

Die Effektivität von Zopiclon bei Ein- und Durchschlafstörungen

Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung in 811 Hausarztpraxen

VON M. H. WIEGAND, G. ROSZINSKY-KÖCHER, B. SCHWALB, W. FISCHER UND M. W. ECKERT

Ein- und Durchschlafstörungen (Insomnien) gehören zu den häufigsten Störungsbildern überhaupt. Untersuchungen aus verschiedenen Ländern kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass bis zu 10% der Bevölkerung an behandlungsbedürftigen chronischen Insomnien leiden [9, 11]. Unter Patienten in hausärztlichen Praxen liegt dieser Prozentsatz deutlich höher: Hohagen et al. [7] fanden bei solchen einen Anteil von 45% mit Schlafproblemen. Ähnliche Größenordnungen ergaben sich in einer epidemiologischen Studie in Schweizer Allgemeinpraxen [6]. Vielfach werden bis heute chronische Insomnien als bloße „Befindlichkeitsstörungen“ bagatellisiert; es mehren sich in letzter Zeit die Befunde, dass solche Störungen darüber hinaus nicht nur einen erheblichen volkswirtschaftlichen Schaden verursachen [12], sondern auch Risikofaktoren darstellen für die Entwicklung verschiedener körperlicher und seelischer Erkrankungen, z. B. depressiver Episoden [10].

In der Pharmakotherapie der Insomnie waren von den Siebzigerjahren bis Anfang der Neunzigerjahre die Benzodiazepine unbestritten Mittel der ersten Wahl. Zu ihren unerwünschten Wirkungen gehören Toleranzentwicklung, Abhängigkeit, Reboundeffekte beim Absetzen, Überhangeffekte sowie Muskel relaxierende und atemdepressive Wirkungen. Im Jahre 1991 wurde Zopiclon als neuartiges Hypnotikum auf dem deutschen Markt eingeführt. Es handelt sich um ein Cyclopyrrolon-Derivat, das chemisch keinerlei Ähnlichkeit zu den Benzodiazepinen aufweist, wie diese jedoch die GABA-vermittelte neuronale Hemmung verstärkt durch Bindung an zentralnervöse GABA_A-Rezeptoren bzw. deren Subtypen BZ₁ und BZ₂. In zahlreichen Untersuchungen seit den frühen Achtzigerjahren konnte die Wirksamkeit von

Zopiclon als Hypnosedativum nachgewiesen werden. Eine kürzlich von Hajak [4] publizierte Übersichtsarbeit fasst alle diesbezüglichen Ergebnisse zusammen. Zopiclon hat eine den Benzodiazepin-Schlafmitteln vergleichbare hypnotische Wirkung. Das Nebenwirkungsspektrum ist, abgesehen von einem von ca. 4% der Patienten berichteten bitteren, „metallischen“ Geschmack, ähnlich dem von Placebo. Die Daten zeigen auch, dass in therapeutischen Dosen das Abhängigkeitsrisiko sowie die Inzidenz von Absetzreaktionen (z. B. Rebound-Insomnie) wesentlich geringer als bei Benzodiazepinen ist [8]. Die Halbwertszeit von etwa fünf Stunden führt zu einer Wirksamkeit auch bei Durchschlafstörungen, ohne dass in nennenswertem Ausmaß Überhangeffekte auftreten. Bei älteren Patienten zeigt sich, im Gegensatz zu den

ZUSAMMENFASSUNG

Grundlagen und Methodik: Im Rahmen einer in 811 Hausarztpraxen durchgeführten Anwendungsbeobachtung wurden Therapiesicherheit und Verträglichkeit von Zopiclon bei 2416 Patienten mit Ein- und Durchschlafstörungen geprüft.

Ergebnisse: Insgesamt erwies sich Zopiclon als gut wirksam bei allen Formen von Schlafstörungen; die subjektive Gesamtschlafdauer verlängerte sich im Mittel um zwei Stunden. Am meisten profitierten Patienten, bei denen keine körperlichen Belastungsfaktoren oder somatische Begleiterkrankungen vor-

lagen. Befindlichkeit und Vigilanz am Tage waren nur in seltenen Fällen beeinträchtigt. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten nur vereinzelt auf. Von den behandelnden Ärzten wurde die Zopiclon-Medikation ganz überwiegend als effektiv und akzeptabel eingestuft.

Fazit: Zopiclon erwies sich im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung in Hausarztpraxen als effektives Schlafmittel bei Ein- und Durchschlafstörungen.

Schlüsselwörter: Insomnie – Schlafqualität – Hypnotika – Zopiclon – Anwendungsbeobachtung

Eingereicht 10.8.2000 – Revision 29.11.2000 – akzeptiert 18.12.2000

Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Psych. Michael H. Wiegand, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München (Direktor: Professor Dr. med. Hans Förstl), Dr. rer. nat. Gabriele Roszinsky-Koecher, Dipl.-Biol. Blandina Schwalb: ehemals Fa. Rhône-Poulenc Rorer GmbH, Köln, Dr. rer. nat. Wilhelm Fischer, Aventis Pharma Deutschland, Bad Soden, Dr. rer. nat. Martin W. Eckert, Statistisches Institut für Marketing und Wissenschaft, Wegberg.

Ximovan®; Hersteller: Aventis Pharma Deutschland, Bad Soden.

Siehe auch die kommentierte Kurzfassung dieser Arbeit: M. H. Wiegand et al.: Schneller ein-, öfter durch- und richtig ausschlafen. MMW-Fortschr. Med. 143 (2001), 143.

meisten Benzodiazepin-Hypnotika, keine nennenswerte Verlängerung der Halbwertszeit. Muskel relaxierende und atemdepressorische Wirkungen sowie unerwünschte Wirkungen auf kognitive Funktionen fehlen weitgehend.

Eine erste breit angelegte Anwendungsbeobachtung wurde 1995 von Clarenbach und Fischer [2] publiziert. Es wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von 7,5 mg Zopiclon pro Tag an 7145 Patienten mit Ein- und/oder Durchschlafstörungen überprüft; die mittlere Behandlungsdauer betrug 43 ± 31 Tage. Im Verlaufe der Behandlung beseitigte Zopiclon die Schlafstörungen bei 63% der Patienten und verbesserte den Schlaf bei fast allen übrigen Patienten. Reduziert wurden auch die ängstliche und depressive Symptomatik sowie körperliche Symptome. Morgen- und Tagesbefindlichkeit unter der Medikation wurde von 83% aller Patienten als „gut“ bezeichnet. Bei 91% der Patienten beurteilten die Prüfärzte die Wirksamkeit als „gut“. Unerwünschte Ereignisse traten bei 4,2% der Patienten auf, unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei 1,7%.

Ziel der vorliegenden Anwendungsbeobachtung war es, in Replikation der relativ kurz nach der Markteinführung des Präparats von Clarenbach und Fischer [2] durchgeführten Studie Informationen über den Einsatz von Zopiclon, insbesondere über die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Behandlung zu sammeln. Darüber hinaus sollte untersucht werden, inwieweit Wirksamkeit und Verträglichkeit eine Beziehung zu verschiedenen krankheitsbezogenen Variablen aufweisen.

METHODIK

Auswahl, Zielparameter, Dosierung

Die Anwendungsbeobachtung wurde durchgeführt bei 811 niedergelassenen Ärzten in ganz Deutschland (Allgemeinmedizinern oder hausärztlich täti-

gen Internisten). Die Fallzahl wurde so bemessen, dass bei einer bundesweit multizentrisch angelegten Untersuchung ein weitgehend repräsentatives Patientenkollektiv resultiert und gegebenenfalls auch Aussagen zu seltenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen gemacht werden können. Angestrebt und weitgehend erreicht wurde eine Gleichverteilung der Prüfzentren über alle deutschen Regionen. Eingeschlossen wurden Patienten mit behandlungsbedürftigen Ein- und Durchschlafstörungen beliebiger Genese. Eine Auswahl spezieller Patientengruppen war nicht vorgesehen. In 765 Zentren erfolgte die Dokumentation mittels eines standardisierten Dokumentationsbogens, in 46 Zentren wurde eine Online-Dokumentation über das Internet durchgeführt. Beginn der Beobachtung war September 1998, das letzte dokumentierte Behandlungsdatum war der 1.4.1999. Die Anwendungsbeobachtung wurde gemäß § 67 Abs. 6 AMG bei den kassenärztlichen Vereinigungen und der zuständigen Bundesoberbehörde angezeigt.

Zielparameter der Untersuchung waren in erster Linie die Sicherheit, Verträglichkeit und Akzeptanz der Behandlung mit Zopiclon sowie die Art und Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Letztere wurden auf speziellen Dokumentationsbögen erfasst. Daneben wurden verschiedene Zusatzinformationen erhoben: soziodemografische Daten, Angaben zu aktuellen seelischen und körperlichen Belastungen, Begleiterkrankungen, Vor- und Begleitmedikation sowie verschiedene Aspekte der Beurteilung der Behandlung durch den Arzt.

Verordnet wurden Ximovan®-Filmtabletten (Zopiclon 7,5 mg); Dosierung und Anwendungsdauer erfolgten gemäß Gebrauchsinformation. Gegenanzeigen wurden gemäß Gebrauchsinformation beachtet. Die Dauer der Behandlung pro Patient richtete sich nach dem klinischen Befund und oblag der Entscheidung des behandelnden Arztes.

Statistische Auswertung

Die dokumentierten Daten wurden statistisch rein deskriptiv ausgewertet. Bei kontinuierlichen Variablen wurden die statistischen Kennwerte (n, Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Standardabweichung) ermittelt und tabellarisch aufgeführt. Von diskreten Variablen wurden Häufigkeitsverteilungen mit prozentualen Bezug zur Gesamtstichprobe angefertigt. Zusätzlich wurden die Ausprägungsgrade von Verlaufsparemtern (Symptomatik) mithilfe von Kontingenztafeln (erste vs. letzte Beobachtung) analysiert. Alle Freitextantworten wurden in geeignete Kodierschemata übertragen und numerisch ausgewertet. Die vorab definierten Subkollektive (z. B. Patienten mit reinen Einschlafstörungen) wurden mit den gleichen statistischen Methoden analysiert wie die Gesamtstichprobe, jedoch wurden die prozentualen Bezüge zur jeweiligen Anzahl Patienten des Subkollektives hergestellt.

Alle Nebenwirkungsmeldungen wurden gemäß BfArM-Anforderungen in das CIOMS-I/II-System mit Codierung nach WHO-ART übertragen, regelmäßig an den Sponsor weitergeleitet und im Abschlussbericht zusammenfassend dargestellt (line listing). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Verdachtsfälle (nach ICH-Definition) wurden innerhalb von 24 Stunden dem Sponsor zur weiteren Bearbeitung vorgelegt.

ERGEBNISSE

Beschreibung der Stichprobe

Eingeschlossen wurden 2416 Patienten, davon waren 855 (35,4%) männlich und 1480 (61,3%) weiblich. Das mittlere Alter betrug $58,9 \pm 14,4$ Jahre. 1114 Patienten (46,1%) waren berufstätig. Etwa je ein Drittel der Patienten wohnte in einer Großstadt, in einer Kleinstadt oder in einem ländlichen Gebiet (34,7%, 34,8% bzw. 28,8%). Unter den exogenen Faktoren, die die Schlafqualität beeinflussen, standen Lärmbelastigungen

an erster Stelle (Unruhe durch Familienmitglieder, Mitbewohner oder Nachbarn: 32,4%; sonstige Lärmbelastung: 18,3%). 14,8% der Patienten berichteten, dass mindestens ein weiteres Familienmitglied an Schlafstörungen leide.

Bei 44,3% der Patienten traten simultan Ein- und Durchschlafstörungen auf; 27,1% litten unter isolierten Einschlafstörungen, 28,2% ausschließlich unter Durchschlafstörungen. Letztere manifestierten sich in häufigem nächtlichen Erwachen (69% der Stichprobe) und/oder vorzeitigem frühmorgendlichen Aufwachen (38,1%). 74,7% litten unter einer verkürzten Schlafdauer. Bei den meisten Patienten (65,3%) waren bereits in der Vergangenheit Schlafstörungen aufgetreten; in aller Regel hatte es sich dabei um die gleiche Art von Störung wie zum aktuellen Zeitpunkt gehandelt (90,5% dieser Untergruppe). Bei 53,6% der Patienten mit einer positiven Insomnieanamnese waren diese in der Vergangenheit „häufig“ aufgetreten, 24,5% berichteten von „ständigen“ Schlafstörungen. Bei 51,4% der Patienten mit früheren Schlafstörungen hatten diese monatelang andauert, nur bei 11,9% beschränkte sich das Auftreten früherer Schlafstörungen auf wenige Tage.

Frühere Schlafmittelbehandlung. 1215 Patienten (50,3% der Gesamtstichprobe) hatten Erfahrungen mit früheren Schlafmittelbehandlungen; 54,3% davon hatten chemisch definierte Hypnotika erhalten. Lediglich 11,7% der mit Schlafmitteln behandelten Patienten berichteten von einem guten Behandlungserfolg; 71,8% beurteilten den Erfolg als gering, 11,9% bewerteten die vorausgegangene Therapie als erfolglos. 548 Patienten (22,7% der Gesamtstichprobe) wurden aktuell unmittelbar von einem anderen Schlafmittel auf Zopiclon umgestellt; dabei waren folgende Gründe maßgeblich für die Umstellung (Mehrfachnennungen möglich): 73,9% wegen fehlender oder ungenügender Wirkung, 55,1% wegen

Gewöhnungseffekten, 30,8% wegen beeinträchtigter Tagesbefindlichkeit und 15,0% wegen „sonstiger Nebenwirkungen“.

Begleiterkrankungen. 1343 Patienten (55,6% der Stichprobe) litten an relevanten Begleiterkrankungen, am häufigsten unter Hypertonie (46,8% dieser Untergruppe), koronarer Herzkrankheit (17,3%), Herzinsuffizienz (13,8%) und Diabetes mellitus (10,1%). Nur bei 6,7% der Patienten mit Begleiterkrankung wurde eine konkomitante Depression erwähnt. 1421 Patienten (58,8% der Gesamtstichprobe) erhielten eine (meist internistische) Begleitmedikation.

Belastungsfaktoren. Ausführlich wurden bei sämtlichen Patienten psychische und körperliche Belastungsfaktoren erfasst. Nur 1,7% der Patienten berichteten, gegenwärtig keinen besonderen psychischen oder körperlichen Belastungen ausgesetzt zu sein; lediglich 6,2% berichteten von ausschließlich körperlichen Belastungsfaktoren. Die große Mehrzahl der Patienten berichtete von gegenwärtigen psychischen (44,2%) oder kombiniert psychisch/körperlichen (47,4%) Belastungen. Der am häufigsten genannte psychische Belastungsfaktor war „hohe berufliche Belastung“ mit 34,3% der Gesamtstich-

probe. Zu den häufigsten körperlichen Belastungsfaktoren gehörten internistische Erkrankungen (20,3% der Gesamtstichprobe) sowie Schmerzen (19,7%).

Dosierung, Behandlungsdauer, Begleitmedikation

Die tatsächliche, aus den vom Arzt gemachten Datumsangaben rekonstruierbare Behandlungsdauer betrug im Mittel $32,3 \pm 32,0$ Tage (Median: 25 Tage). 1916 Patienten (79,3%) erhielten eine Tablette, 423 Patienten (17,5%) eine halbe Tablette Zopiclon. 1794 Patienten (74,3%) nahmen die Medikation regelmäßig, 551 (22,8%) nur unregelmäßig.

Wirksamkeit, Verträglichkeit und Gesamtbeurteilung

Schlafqualität. Von den 1829 Patienten, die vor der Behandlung unter Einschlafproblemen litten (mit einer subjektiven Einschlafzeit von überwiegend mehr als 30 Minuten), wiesen 95% unter der Behandlung eine normale (d. h. bis 30-minütige) Einschlafzeit auf (Abb. 1). Eine genauere Analyse der intraindividuellen Veränderungen zeigte für 90,7% eine positive Veränderung, für 9,1% ein Gleichbleiben und für 0,2% eine Verschlechterung der Ein-

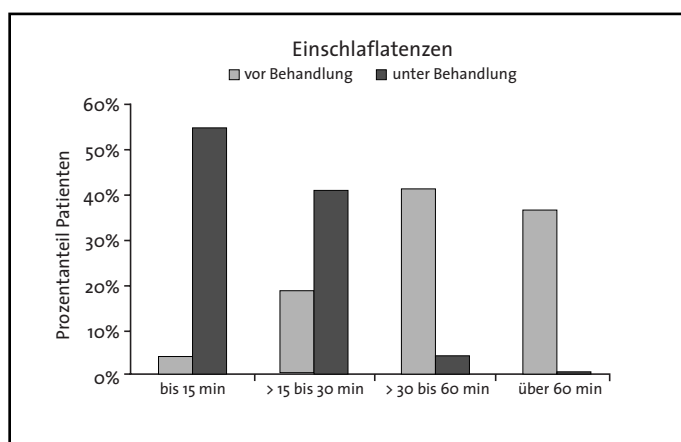


Abb. 1: Einschlaflatenzen bei Patienten mit initialen Einschlafproblemen (n = 1829) vor und unter der Behandlung.

schlaf latenz. Die subjektive Schlafdauer verlängerte sich im Mittel um zwei Stunden (Median: fünf Stunden vor Behandlung, sieben Stunden unter Behandlung). Bei etwa einem Drittel der Patienten, die initial über intermittierendes Erwachen bzw. nächtliches Wachliegen geklagt hatten, traten diese Symptome unter der Behandlung überhaupt nicht mehr auf (Tabelle 1); die übrigen wachten im Mittel nur noch einmal auf und lagen durchschnittlich zehn Minuten wach (vor Behandlung: viermaliges Aufwachen, 30 Minuten Wachliegen). Bei fast drei Viertel derjenigen Patienten, die vor Behandlung unter vorzeitigem frühmorgendlichen Erwachen mit Wachliegen gelitten hatten, verschwand dieses Symptom unter der Behandlung; falls es noch auftrat, reduzierte sich die Dauer frühmorgendlichen Wachliegens von im Mittel 90 auf 30 Minuten.

Morgen- und Tagesbefindlichkeit. Die Variablen zur Morgen- und Tagesbefindlichkeit wurden lediglich unter der Behandlung erfasst, sodass ein Vergleich mit Ausgangswerten nicht möglich ist. Die ganz überwiegende Mehrzahl der Patienten gab an, gut oder sehr gut geschlafen zu haben und sich erfrischt oder erholt zu fühlen (Tabelle 2). Etwa zwei Drittel gaben keinerlei

Tabelle 1: Störungen der Schlafkontinuität vor und unter der Behandlung

	Vor Behandlung	Unter Behandlung	
	Median	Median (falls Symptom noch auftretend)	Vollständiger Rückgang (% der Fälle)
Intermittierendes Erwachen (n = 1695)	4-mal	1-mal	32,5
Nächtliches Wachliegen (n = 1363)	30 min	10 min	30,4
Frühmorgendliches Wachliegen (n = 868)	90 min	30 min	72,5

Beeinträchtigung von Tagesbefindlichkeit und Vigilanz an, lediglich 12,6% fühlten sich mäßig oder erheblich beeinträchtigt.

Verträglichkeit. Bei der Erhebung wurden die Ärzte angehalten, von Patienten berichtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu dokumentieren. Diese wurden jedoch nicht systematisch erfragt, da die erwartbaren unerwünschten Wirkungen zehn Jahre nach Markteinführung des Präparats ausreichend bekannt erschienen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bei sechs Patienten dokumentiert. Im Einzelnen handelte es sich um folgende Symptome (je ein Fall): bitterer Geschmack und Pelzigkeit der Zün-

ge, Metallgeschmack, Cephalgie, generalisiertes Ekzem, Hautrötung und Gedächtnisstörung.

Gesamtbeurteilung der Behandlung. Die behandelnden Ärzte konstatierten bei der überwiegenden Mehrzahl ihrer Patienten (95,9%) eine Verbesserung der Schlafqualität (Tabelle 3); in 3,7% der Fälle wurde eine geringe oder fehlende Besserung, nur in zwei Fällen eine Verschlechterung berichtet. In 83,1% wurde die Behandlung als „sehr effektiv“ eingestuft. In 98% wurde die Behandlung als „einwandfrei akzeptabel“, lediglich in 32 Fällen als „nicht akzeptabel“ beurteilt, in 13 davon wegen fehlender oder unzureichender Wirkung.

Tabelle 2: Morgen- und Tagesbefindlichkeit unter der Behandlung

	% der Gesamtstichprobe
Aufwachen, Morgenbefindlichkeit	
– sehr gut geschlafen, erfrischt	26,7
– gut geschlafen, erholt	59,4
– gut geschlafen, aber matt	11,3
– kaum geschlafen, müde	1,9
Tagesbefindlichkeit, Vigilanz	
– keine Beeinträchtigung	68,1
– geringe Beeinträchtigung	18,6
– mäßige Beeinträchtigung	2,7
– erhebliche Beeinträchtigung	0,7

Tabelle 3: Gesamtbeurteilung der Therapie durch den Arzt

	% der Gesamtstichprobe
Verbesserung der Schlafqualität	
– eindeutig besser als vorher	71,4
– besser als vorher	24,5
– geringe/keine Besserung	3,7
– Verschlechterung	0,1
Effizienz der Behandlung	
– sehr effektiv	83,1
– effektiv mit leichten Einschränkungen	13,8
– wenig effektiv/ineffektiv	2,8

Subgruppenanalyse

In den Tabellen 4 und 5 sind die Ergebnisse einiger Subgruppenanalysen hinsichtlich der Wirksamkeit von Zopiclon aufgeführt. Tabelle 4 listet für die drei Variablen „intermittierendes Erwachen“, „nächtliches Wachliegen“ und „frühmorgendliches Wachliegen“ den Prozentsatz von Patienten auf, bei denen das betreffende Symptom anfangs vorhanden war und unter der Behandlung dann überhaupt nicht mehr auftrat.

Tabelle 5 führt die Prozentsätze von Patienten auf, bei denen unter der Behandlung die im Kopf der jeweiligen Spalte aufgeführte beste Bewertungsstufe für die jeweilige Variable angegeben worden war (für die Morgenbefindlichkeit wurden die Bewertungsstufen „sehr gut“ und „gut“ zusammengefasst).

Die Art der Schlafstörung beeinflusste den Therapieerfolg nur minimal: Patienten mit Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen und kombinierten Formen profitierten fast in gleichem Maße von der Behandlung, wobei Patienten mit reinen Einschlafstörungen etwas bessere Werte zeigten. Die vor-

handenen Belastungsfaktoren determinierten demgegenüber deutlich stärker die Wirksamkeit der Behandlung: Am meisten profitierten Patienten mit rein psychischen oder kombiniert psychisch/somatischen Belastungsfaktoren von der Behandlung, im Gegensatz zu Patienten mit rein somatischen Belastungsfaktoren; besonders deutlich wird dieser Unterschied bei den Schlafkontinuitätsvariablen der Tabelle 4. Vorhandene Begleiterkrankungen mindern den Effekt der Behandlung, wiederum am deutlichsten beim intermittierenden Erwachen und nächtlichen Wachliegen. Ähnliche Ergebnisse (nicht in der Tabelle aufgeführt) ergab die Analyse der Patienten mit vs. ohne Begleitmedikation. Bei 548 Patienten (22,7%) wurde eine unmittelbar vorher gegebene Schlafmedikation mit einer chemisch definierten Substanz durch Zopiclon ersetzt. Diese bereits unmittelbar vorbehandelten Patienten zeigten insgesamt unter der Behandlung etwas ungünstigere Ergebnisse als die nicht vorbehandelten Patienten.

In keinem Fall unterschieden sich die Subgruppen hinsichtlich der Änderung der subjektiven Schlafdauer: Diese ver-

längerte sich stets im Mittel (Median) um zwei Stunden.

Einstellungen und Therapiegewohnheiten der Ärzte

In 618 Fällen (25,6% der Gesamtstichprobe) gaben die behandelnden Ärzte an, in erster Linie chemisch definierte Substanzen als Hypnotika zu verschreiben; in 801 Fällen (33,2%) wurden pflanzliche Wirkstoffe präferiert. Für die Entscheidung, einen bestimmten Wirkstoff als Hypnotikum einzusetzen, standen folgende Aspekte im Vordergrund: Wirksamkeit (40,5%), fehlendes Abhängigkeitspotenzial (25,1%), Nebenwirkungsprofil (19,5%). In 1701 Fällen (70,4%) wendeten die Ärzte bei ihren schlafgestörten Patienten zusätzlich zur Medikation schlafbezogene nicht medikamentöse Therapieelemente an; häufigste Nennungen waren schlafhygienische Regeln, Entspannungsübungen, Bewegung, Änderung der Lebensgewohnheiten, Stressabbau. In 24,1% der Fälle sahen die behandelnden Ärzte die Schlafstörung ihres Patienten als „einfache Befindlichkeitsstörung“ an, in 62,7% dagegen als

Tabelle 4: Subgruppenanalyse: Rückgang von Störungen der Schlafkontinuität unter Behandlung

	Intermittierendes Erwachen: Vollständiger Rückgang (% der Fälle)	Nächtliches Wachliegen: Vollständiger Rückgang (% der Fälle)	Frühmorgendliches Wachliegen: Vollständiger Rückgang (% der Fälle)
Art der Schlafstörung			
reine Einschlafstörung (n = 654)	–	–	–
reine Durchschlafstörung (n = 682)	34,3	33,4	73,7
Ein- und Durchschlafstörung (n = 1071)	30,3	27,7	72,2
Vorhandene Belastungsfaktoren			
psychisch (n = 1068)	37,3	34,8	77,1
somatisch (n = 160)	13,8	14,3	34,8
psychisch und somatisch (n = 1146)	31,6	29,6	72,7
Begleiterkrankung			
vorhanden (n = 1343)	27,2	25,0	68,4
nicht vorhanden (n = 1073)	39,8	38,1	78,7
Unmittelbare Vorbehandlung			
zutreffend (n = 548)	24,4	23,6	62,3
nicht zutreffend (n = 1868)	35,2	32,7	75,8

eine die Leistungsfähigkeit einschränkende Erkrankung. Bei 12,0% war die Insomnie ein Symptom einer ernsthaften internistischen, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung. Vor Beginn der Behandlung wurden nach den Angaben der Ärzte in 87,1% der Fälle die möglichen Ursachen für die Insomnie ganz oder weitgehend abgeklärt. Eine Indikation zur Überweisung in ein Schlaflabor sahen die behandelnden Ärzte lediglich in 10,1% der Fälle, während sie in 63,2% definitiv keine Veranlassung dazu sahen. In 25,8% der Fälle wären die behandelnden Ärzte lediglich auf Wunsch des Patienten zur Überweisung in ein Schlaflabor bereit gewesen.

DISKUSSION

Hohe Prävalenz chronischer Schlafstörungen

Die vorliegende Anwendungsbeobachtung zielte darauf ab, die Verträglichkeit und Effektivität von Zopiclon unter

Berücksichtigung der Besonderheiten der Routineanwendung zu prüfen. Über die Repräsentativität der Stichprobe der beteiligten Hausärzte sowie der eingeschlossenen Patienten kann keine präzise Angabe gemacht werden; die Ergebnisse sind somit in erster Linie von deskriptivem und heuristischem Wert. Allerdings spricht die große Zahl der beteiligten Ärzte und Patienten sowie die breite Streuung in den meisten erfassten soziodemografischen Parametern (z. B. die ausgeglichene Verteilung auf großstädtische, kleinstädtische und ländliche Räume) dagegen, dass es sich bei dieser Stichprobe um eine allzu selektive Auswahl an Insomniepatienten handelt. Die Geschlechterverteilung (etwa ein Drittel männlich, etwa zwei Drittel weiblich) entspricht der Verteilung von Insomnien in der Bevölkerung; auch die Altersverteilung entspricht den Angaben in der Literatur. Die meisten Patienten hatten bereits in der Vergangenheit Schlafstörungen; ein Viertel der Stichprobe berichtet von „ständig vorhandenen“ Schlafstörun-

gen, etwa die Hälfte der Patienten berichtet von „monatelang andauernden“ Insomnien in der Vergangenheit. Dies entspricht der bereits früher berichteten hohen Prävalenz chronischer Schlafstörungen in Allgemeinpraxen [6, 7] Überraschend, wenn auch kompatibel mit früheren Berichten ist die relative Wirkungslosigkeit bisher gegebener Medikamente: Nur 11,7% der früher behandelten Patienten bezeichnen deren Therapieerfolg als „gut“. Wirkungslosigkeit der bisherigen Medikation war auch bei fast drei Vierteln der Patienten, die unmittelbar vorher mit einem Hypnotikum behandelt wurden, der Grund für das Umsetzen auf Zopiclon.

Externe Belastungen nicht unterschätzen

So gut wie alle Patienten berichteten von aktuellen seelischen, körperlichen oder „kombinierten“ Belastungsfaktoren, wobei berufliche Belastungen ganz im Vordergrund standen. Beachtlich ist

Tabelle 5: Subgruppenanalyse: Einschlaflatenz, Morgen- und Tagesbefindlichkeit sowie Gesamtbeurteilung unter Behandlung

	Einschlaf- latenz unter 15 min (%)	Sehr effek- tive The- rapie (%)	Morgenbe- finden: gut oder sehr gut (%)	Tagesbefin- den: keine Beeinträch- tigung (%)	Schlaf ein- deutig bes- ser als vorher (%)
Art der Schlafstörung					
reine Einschlafstörung (n = 654)	50,6	88,7	90,4	72,3	75,7
reine Durchschlafstörung (n = 682)	65,4	82,8	87,4	65,5	70,1
Ein- und Durchschlafstörung (n = 1071)	52,3	79,8	82,8	67,2	69,5
Vorhandene Belastungsfaktoren					
psychisch (n = 1068)	56,8	86,3	90,0	70,8	76,4
somatisch (n = 160)	51,3	76,9	78,8	54,4	55,6
psychisch und somatisch (n = 1146)	55,3	80,8	83,8	67,5	68,9
Begleiterkrankung					
vorhanden (n = 1343)	54,5	80,2	82,3	65,3	66,4
nicht vorhanden (n = 1073)	57,0	87,1	91,7	72,2	78,5
Unmittelbare Vorbehandlung					
zutreffend (n = 548)	52,9	76,8	80,1	64,6	58,6
nicht zutreffend (n = 1868)	56,3	84,9	88,0	69,2	75,1

die hohe Zahl von Patienten, die angeblich, durch „externe“ Belastungen (vor allem Lärm) im Schlaf gestört zu werden – ein Hinweis darauf, dass solche „trivialen“ Faktoren in der Insomnieforschung nicht unterschätzt werden sollten.

Die mittlere Behandlungsdauer mit Zopiclon belief sich auf 32 Tage (Median: 25 Tage). Gegenüber der von Clarenbach und Fischer [2] publizierten Anwendungsbeobachtung ist damit die mittlere Behandlungsdauer deutlich gesunken (Mittelwert damals 43 Tage). Unterstellt man, dass die Behandlung mit der Abschlussdokumentation seitens des behandelnden Arztes tatsächlich beendet wurde, beträgt die Behandlungsdauer für mehr als die Hälfte der Patienten weniger als vier Wochen und ist damit konform mit der von der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) empfohlenen Maximaldauer einer Behandlung mit Benzodiazepinrezeptoragonisten [3]. Die deutliche Verkürzung der Behandlungsdauer in einem Zeitraum von wenigen Jahren könnte bereits Folge der intensiven Informations- und Fortbildungsmaßnahmen seitens der Schlafmedizin und der Industrie sein; die hohe Zahl von Patienten, bei denen diese Dauer (zum Teil erheblich) überschritten wird, verweist jedoch auf einen weiterhin bestehenden Informationsbedarf.

Tagesbefindlichkeit nicht beeinträchtigt

Die Anwendungsbeobachtung konnte insgesamt die gute hypnotische Wirksamkeit von Zopiclon erneut bestätigen. Besonders eindrucksvoll ist die Verkürzung der Einschlafzeit bei fast allen Patienten, die initial über eine entsprechende Symptomatik geklagt hatten; aber auch die Schlafkontinuitätsvariablen zeigen eine eindeutige, klinisch bedeutsame Verbesserung. Die vergleichbar günstige Beurteilung von Morgen- und Tagesbefindlichkeit bestätigt erneut das weitgehende Fehlen

von Überhangeffekten dieser Substanz. Von den behandelnden Ärzten wird Zopiclon mit überwältigender Mehrheit als effektiv und akzeptabel eingestuft.

Nur ganz vereinzelt wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen beschrieben. Dieser Prozentsatz ist deutlich geringer als in der Anwendungsbeobachtung von Clarenbach und Fischer [2]. Diese deutlich geringere berichtete Inzidenz von UAWs könnte dem Umstand zuzuschreiben sein, dass die behandelnden Ärzte das Hypnotikum und die erwartbaren unerwünschten Wirkungen mittlerweile gut kennen.

Hinsichtlich der Einstellungen und Therapiegewohnheiten der behandelnden Ärzte fällt auf, dass etwa ein Drittel von ihnen pflanzliche Hypnotika präferiert, während die Zahl derer, die in erster Linie chemisch definierte Schlafmittel verordnen, etwas geringer ist. Das zeigt, dass sich pflanzliche Hypnotika (zumindest in Deutschland) weiterhin großer Beliebtheit erfreuen.

Mit nicht medikamentösen Verfahren kombiniert

Positiv zu bewerten ist das Ergebnis, dass in etwa 70% der Fälle die behandelnden Ärzte über die Verschreibung von Zopiclon hinaus auch nicht medikamentöse schlafbezogene Therapieelemente anwendeten. Auch hier schlagen sich möglicherweise bereits entsprechende Fortbildungsbemühungen seitens der Schlafmedizin nieder: Entsprechend den Empfehlungen der DGSM zur Insomniebehandlung [3] sollte jede Pharmakotherapie eingebettet sein in ein übergeordnetes, in erster Linie nicht medikamentöse Elemente enthaltendes Gesamtbehandlungskonzept. Eine eingehende Darstellung multimodaler, auch spezifische verhaltenstherapeutische Verfahren einschließender Therapiekonzepte der Insomnie findet sich bei Hajak und Rütger [5] sowie Backhaus und Riemann [1].

Bemerkenswert ist auch, dass in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Schlafstörung vom Arzt als eindeutig krankheitswertig eingeschätzt wurde; nur in 24,1% wurde sie als „einfache Befindlichkeitsstörung“ angesehen; vielleicht spiegelt sich auch hierin bereits ein Wandel in der Einstellung vieler Ärzte zur chronischen Insomnie. Auf die sich mehrenden Befunde zu den gesundheitlichen und volkswirtschaftlichen Langzeitfolgen unbehandelter chronischer Schlafstörungen wurde bereits in der Einleitung hingewiesen.

Bei Therapieresistenz ins Schlaflabor

Widersprüchlich erscheint es, dass einerseits – zumindest nach den Angaben der Ärzte – die Ursachen für die Störung in der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle vor Behandlungsbeginn abgeklärt wurden, nur in 10% der Fälle jedoch eine Schlaflaboruntersuchung in Betracht gezogen wurde. Hier besteht offenbar noch Informationsbedarf bezüglich der Indikationen zu einer polysomnografischen Untersuchung: Bei einer chronischen, bisher therapieresistenten Insomnie sollte in der Regel eine Schlaflaboruntersuchung zur Objektivierung der Beschwerden und zum Ausschluss organischer Ursachen erfolgen [3].

Fazit

Der Vergleich der Wirksamkeit von Zopiclon bei Ein- vs. Durchschlafstörungen ergab keine wesentlichen Unterschiede. Körperliche Belastungsfaktoren führen (ebenso wie Begleiterkrankungen) zu einer etwas schlechteren Schlafqualität unter Zopiclonbehandlung als psychische Belastungen. Dieser Unterschied zeigt sich deutlich in den Schlafkontinuitätsvariablen, in der Morgen- und Tagesbefindlichkeit sowie der Gesamtbeurteilung. Bei einer zum Teil durch somatische Komorbidität hervorgerufenen und aufrechterhaltenen Schlafstörung können durch

Hypnotikagabe nicht so gute Resultate erwartet werden wie bei mehr „psychogenen“ Formen.

Für die etwas schlechteren Behandlungsergebnisse bei Patienten, die von einem anderen Schlafmittel unmittelbar auf Zopiclon umgesetzt wurden, könnten (neben generell ausgeprägterer Therapieresistenz) negative Erwartungshaltungen verantwortlich sein. Die meisten Umsetzungen erfolgten wegen „Wirkungslosigkeit“ der Vormedikation. Bemerkenswert ist dabei, dass auch für diese zuvor großteils therapieresistente Untergruppe in über drei Viertel der Fälle die Behandlung mit Zopiclon von den Ärzten als „sehr effektiv“ beurteilt wird.

Summary: Effectiveness of Zopiclone in Disorders of Initiating and Maintaining Sleep. Results of a Drug Monitoring Study

Background and method: In a drug monitoring study with 811 participating general practitioners, safety and tolerability of zopiclone were studied in 2416 patients with disorders of initiating and maintaining sleep.

Results: In general, zopiclone was efficient in all forms of insomnia; the subjective sleep duration was prolonged for 2 hours on average. Patients without somatic complaints or comorbidity showed the greatest benefit. Daytime well-being and vigilance were in general not impaired. Drug related adverse events occurred rarely; the great majority of the participating physicians rated the treatment with zopiclone as efficient and acceptable.

Conclusion: In this drug monitoring study, zopiclone proved an efficient hypnotic for the treatment of disorders of initiating and maintaining sleep.

Keywords: Insomnia – sleep quality – hypnotic drugs – Zopiclone – drug monitoring study

Literatur

1. Backhaus, J., Riemann, D.: Schlafstörungen. Göttingen: Hogrefe (1999).
2. Clarenbach, P., Fischer, W.: Nachtschlaf und Tagesbefinden schlafgestörter Patienten unter Zopiclon. *Psychopharmakother.* 2 (1995), 1, 6–11.
3. Clarenbach, P., Steinberg, R., Weefß, H.G., et al.: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Insomnie. *Nervenarzt* 66 (1995), 723–729.
4. Hajak, G.: A comparative assessment of the risks and benefits of zopiclone. A review of 15 years' clinical experience. *Drug safety* 21 (1999), 457–469.
5. Hajak, G., Rütger, E.: *Insomnie. Ursachen, Symptomatik und Therapie.* Springer, Berlin 1995.
6. Haldemann, R., Good, M., Holsboer-Trachsler, E.: Epidemiologische Studie über Schlafstörungen bei Patienten in Schweizer Allgemeinpraxen. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 85 (1996), 1656–1662.
7. Hohagen, F., Rink, K., Schramm, E., et al.: Prevalence and treatment of insomnia in general practice. A longitudinal study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 242 (1993), 329–336.

8. Inman, W., Kubota, K., Pearce, G., Wilton, L.: PEM report number 10. Zopiclone. *Pharmacoepidemiol. Drug Safety* 2 (1993), 499–521.

9. Ohayon, M. M., Caulet, M.: Psychotropic medication and insomnia complaints in two epidemiological studies. *Can. J. Psychiatry* 41 (1996), 457–464.

10. Roberts, R. E., Shema, S. J., Kaplan, G. A., Strawbridge, W. J.: Sleep complaints and depression in an aging cohort: a prospective perspective. *Am. J. Psychiatry* 157 (2000), 81–88.

11. Simen, S., Hajak, G., Schlaf, G., et al.: Chronifizierung von Schlafbeschwerden. *Nervenarzt* 66 (1995), 686–695.

12. Stoller, M. K.: Economic effects of insomnia. *Clin. Ther.* 16 (1994), 873–897.

Für die Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Psych. M. H. Wiegand, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Techn. Univ. München, Ismaninger Straße 22, D-81675 München.