019). Diese Arbeit hatte das Ziel die ausschließliche Wirkung auf den Schlaf bei älteren Patienten zu untersuchen, wobei eine mögliche Abhängigkeit, bzw. Absetz- und Rebound Phänomene, gerade bei dieser Patientengruppe, nicht vernachlässigt werden sollten. „Low dose“ Benzodiazepinabhängigkeiten, unerwünschte Wirkungen oder Gewöhnungen an Schlafmittel werden häufig beobachtet (Gerlach et al., 2018) und können Folgeerscheinungen, wie kognitive Störungen oder eine erhöhte Sturzgefährdung, mit sich ziehen. Interessanterweise wurden in den hier eingeschlossenen acht Studien nur Absetzerscheinungen vereinzelt nach der ersten Nacht berichtet. Auch andere Studien, die nicht in diese Metaanalyse eingeschlossen wurden, berichteten ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Schlafverbesserung. Nach Evans et al. (1972) führte die Verabreichung von Clomethiazol zu einem Anstieg der Gesamtschlafdauer und einer Verkürzung der Einschlafzeit. Diese Studie wurde allerdings bei gesunden jüngeren Probanden durchgeführt. In dieser Studie beobachtete man hingegen etwas längere Rebound-Effekte von ca. vier Tagen nach dem Absetzen von Clomethiazol (Evans et al., 1972). Darüber hinaus beobachteten Liljenberg et al.

(1986) eine Steigerung der Schlafeffizienz bei älteren gesunden Probanden. Anhand der Selbstbeurteilung der Probanden führte die Clomethiazol Behandlung zu einer signifikanten Verbesserung der Schlafqualität. Des Weiteren kam es auf Basis von Schlafprotokollen und Selbsteinschätzung zu keiner Rebound-Insomnie und Hang-over-Effekte nach dem Absetzen der Medikation. Objektive EEG Messungen deuten ebenfalls nur auf geringfügige Rebound-Effekte hin (Liljenberg et al., 1986).

In vereinzelt Studien wurde die Wirksamkeit von Clomethiazol bei Erregungs- und Verwirrheitszuständen untersucht (Magnus 1978; Ather et al., 1986). Bei älteren Patienten mit Demenz zeigte Clomethiazol eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo in den klinischen Aspekten Schlaf, Unruhe, Stimmung, Vigilanz und Leistungsfähigkeit (Magnus 1978) auf. Die Unterschiede zwischen Clomethiazol und Placebo bei Mobilität, Orientierung, Kommunikation und Selbstversorgung waren statistisch nicht signifikant (Magnus 1978). Ather et al. verglichen Clomethiazol und Thioridazin bei agitierten älteren Menschen mit Verwirrheitszuständen. Clomethiazol war dabei besser verträglich als Thioridazin. Beide Wirkstoffe führten zu einer signifikanten Verbesserung der Belastungs- und Leistungsfähigkeit und zeigten vergleichbare Verbesserungen der Erregungszustände im Vergleich zu den Einnahmewerten. Verwirrheitszustände und nächtliches Erwachen wurden durch Clomethiazol signifikant besser kontrolliert. Darüber hinaus war die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens in der Clomethiazol-Gruppe signifikant reduziert (Ather et al., 1986). Demnach erwies sich Clomethiazol als wirksames Hypnotikum (Sedativum) zur Kontrolle von Verhaltensstörungen bei älteren Patienten mit Demenz sowohl nachts, als auch tagsüber. Es zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo in den klinischen Aspekten Schlaf, Unruhe, Stimmung, Vigilanz und Leistung. Verwirrheitszustände und nächtliches Aufwachen wurden durch Clomethiazol signifikant besser kontrolliert.

Aufgrund des pharmakologischen Profils von Clomethiazol mit sehr guter sedierender Wirkung und geringem Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzial, das in Studien mehrfach nachgewiesen wurde, scheint Clomethiazol eine relevante Option bei schwer behandelbaren Schlafstörungen, insbesondere auch bei Unruhe und Verhaltensänderungen, zu sein. Aufgrund der Nebenwirkungen und Risiken kann bei schweren Krankheitsbildern und somatischen Komorbiditäten auch eine stationäre Behandlung individuell sinnvoll und sicherer sein.

In den aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien für die Schlafstörung/Insomnie wird Clomethiazol allerdings nicht als Therapiemöglichkeit aufgeführt, sollte jedoch aufgrund der

hier vorliegenden Ergebnisse zumindest als Therapie der zweiten oder dritten Wahl bei Menschen über 60 diskutiert werden.

5.2 Stärken der Arbeit

Diese Arbeit stellt unseres Wissens die erste systematische Recherche und Analyse aller existierenden Studiendaten zum Einsatz von Clomethiazol bei Schlafstörungen bei Patienten über 60 Jahre dar und bietet damit eine wissenschaftliche Grundlage für weitere randomisiert kontrollierte Studien. Unter Berücksichtigung der oben genannten Einschränkungen zeigte diese Meta-Analyse sehr positive Effekte für den Einsatz von Clomethiazol als mögliches Schlafmittel bei älteren Patienten auf. Die Metaanalyse zeigt zudem klar die Evidenzen auf, die zu einer Aufnahme von Clomethiazol als mögliche Option zur Behandlung schwerer Schlafstörungen bei Patienten über 60 Jahren in die gängigen Leitlinien führen sollte.

5.3 Schwächen /Limitationen Arbeit

Eine gravierende Einschränkung der Aussagen aus dieser Arbeit ist die geringe Gesamtzahl der vorhandenen randomisiert kontrollierten Studien. Darüber hinaus war die Stichprobengröße eher gering. Insgesamt ist die Qualität der Studien, aufgrund des teilweise sehr weit zurückliegenden Publikationsdatums und der teils unzureichend beschriebenen Methodik (alle wurden in den 70er und 80er Jahren durchgeführt, teils keine Angaben zum Randomisierungsverfahren etc.) als mäßig einzustufen. Zudem gab es keine verfügbaren Studienprotokolle oder Studienregistrierungen, weshalb nicht beurteilt werden konnte, ob diese tatsächlich alle Outcomes berichteten oder evtl. hauptsächlich signifikante Ergebnisse publiziert haben. Zudem gab es in den 70er und 80er Jahren andere Qualitätsansprüche als an klinische Studien heutzutage. Dementsprechend wurde beispielsweise die Randomisierungssequenz in keiner der Studien adäquat beschrieben. Dies schließt allerdings nicht aus, dass die Randomisierung heutigen Qualitätsansprüchen eventuell doch genügt.

Bezogen auf das Alter der gefundenen Studien gab es nicht die Möglichkeit, auf die Rohdaten zuzugreifen, so dass die Informationen für die Berechnung der Metaanalyse teilweise unzureichend waren. Verzerrungen können über dessen durch die subjektiven Einschätzungen der Patienten und des Personals, sowie durch die Definition z.B. des Begriffs "Schlafqualität" entstanden sein. Hinzu kommt, dass aufgrund der unterschiedlichen Hauptergebnisse (wir folgten

der Wahl der Prüfer für ihre primären Ergebnisse) der wenigen verfügbaren Studien in einigen Fällen häufig nur drei der acht Studien in die Analyse einbezogen werden konnten. Darüber hinaus waren nicht alle Studien placebokontrolliert und wurden mit unterschiedlichen Einschlussverfahren (Placebo-Run-in und Wash-out-Phasen) durchgeführt. Des Weiteren gab es unterschiedliche Verfahren wie die Cross-over-Studien und die Parallelstudien.

6 ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG

Die medikamentöse Therapie von Schlafstörungen, insbesondere bei älteren Patienten, stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar. Zugelassene Sedativa haben zumeist ein hohes Abhängigkeitspotenzial und sind nicht für die Dauertherapie zugelassen. Dieser Umstand erfordert weitere Untersuchungen zu anderen potenziellen Substanzen, zu denen auch Clomethiazol gezählt wird. Zusammenfassend ist diese Arbeit die erste Metaanalyse, die Daten zum Einsatz von Clomethiazol bei älteren Patienten mit Schlafstörungen untersucht. Die Arbeit zeigt bei Patienten über 60 mit Schlafstörungen gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung der Schlafdauer unter Clomethiazol und gegenüber Vergleichssubstanzen wie die Benzodiazepine Nitrazepam und Temazepam eine signifikant bessere Schlafqualität. Die Wirkung auf Schlafdauer und Einschlafzeit unterschied sich unter Clomethiazol nicht von Vergleichssubstanzen. Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit zeigt die Metaanalyse insgesamt niedrige Abbruchraten und eine signifikante Überlegenheit bezüglich des Überhangs am Morgen, sowie Tagesmüdigkeit im Vergleich zu anderen Substanzen.

Derzeit wird Clomethiazol in den Leitlinien zur Behandlung von Schlafstörungen nicht erwähnt. Auf Basis dieser Metaanalyse, sowie der bestehenden Literatur und den Erfahrungen aus anderen klinischen Einsatzgebieten, erscheint ein Einsatz von Clomethiazol bei älteren Patienten mit Schlafstörungen zumindest als weitere Option im stationären oder auch ambulanten Setting mit engmaschiger Kontrolle durchaus denkbar und sollte diskutiert werden. Clomethiazol könnte, insbesondere im Vergleich zu Benzodiazepinen, eine Alternative bei der Behandlung von hartnäckigen oder schweren Schlafstörungen bei Menschen in höherem Alter darstellen. Vor allem bei unklaren deliranten Syndromen oder Agitation kann die Wirkung stärker sein als bei Benzodiazepinen, deren Einsatz möglichst restriktiv bei älteren Menschen erfolgen sollte.

Insbesondere bezüglich möglicher Nebenwirkungen, sowie kardiopulmonale Kontraindikationen und des Abhängigkeitspotenzials wären allerdings weitere prospektiv kontrollierte Studien sinnvoll. Diese Risiken müssen zumindest beachtet und sollten in einer evidenzbasierten Empfehlung berücksichtigt werden. Eine Aufnahme in die Leitlinien sollte anhand dieser Arbeit jedoch in jedem Fall in Erwägung gezogen werden.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Ancoli-Israel, S. and J. R. Cooke (2005): Prevalence and comorbidity of insomnia and effect on functioning in elderly populations. *J Am Geriatr Soc* 53, S264-271.
- 2 Ancoli-Israel, S. and J. L. Martin (2006): Insomnia and daytime napping in older adults. *J Clin Sleep Med* 2, 333-342.
- 3 Anheyer, D., H. Haller, P. Klose, H. Cramer and G. Dobos (2018): [Herbal medicines for psychiatric disorders]. *Nervenarzt* 89, 1009-1013.
- 4 Aserinsky, E. and N. Kleitman (1953): Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 118, 273-274.
- 5 Asher, G. and P. Sassone-Corsi (2015): Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell* 161, 84-92.
- 6 Ashton, H. (1994): Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs* 48, 25-40.
- 7 Athen, D., H. Hippus, R. Meyendorf, C. Riemer and C. Steiner (1977): [Comparison of the effectiveness of neuroleptics and chlormethiazol in the treatment of alcoholic delirium (author's transl)]. *Nervenarzt* 48, 528-532.
- 8 Ather, S. A., S. H. Shaw and M. J. Stoker (1986): A comparison of chlormethiazole and thioridazine in agitated confusional states of the elderly. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 329, 81-91.
- 9 Bachhuber, M. A., S. Hennessy, C. O. Cunningham and J. L. Starrels (2016): Increasing Benzodiazepine Prescriptions and Overdose Mortality in the United States, 1996-2013. *Am J Public Health* 106, 686-688.
- 10 Baglioni, C., S. Nanovska, W. Regen, K. Spiegelhalder, B. Feige, C. Nissen, C. F. Reynolds and D. Riemann (2016): Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol Bull* 142, 969-990.
- 11 Baglioni, C., W. Regen, A. Teghen, K. Spiegelhalder, B. Feige, C. Nissen and D. Riemann (2014): Sleep changes in the disorder of insomnia: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev* 18, 195-213.
- 12 Baglioni, C., K. Spiegelhalder, C. Lombardo and D. Riemann (2010): Sleep and emotions: a focus on insomnia. *Sleep Med Rev* 14, 227-238.
- 13 Baldwin, H. A., M. I. Colado, T. K. Murray, R. J. De Souza and A. R. Green (1993): Striatal dopamine release in vivo following neurotoxic doses of methamphetamine and effect of the neuroprotective drugs, chlormethiazole and dizocilpine. *Br J Pharmacol* 108, 590-596.
- 14 Bayer, A. J., E. M. Bayer, M. S. Pathy and M. J. Stoker (1986): A double-blind controlled study of chlormethiazole and triazolam as hypnotics in the elderly. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 329, 104-111.

- 15 Bergener, M. (1966): EEG-changes during treatment of delirium tremens with chlormethiazole. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 192, 65-85.
- 16 Bergener, M. and K. Neller (1966): Clinical use of chlormethiazole in geriatric psychosis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 192, 187-190.
- 17 Berger, H. (1929): Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 87, 527-570.
- 18 Berger, M. M. (1999): Feedback in dynamic psychotherapy: clinical applications. *J Am Acad Psychoanal* 27, 407-416.
- 19 Borbely, A. A., S. Daan, A. Wirz-Justice and T. Deboer (2016): The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res* 25, 131-143.
- 20 Braunwarth, W. D. (1990): [Indications for the use of chlormethiazole]. *Fortschr Med* 108, 504-506.
- 21 Buscemi, N., B. Vandermeer, C. Friesen, L. Bialy, M. Tubman, M. Ospina, T. P. Klassen and M. Witmans (2007): The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med* 22, 1335-1350.
- 22 Buysse, D. J. (2013): Insomnia. *JAMA* 309, 706-716.
- 23 Calverley, P. M., V. Brezinova, N. J. Douglas, J. R. Catterall and D. C. Flenley (1982): The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 126, 206-210.
- 24 Calverley, P. M., G. L. Carmichael and D. B. Scott (1984): The effect of chlormethiazole on the hypoxic drive to breathing in normal man. *Br J Clin Pharmacol* 18, 163-167.
- 25 Carrier, J., S. Land, D. J. Buysse, D. J. Kupfer and T. H. Monk (2001): The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology* 38, 232-242.
- 26 Castleden, C. M., C. F. George and E. M. Sedgwick (1979): Chlormethiazole--no hangover effect but not an ideal hypnotic for the young. *Postgrad Med J* 55, 159-160.
- 27 Centerholt, C., M. Ekblom, T. Odergren, O. Borga, G. Popescu, K. H. Molz, A. Couturier and A. Weil (2003): Pharmacokinetics and sedative effects in healthy subjects and subjects with impaired liver function after continuous infusion of clomethiazole. *Eur J Clin Pharmacol* 59, 117-122.
- 28 Cheek, R. E., J. L. Shaver and M. J. Lentz (2004): Lifestyle practices and nocturnal sleep in midlife women with and without insomnia. *Biol Res Nurs* 6, 46-58.
- 29 Chouinard, G. (2004): Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry* 65 Suppl 5, 7-12.

- 30 Cipriani, G., C. Lucetti, S. Danti and A. Nuti (2015): Sleep disturbances and dementia. *Psychogeriatrics* 15, 65-74.
- 31 Cohen, J. (1988): *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* New York, London, Lawrence Erlbaum Associates;
- 32 Cole, M. G. and N. Dendukuri (2003): Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 160, 1147-1156.
- 33 Cooke, J. R. and S. Ancoli-Israel (2011): Normal and abnormal sleep in the elderly. *Handb Clin Neurol* 98, 653-665.
- 34 Cricco, M., E. M. Simonsick and D. J. Foley (2001): The impact of insomnia on cognitive functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc* 49, 1185-1189.
- 35 da Silva, A. A., R. G. de Mello, C. W. Schaan, F. D. Fuchs, S. Redline and S. C. Fuchs (2016): Sleep duration and mortality in the elderly: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Open* 6, e008119.
- 36 Dehlin, O. (1986): Hypnotic effect of chlormethiazole in geriatric patients during long-term treatment. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 329, 112-115.
- 37 Duffus, G. M., M. E. Tunstall and I. MacGillivray (1968): Intravenous chlormethiazole in pre-eclamptic toxemia in labour. *Lancet* 1, 335-337.
- 38 Dundar, Y., S. Dodd, J. Strobl, A. Boland, R. Dickson and T. Walley (2004): Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 19, 305-322.
- 39 Ellis, J. G., P. Gehrman, C. A. Espie, D. Riemann and M. L. Perlis (2012): Acute insomnia: current conceptualizations and future directions. *Sleep Med Rev* 16, 5-14.
- 40 Espie, C. A., N. M. Broomfield, K. M. MacMahon, L. M. Macphee and L. M. Taylor (2006): The attention-intention-effort pathway in the development of psychophysiological insomnia: a theoretical review. *Sleep Med Rev* 10, 215-245.
- 41 Evans, J. I., S. A. Lewis and M. Tinker (1972): Chlormethiazole, sleep, and drug withdrawal. *Psychol Med* 2, 239-247.
- 42 Feige, B., A. Al-Shajlawi, C. Nissen, U. Voderholzer, M. Hornyak, K. Spiegelhalder, C. Kloepfer, M. Perlis and D. Riemann (2008): Does REM sleep contribute to subjective wake time in primary insomnia? A comparison of polysomnographic and subjective sleep in 100 patients. *J Sleep Res* 17, 180-190.
- 43 Feige, B., C. Baglioni, K. Spiegelhalder, V. Hirscher, C. Nissen and D. Riemann (2013): The microstructure of sleep in primary insomnia: an overview and extension. *Int J Psychophysiol* 89, 171-180.

- 44 Foley, D. J., A. A. Monjan, S. L. Brown, E. M. Simonsick, R. B. Wallace and D. G. Blazer (1995): Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep* 18, 425-432.
- 45 Fung, C. H., M. V. Vitiello, C. A. Alessi, G. A. Kuchel, A. N. S. C. P. Committee and Faculty (2016): Report and Research Agenda of the American Geriatrics Society and National Institute on Aging Bedside-to-Bench Conference on Sleep, Circadian Rhythms, and Aging: New Avenues for Improving Brain Health, Physical Health, and Functioning. *J Am Geriatr Soc* 64, e238-e247.
- 46 Gastager, H., I. Haas and E. Weinkamer (1964): [Experimental Report on the Application of Distaneurin in Psychiatry]. *Wien Klin Wochenschr* 76, 639-644.
- 47 Geiger-Brown, J. M., V. E. Rogers, W. Liu, E. M. Ludeman, K. D. Downton and M. Diaz-Abad (2015): Cognitive behavioral therapy in persons with comorbid insomnia: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 23, 54-67.
- 48 Gerlach, L. B., I. R. Wiechers and D. T. Maust (2018): Prescription Benzodiazepine Use Among Older Adults: A Critical Review. *Harv Rev Psychiatry* 26, 264-273.
- 49 Gertz, H. J. and S. Kanowski (1989): [Sleep disorders in the aged and their treatment]. *Wien Med Wochenschr* 139, 253-256.
- 50 Gibson, E. M., W. P. Williams, 3rd and L. J. Kriegsfield (2009): Aging in the circadian system: considerations for health, disease prevention and longevity. *Exp Gerontol* 44, 51-56.
- 51 Glass, J., K. L. Lanctot, N. Herrmann, B. A. Sproule and U. E. Busto (2005): Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 331, 1169.
- 52 Glatt, M. M. (1980): [Distaneurin therapy in old age cerebral sclerosis and in alcohol withdrawal syndrome. Possibilities and limitations]. *Fortschr Med* 98, 784-786.
- 53 Glatt, M. M. and P. Frisch (1969): Chlormethiazole in alcoholism. *Curr Psychiatr Ther* 9, 132-135.
- 54 Green, A. R., A. Misra, K. E. Hewitt, M. F. Snape and A. J. Cross (1998): An investigation of the possible interaction of clomethiazole with glutamate and ion channel sites as an explanation of its neuroprotective activity. *Pharmacol Toxicol* 83, 90-94.
- 55 Gregg, E. and I. Akhter (1979): Chlormethiazole abuse. *Br J Psychiatry* 134, 627-629.
- 56 Gsell, S., G. Ossenkopp and H. D. Weigeldt (1972): [Apnea and heart arrest following distaneurin therapy. Clinical, neurophysiological and neuropathological aspects]. *Nervenarzt* 43, 635-639.
- 57 Gulia, K. K. and V. M. Kumar (2018): Sleep disorders in the elderly: a growing challenge. *Psychogeriatrics* 18, 155-165.

- 58 Haar, H. W. t. (1977): A comparison of chlormethiazole and haloperidol in the treatment of elderly patients with confusion of organic and psychogenic origin: a double-blind crossover study. *Pharmatherapeutica* 1.
- 59 Harenko, A. (1974): A comparison between chlormethiazole and nitrazepam as hypnotics in psycho-geriatric patients. *Curr Med Res Opin* 2, 657-663.
- 60 Harvey, P. K., T. W. Higenbottam and L. Loh (1975): Chlormethiazole in treatment of status epilepticus. *Br Med J* 2, 603-605.
- 61 Haslam, M. T. (1976): Use of chlormethiazole in anxiety states: a double-blind crossover trial. *Pharmatherapeutica* 1, 65.
- 62 Higgins, J. P. T., Green, S. (2008): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. West Sussex: Willey
- 63 Hippus, O. B. H. (2013): Kompodium der Psychiatrischen Pharmakotherapie 9., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage9.
- 64 Hirshkowitz, M., K. Whiton, S. M. Albert, C. Alessi, O. Bruni, L. DonCarlos, N. Hazen, J. Herman, E. S. Katz, L. Kheirandish-Gozal, D. N. Neubauer, A. E. O'Donnell, M. Ohayon, J. Peever, R. Rawding, R. C. Sachdeva, B. Setters, M. V. Vitiello, J. C. Ware and P. J. Adams Hillard (2015): National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health* 1, 40-43.
- 65 Hohagen, F., K. Rink, C. Kappler, E. Schramm, D. Riemann, S. Weyerer and M. Berger (1993): Prevalence and treatment of insomnia in general practice. A longitudinal study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242, 329-336.
- 66 Holbrook, A. M., R. Crowther, A. Lotter, C. Cheng and D. King (2000): Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 162, 225-233.
- 67 Holt, S., S. Schmiedl and P. A. Thurmann (2010): Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 107, 543-551.
- 68 Huedo-Medina, T. B., I. Kirsch, J. Middlemass, M. Klonizakis and A. N. Siriwardena (2012): Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ* 345, e8343.
- 69 Huffmann, G. and B. Leven (1965): [On therapeutic results with Distraneurin in alcoholic and drug deliria]. *Ther Ggw* 104, 1663-1675.
- 70 Hutton, J. D., D. K. James, G. M. Stirrat, K. A. Douglas and C. W. Redman (1992): Management of severe pre-eclampsia and eclampsia by UK consultants. *Br J Obstet Gynaecol* 99, 554-556.
- 71 Illingworth, R. N., M. J. Stewart and D. R. Jarvie (1979): Severe poisoning with chlormethiazole. *Br Med J* 2, 902-903.

- 72 Irish, L. A., C. E. Kline, H. E. Gunn, D. J. Buysse and M. H. Hall (2015): The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. *Sleep Med Rev* 22, 23-36.
- 73 Johnson, J. A., J. A. Rash, T. S. Campbell, J. Savard, P. R. Gehrman, M. Perlis, L. E. Carlson and S. N. Garland (2016): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behavior therapy for insomnia (CBT-I) in cancer survivors. *Sleep Med Rev* 27, 20-28.
- 74 Johnson, R. A. (1976): Adverse neonatal reaction to maternal administration of intravenous chlormethiazole and diazoxide. *Br Med J* 1, 943.
- 75 Jostell, K. G., S. Agurell, L. E. Hollister and B. Wermuth (1978): Kinetics of chlormethiazole in patients with alcohol withdrawal manifestations. *Clin Pharmacol Ther* 23, 181-187.
- 76 Jostell, K. G., D. Fagan, M. Bjork, F. Broberg, R. M. Mitchell, D. B. Scott and B. Ulf (1986): The bioavailability and pharmacodynamics of chlormethiazole in healthy young and elderly volunteers: preliminary findings. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 329, 32-33.
- 77 Kales, A. and A. Rechtschaffen (1968): A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects: Allan Rechtschaffen and Anthony Kales, Editors, U. S. National Institute of Neurological Diseases and Blindness, Neurological Information Network;
- 78 Kales, A., C. R. Soldatos, E. O. Bixler and J. D. Kales (1983): Rebound insomnia and rebound anxiety: a review. *Pharmacology* 26, 121-137.
- 79 Kesson, C. M., J. M. Gray and D. H. Lawson (1976): Benzodiazepine drugs in general medical patients. *Br Med J* 1, 680-682.
- 80 Keup, W. (1977): Das Abhängigkeits-Potential des Clomethiazol (Distraneurin). Kommentar zur Bekanntgabe der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Strenge Indikationsstellung für Clomethiazol. *Dtsch Arztebl* 74, 1903-1906.
- 81 Klug, E. and V. Schneider (1984): [Clomethiazole poisoning]. *Z Rechtsmed* 93, 89-94.
- 82 Krystal, A. D., H. H. Durrence, M. Scharf, P. Jochelson, R. Rogowski, E. Ludington and T. Roth (2010): Efficacy and Safety of Doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week Sleep Laboratory and Outpatient Trial of Elderly Subjects with Chronic Primary Insomnia. *Sleep* 33, 1553-1561.
- 83 Krystal, A. D., J. K. Walsh, E. Laska, J. Caron, D. A. Amato, T. C. Wessel and T. Roth (2003): 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* 26, 793-799.
- 84 Kucharczyk, E. R., K. Morgan and A. P. Hall (2012): The occupational impact of sleep quality and insomnia symptoms. *Sleep Med Rev* 16, 547-559.
- 85 Kumar, V. M. (2008): Sleep and sleep disorders. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 50, 129-135.

- 86 Liljenberg, B., M. Almqvist, J. E. Broman, J. Hetta and B. E. Roos (1986): The effects of chlormethiazole in EEG recorded sleep in normal elderly volunteers. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 329, 34-39.
- 87 Liu, F. and H. C. Chang (2017): Physiological links of circadian clock and biological clock of aging. *Protein Cell* 8, 477-488.
- 88 Madden, J. S., D. Jones and E. P. Frisch (1969): Chlormethiazole and trifluoperazine in alcohol withdrawal. *Br J Psychiatry* 115, 1191-1192.
- 89 Magnus, R. V. (1978): A Controlled Trial of Chlormethiazole in the Management of Symptoms of the Organic Dementias in the Elderly. *Clinical Therapeutics* 1, 6.
- 90 Magnus, R. V. (1978): A Controlled Trial of Chlormethiazole in the Management of Symptoms of the Organic Dementias in the Elderly
Clinical Therapeutics 1, 6.
- 91 Mattis, J. and A. Sehgal (2016): Circadian Rhythms, Sleep, and Disorders of Aging. *Trends Endocrinol Metab* 27, 192-203.
- 92 Mayer, G., S. Wang-Weigand, B. Roth-Schechter, R. Lehmann, C. Staner and M. Partinen (2009): Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia. *Sleep* 32, 351-360.
- 93 McCleery, J., D. A. Cohen and A. L. Sharpley (2014): Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, CD009178.
- 94 Michelson, D., E. Snyder, E. Paradis, M. Chengan-Liu, D. B. Snavely, J. Hutzemann, J. K. Walsh, A. D. Krystal, R. M. Benca, M. Cohn, C. Lines, T. Roth and W. J. Herring (2014): Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 13, 461-471.
- 95 Middleton, R. S. (1978): Temazepam (Euhypnos) and chlormethiazole: a comparative study in geriatric patients. *J Int Med Res* 6, 121-125.
- 96 Miner, B. and M. H. Kryger (2017): Sleep in the Aging Population. *Sleep Med Clin* 12, 31-38.
- 97 Mitchell, M. D., P. Gehrman, M. Perlis and C. A. Umscheid (2012): Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. *BMC Fam Pract* 13, 40.
- 98 Moher, D., A. Liberati, J. Tetzlaff, D. G. Altman and P. Group (2010): Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 8, 336-341.
- 99 Moore, R. G., A. V. Robertson, M. P. Smyth, J. Thomas and J. Vine (1975): Metabolism and urinary excretion of chlormethiazole in humans. *Xenobiotica* 5, 687-696.

- 100 Moore, R. G., E. J. Triggs, C. A. Shanks and J. Thomas (1975): Pharmacokinetics of chlormethiazole in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 8, 353-357.
- 101 Morgenthaler, T., C. Alessi, L. Friedman, J. Owens, V. Kapur, B. Boehlecke, T. Brown, A. Chesson, Jr., J. Coleman, T. Lee-Chiong, J. Pancer, T. J. Swick, C. Standards of Practice and M. American Academy of Sleep (2007): Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep* 30, 519-529.
- 102 Morin, C. M. and R. Benca (2012): Chronic insomnia. *Lancet* 379, 1129-1141.
- 103 Morin, C. M., C. Colecchi, J. Stone, R. Sood and D. Brink (1999): Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 281, 991-999.
- 104 Morin, C. M., A. Vallieres, B. Guay, H. Ivers, J. Savard, C. Merette, C. Bastien and L. Baillargeon (2009): Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 301, 2005-2015.
- 105 Murtagh, D. R. and K. M. Greenwood (1995): Identifying effective psychological treatments for insomnia: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 63, 79-89.
- 106 Nation, R. L., B. Learoyd, J. Barber and E. J. Triggs (1976): The pharmacokinetics of chlormethiazole following intravenous administration in the aged. *Eur J Clin Pharmacol* 10, 407-415.
- 107 Nation, R. L., J. Vine, E. J. Triggs and B. Learoyd (1977): Plasma level of chlormethiazole and two metabolites after oral administration to young and aged human subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 12, 137-145.
- 108 Neikrug, A. B. and S. Ancoli-Israel (2010): Sleep disorders in the older adult - a mini-review. *Gerontology* 56, 181-189.
- 109 Nissen, C., L. Frase, G. Hajak and T. C. Wetter (2014): [Hypnotics--state of the science]. *Nervenarzt* 85, 67-76.
- 110 Nowell, P. D., S. Mazumdar, D. J. Buysse, M. A. Dew, C. F. Reynolds, 3rd and D. J. Kupfer (1997): Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *JAMA* 278, 2170-2177.
- 111 Ohayon, M. M., M. A. Carskadon, C. Guilleminault and M. V. Vitiello (2004): Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 27, 1255-1273.
- 112 Ohayon, M. M. and M. F. Vecchierini (2005): Normative sleep data, cognitive function and daily living activities in older adults in the community. *Sleep* 28, 981-989.
- 113 Overstall, P. W. and P. N. Oldman (1987): A comparative study of lormetazepam and chlormethiazole in elderly in-patients. *Age Ageing* 16, 45-51.

- 114 Palagini, L., R. M. Bruno, A. Gemignani, C. Baglioni, L. Ghiadoni and D. Riemann (2013): Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Curr Pharm Des* 19, 2409-2419.
- 115 Patel, D., J. Steinberg and P. Patel (2018): Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin Sleep Med* 14, 1017-1024.
- 116 Pathy, M. S. (1974): A double-blind comparison of chlormethiazole and dichloralphenazone: a sedative/hypnotic in geriatric medicine. *Curr Med Res Opin* 2, 648-656.
- 117 Pathy, M. S., A. J. Bayer and M. J. Stoker (1986): A double-blind comparison of chlormethiazole and temazepam in elderly patients with sleep disturbances. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 329, 99-103.
- 118 Pazan, F., C. Weiss, M. Wehling and Forta (2016): The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2015: Update of a Validated Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging* 33, 447-449.
- 119 Pentikainen, P. J., P. J. Neuvonen and K. G. Jostell (1980): Pharmacokinetics of chlormethiazole in healthy volunteers and patients with cirrhosis of the liver. *Eur J Clin Pharmacol* 17, 275-284.
- 120 Perlis, M. L., W. V. McCall, A. D. Krystal and J. K. Walsh (2004): Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry* 65, 1128-1137.
- 121 Perlis, M. L., L. J. Smith, J. M. Lyness, S. R. Matteson, W. R. Pigeon, C. R. Jungquist and X. Tu (2006): Insomnia as a risk factor for onset of depression in the elderly. *Behav Sleep Med* 4, 104-113.
- 122 Pigeon, W. R., M. Hegel, J. Unutzer, M. Y. Fan, M. J. Sateia, J. M. Lyness, C. Phillips and M. L. Perlis (2008): Is insomnia a perpetuating factor for late-life depression in the IMPACT cohort? *Sleep* 31, 481-488.
- 123 Pigeon, W. R., M. Piquart and K. Conner (2012): Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. *J Clin Psychiatry* 73, e1160-1167.
- 124 Qaseem, A., D. Kansagara, M. A. Forcica, M. Cooke, T. D. Denberg and P. Clinical Guidelines Committee of the American College of (2016): Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 165, 125-133.
- 125 Randall, S., T. A. Roehrs and T. Roth (2012): Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study. *Sleep* 35, 1551-1557.
- 126 Reilly, T. M. (1976): Physiological dependence on, and symptoms of withdrawal from, chlormethiazole. *Br J Psychiatry* 128, 375-378.
- 127 Remi, J., T. Pollmacher, K. Spiegelhalter, C. Trenkwalder and P. Young (2019): Sleep-Related Disorders in Neurology and Psychiatry. *Dtsch Arztebl Int* 116, 681-688.

- 128 Reynolds, C. F., 3rd, D. G. Spiker, I. Hanin and D. J. Kupfer (1983): Electroencephalographic sleep, aging, and psychopathology: new data and state of the art. *Biol Psychiatry* 18, 139-155.
- 129 Richter, K., S. Kellner, L. Miloseva and H. Frohnhofen (2020): [Treatment of insomnia in old age]. *Z Gerontol Geriatr* 53, 105-111.
- 130 Riemann, D., E. Baum, S. Cohrs, T. Crönlein, G. Hajak, E. Hertenstein, P. Klose, J. Langhorst, G. Mayer, C. Nissen, T. Pollmächer, S. Rabstein, A. Schlarb, H. Sitter, H. G. Weeß, T. Wetter and K. Spiegelhalder (2017): S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* 21, 2-44.
- 131 Riemann, D. and C. Nissen (2011): [Substance-induced sleep disorders and abuse of hypnotics]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 54, 1325-1331.
- 132 Riemann, D., C. Nissen, L. Palagini, A. Otte, M. L. Perlis and K. Spiegelhalder (2015): The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol* 14, 547-558.
- 133 Riemann, D., K. Spiegelhalder, C. Nissen, V. Hirscher, C. Baglioni and B. Feige (2012): REM sleep instability--a new pathway for insomnia? *Pharmacopsychiatry* 45, 167-176.
- 134 Rios, P., R. Cardoso, D. Morra, V. Nincic, Z. Goodarzi, B. Farah, S. Harricharan, C. M. Morin, J. Leech, S. E. Straus and A. C. Tricco (2019): Comparative effectiveness and safety of pharmacological and non-pharmacological interventions for insomnia: an overview of reviews. *Syst Rev* 8, 281.
- 135 RKI/Statistisches Bundesamt. (2005). Heft 27. from https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3178/23zMV5WzsY6g_44.pdf?sequence=1.
- 136 Roehrs, T. A., S. Randall, E. Harris, R. Maan and T. Roth (2011): Twelve months of nightly zolpidem does not lead to dose escalation: a prospective placebo-controlled study. *Sleep* 34, 207-212.
- 137 Roepke, S. K. and S. Ancoli-Israel (2010): Sleep disorders in the elderly. *Indian J Med Res* 131, 302-310.
- 138 Roth, T., J. K. Walsh, A. Krystal, T. Wessel and T. A. Roehrs (2005): An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med* 6, 487-495.
- 139 Salum, I. (1966): Indications for chlormethiazole in treatment of alcoholic patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 192, 115-119.
- 140 Sattes, H. (1964): [the Treatment of Delirium Tremens with Distraneurin]. *Med Klin* 59, 1515-1517.
- 141 Sattes, H. (1969): [Distraneurin drug addiction hazards]. *Med Klin* 64, 430-433.
- 142 Sattes, H. (1979): [Clomethiazol (Distraneurin) and alcohol abuse]. *Med Klin* 74, 68-73.

143 Scarbrough, K., S. Losee-Olson, E. P. Wallen and F. W. Turek (1997): Aging and photoperiod affect entrainment and quantitative aspects of locomotor behavior in Syrian hamsters. *Am J Physiol* 272, R1219-1225.

144 Schäfer, M. (2018): Schäfer M. Therapie von Schlafstörungen bei Opioidabhängigkeit. *Suchtmed* 20.

145 Schroeder, A. M. and C. S. Colwell (2013): How to fix a broken clock. *Trends Pharmacol Sci* 34, 605-619.

146 Schwartz, S., W. McDowell Anderson, S. R. Cole, J. Cornoni-Huntley, J. C. Hays and D. Blazer (1999): Insomnia and heart disease: a review of epidemiologic studies. *J Psychosom Res* 47, 313-333.

147 Schwarz, J. F. A., T. Akerstedt, E. Lindberg, G. Gruber, H. Fischer and J. Theorell-Haglow (2017): Age affects sleep microstructure more than sleep macrostructure. *J Sleep Res* 26, 277-287.

148 Shaw, G., R. W. Bury, M. L. Mashford, K. J. Breen and P. V. Desmond (1981): Cimetidine impairs the elimination of chlormethiazole. *Eur J Clin Pharmacol* 21, 83-85.

149 Shochat, T., J. Loredó and S. Ancoli-Israel (2001): Sleep Disorders in the Elderly. *Curr Treat Options Neurol* 3, 19-36.

150 Sigurdardóttir, L. G., U. A. Valdimarsdóttir, L. A. Mucci, K. Fall, J. R. Rider, E. Schernhammer, C. A. Czeisler, L. Launer, T. Harris, M. J. Stampfer, V. Gudnason and S. W. Lockley (2013): Sleep disruption among older men and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22, 872-879.

151 Silber, M. H., S. Ancoli-Israel, M. H. Bonnet, S. Chokroverty, M. M. Grigg-Damberger, M. Hirshkowitz, S. Kapen, S. A. Keenan, M. H. Kryger, T. Penzel, M. R. Pressman and C. Iber (2007): The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med* 3, 121-131.

152 Sivertsen, B., S. Omvik, S. Pallesen, B. Bjorvatn, O. E. Havik, G. Kvale, G. H. Nielsen and I. H. Nordhus (2006): Cognitive behavioral therapy vs zopiclone for treatment of chronic primary insomnia in older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 295, 2851-2858.

153 Smith, M. T., M. L. Perlis, A. Park, M. S. Smith, J. Pennington, D. E. Giles and D. J. Buysse (2002): Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry* 159, 5-11.

154 Statistisches Bundesamt. (2021). from <https://de.statista.com/themen/172/senioren/>

155 Suh, S., N. Cho and J. Zhang (2018): Sex Differences in Insomnia: from Epidemiology and Etiology to Intervention. *Curr Psychiatry Rep* 20, 69.

156 Troxel, W. M., D. J. Buysse, K. A. Matthews, K. E. Kip, P. J. Strollo, M. Hall, O. Drumheller and S. E. Reis (2010): Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep* 33, 1633-1640.

- 157 Tunstall, M. E., D. M. Campbell, B. M. Dawson and K. G. Jostell (1979): Chlormethiazole treatment and breast feeding. *Br J Obstet Gynaecol* 86, 793-798.
- 158 Uchimura, N., A. Kamijo and T. Takase (2012): Effects of eszopiclone on safety, subjective measures of efficacy, and quality of life in elderly and nonelderly Japanese patients with chronic insomnia, both with and without comorbid psychiatric disorders: a 24-week, randomized, double-blind study. *Ann Gen Psychiatry* 11, 15.
- 159 Wahlgren, N. G., E. Diez-Tejedor, J. Teitelbaum, A. Arboix, D. Leys, T. Ashwood and E. Grossman (2000): Results in 95 hemorrhagic stroke patients included in CLASS, a controlled trial of clomethiazole versus placebo in acute stroke patients. *Stroke* 31, 82-85.
- 160 Walsh, J. K., A. D. Krystal, D. A. Amato, R. Rubens, J. Caron, T. C. Wessel, K. Schaefer, J. Roach, G. Wallenstein and T. Roth (2007): Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months: effect on sleep, quality of life, and work limitations. *Sleep* 30, 959-968.
- 161 Winkler, A., C. Auer, B. K. Doering and W. Rief (2014): Drug treatment of primary insomnia: a meta-analysis of polysomnographic randomized controlled trials. *CNS Drugs* 28, 799-816.
- 162 Witts, D. J., K. Arnold and A. N. Exton-Smith (1983): The plasma levels of chlormethiazole and two of its metabolites in elderly subjects after single and multiple dosing. *J Pharm Biomed Anal* 1, 311-320.
- 163 Witts, D. J., A. A. Bowhay, M. Garland, A. E. McLean and A. N. Exton-Smith (1979): Studies of chlormethiazole in the elderly: pharmacokinetic aspects. *Age Ageing* 8, 271-284.
- 164 Wolkove, N., O. Elkholy, M. Baltzan and M. Palayew (2007): Sleep and aging: 1. Sleep disorders commonly found in older people. *CMAJ* 176, 1299-1304.
- 165 Wu, J. Q., E. R. Appleman, R. D. Salazar and J. C. Ong (2015): Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia Comorbid With Psychiatric and Medical Conditions: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 175, 1461-1472.
- 166 Yaffe, K., C. M. Falvey and T. Hoang (2014): Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol* 13, 1017-1028.
- 167 Yeung, W. F., K. F. Chung, K. P. Yung and T. H. Ng (2015): Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med Rev* 19, 75-83.
- 168 Youngstedt, S. D., D. F. Kripke, J. A. Elliott and M. R. Klauber (2001): Circadian abnormalities in older adults. *J Pineal Res* 31, 264-272.
- 169 Zgaga, N. (1971): [New possibilities of psychomotor and cerebrosclerotic excitation control in hospital geriatrics]. *Wien Med Wochenschr* 121, 648-650.

170 Zhang, W., X. Y. Chen, S. W. Su, Q. Z. Jia, T. Ding, Z. N. Zhu and T. Zhang (2016): Exogenous melatonin for sleep disorders in neurodegenerative diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Neurol Sci* 37, 57-65.

8 ANHANG

8.1 Abkürzungsverzeichnis

>	Greater than/ größer als
<	Less than/ kleiner als
BZ	Benzodiazepinen
BZRA	Benzodiazepinrezeptoragonisten
bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CI	Konfidenzintervallen
Clo	Chlormethiazole
EEG	Elektroenzephalogramm
et al.	Und andere (et alii)
etc.	Und die übrigen (et cetera)
f	Female
GABA	γ -Aminobuttersäure
h	Stunde(n)
HWZ	Halbwertszeit
ISI	Insomnia Severity Index
KVT-I	Kognitive Verhaltenstherapie bei Insomnie
lor	Lormetazepam
m	Male
Min.	Minute(n)
ml	Milliliter
n	Anzahl der Individuen
n.a.	Not available
Nitr.	Nitrazepam
OR	Odds Ratios
PSQI	Pittsburger Schlafqualitätsindex
RCTs	Randomisierte kontrollierte Studien
REM-Schlaf	Rapid Eye Movement
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenzen
SSRI	Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer

Tem	Temazepam
Thio	Thioridazine
Tri	Triazolam
v.a.	Vor allem
vs.	Versus
ZNS	Das zentrale Nervensystem

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schlafarchitektur bei jungen Erwachsenen und älteren Menschen (Gulia and Kumar 2018)	10
Abbildung 2: Veränderungen des Melatoninspiegels bei jungen Erwachsenen und älteren Menschen (Gulia and Kumar 2018)	11
Abbildung 3: Abbildung 1 der Leitlinie nach Riemann (Riemann et al., 2017), welche den klinischen Algorithmus zur Behandlung von Schlafstörungen in der Insomnie- Leitlinie darstellt.	15
Abbildung 4 Tabelle 22 der Leitlinie nach Riemann (Riemann et al., 2017), welche eine Übersicht zu den Antidepressiva darstellt, die auch zur Insomniebehandlung eingesetzt werden.	20
Abbildung 5 Tabelle 23 der Leitlinie nach Riemann (2017) mit einer Übersicht zu den bei Schlafstörungen eingesetzten Antipsychotika in Deutschland (Riemann et al., 2017).....	22
Abbildung 6 Tabelle 24 aus der Leitlinie nach Riemann (2017) mit der Darstellung der Antihistaminika zur potenziellen Behandlung von Schlafstörungen (Riemann et al., 2017) ..	23
Abbildung 7: Clomethiazol: Handelsname: Distraneurin; (Gastager et al., 1964)	26
Abbildung 8 Flussdiagramm zur Übersicht des Ein- bzw. Ausschlusses der Studien in die Metaanalyse (Moher et al., 2010).....	41
Abbildung 9 Metaanalyse der Schlafdauer, sowohl zwischen Clomethiazol und Placebo, als auch im Vergleich zu entsprechenden Vergleichssubstanzen	52
Abbildung 10 Metaanalyse der Schlafqualität bzw. des "tiefen Schlafs" in drei Studien bei dem Clomethiazol gegen eine entsprechende Vergleichssubstanz untersucht wurde	53
Abbildung 11 Metaanalyse der Studien von (Harenko 1974) und (Pathy et al., 1986) in der die Wirkung von Clomethiazol auf die Zeit bis zum Einschlafen gegen eine Vergleichssubstanz untersucht wurde	54
Abbildung 12: Metaanalyse der Abbruchrate unter Clomethiazol-Behandlung sowohl gegen Vergleichssubstanzen (Harenko 1974; Middleton 1978; Ather et al., 1986; Bayer et al., 1986; Pathy et al., 1986; Overstall and Oldman 1987) als auch gegen Placebo (Bayer et al., 1986; Pathy et al., 1986).....	55
Abbildung 13: Metaanalyse der "hang-over"- Effekte und Tagesmüdigkeit unter Clomethiazol-Behandlung im Vergleich zu anderen Medikationen	57
Abbildung 14 Biasrisiko/ Verzerrungsrisiko in den einzelnen Studien	64

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht zu den unterschiedlichen Benzodiazepinen und Benzodiazepinrezeptoragonisten, die zur kurzzeitigen Behandlung von Schlafstörungen zum Einsatz kommen. (Tabelle modifiziert nach Riemann (Riemann et al., 2017)	18
Tabelle 2: Merkmale der eingeschlossenen Studien	45
Tabelle 3: Einteilung der subjektiven Einschätzung des "Schlafqualität" in der Studie von (Middleton 1978).....	53
Tabelle 4: Clomethiazol vs. Vergleichssubstanzen unter Berücksichtigung von "Hang-over"-Effekte und Tagesmüdigkeit.	56
Tabelle 5: Weitere unerwünschte Wirkungen, die in den Studien beobachtet wurden.....	60

9 DANKSAGUNG

Wer Menschen nicht dankt, dankt auch Gott nicht!

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Dissertation niemals zustande gekommen wäre:

Mein aufrichtiger Dank gebührt an erster Stelle Prof. Dr. med. Martin Schäfer für die Bereitstellung des Themas, die stete Hingabe und die ausgezeichnete, wissenschaftliche Betreuung. Mit viel Geduld, mannigfaltige Ideen und Ansätze betreute er mich während der gesamten Zeit und ermöglichte damit einen konstruktiven und kritischen Zugang zu dieser Thematik.

Ebenso danke ich Prof. Dr. rer. medic. Holger Cramer für seine Expertise und die kompetente Unterstützung bei der metaanalytischen Berechnung und die vielen hilfreichen Hinweise. Frau Sabeva danke ich für die freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Einarbeitung in die Literaturrecherche. Ich habe sie dadurch als Freundin für das Leben gewonnen und freue mich sehr drüber.

Ich danke meiner Familie, meinen Eltern, vor allem meiner Mutter Iman, die mich immer ermutigt und motiviert hat, diese Arbeit voranzubringen. Meinen Schwestern, vor allem Shahad, die immer bereit war, insbesondere bei formellen Fragen zu unterstützen. Meinen Kindern, Zain und Mayar, danke ich besonders für das Verständnis, dass die Mama jetzt ihre Träume und Ziele nachgeht. Mein Dank gilt ebenfalls meinem Mann für Alles.

10 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten