



Hilft Melatonin bei Schlafstörungen?

Is Melatonin Effective in the Treatment of Sleep Disorders?

Andreas Sönnichsen

Frage

Schlafstörungen sind ein sehr häufiger Behandlungsanlass in der hausärztlichen Praxis. Die üblicherweise verordneten Benzodiazepine oder Z-Substanzen (Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon) sollten – wenn überhaupt – nur für kurze Dauer gegeben werden, vor allem nicht für ältere Patienten. Stellt hier Melatonin (Circadin®) eine effektive und sichere Alternative dar?

Antwort

Die Datenlage zur generellen Behandlung von Schlafstörungen mit Melatonin ist uneinheitlich und unzureichend. Es gibt Hinweise, dass Melatonin bei älteren Personen die Einschlafzeit verkürzt und die Schlafqualität verbessert. Hier sind jedoch große randomisiert kontrollierte Langzeitstudien hoher Qualität erforderlich, um valide Empfehlungen abgeben zu können. Die beste Datenlage liegt zur Prävention und Behandlung von Jetlag vor. Hier kann eine vorsichtige Empfehlung ausgesprochen werden. Allerdings sollte eher nicht Melatonin mit verzögerter Freisetzung zum Einsatz kommen. Möglicherweise profitieren auch bestimmte Patientengruppen durch eine Melatonin-einnahme. Die Datenlage hierzu ist aber derzeit nicht ausreichend.

Question

Sleep disorders are frequent reasons for encounter in family practice. Usually they are treated with benzodiazepines or z-substances, but these drugs should not be prescribed for longer periods of time, particularly not for older patients. Could melatonin (Circadin®) be an effective and safe alternative in these cases?

Answer

The data on the general treatment of sleep disorders with melatonin are inconsistent and inadequate. There is some evidence that melatonin in older people may shorten sleep latency and improve sleep quality. However, large, randomized controlled, long-term studies of high quality are required in order to make valid recommendations. The best data are available for the prevention and treatment of jet lag. Here, a cautious recommendation can be made. However, melatonin with delayed release should rather not be used. Certain patient groups may also benefit from melatonin intake, but data regarding these indication are currently insufficient.

Hintergrund

Schlafstörungen stellen einen häufigen Beratungsanlass in der hausärztlichen Praxis dar. Laut DAK Gesundheitsreport 2017 leiden bis zu 80 % der erwerbstätigen Bevölkerung in Deutschland an mehr oder weniger stark ausgeprägten Schlafstörungen [1]. Bei jedem zehnten Arbeitnehmer liegt eine schwere Insomnie vor. Die Hälfte der Betroffenen greift zur Selbstmedikation, ca. 40 % lassen sich Schlafmittel verordnen – sehr häufig auf Privat Rezept, sodass dies in den Routinedaten der Krankenkassen nicht erscheint. In vielen Fällen werden Ben-

zodiazepine und die sogenannten Z-Substanzen (Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon) verordnet, die ein erhebliches Abhängigkeitspotenzial aufweisen und nicht selten über Jahre verordnet werden [1].

Immer wieder wird Melatonin als natürliches „Schlafhormon“ als Alternative angepriesen. Melatonin wird in der Epiphyse (Zirbeldrüse) des Zwischenhirns aus Serotonin gebildet. Die Synthese wird durch Licht gehemmt und erreicht gegen 3 Uhr nachts ihr Maximum. Melatonin gilt als wichtiger Taktgeber für den Tag-Nacht- oder Wach-Schlaf-Rhythmus. Insbesondere die

Tiefschlafphase scheint durch Melatonin angestoßen zu werden [2]. Seit Langem wird kontrovers diskutiert, ob Melatonin in der Therapie von Schlafstörungen einen Platz hat, und wenn ja, in welcher Dosierung und Form es appliziert werden sollte. Melatonin ist seit 2007 in der europäischen Union als verschreibungspflichtiges Arzneimittel zugelassen. In manchen außereuropäischen Ländern wird es auch als Nahrungsergänzungsmittel frei verkauft.

Es stellt sich die Frage nach der vorhandenen Studienevidenz zur Effektivität und zur Sicherheit von Melatonin in der Behandlung von Schlafstörungen.

Wir führten in PubMed/Medline und der Cochrane Database of Systematic Reviews eine nicht systematische Suche nach aktuellen Interventionsstudien und systematischen Reviews durch.

Ergebnisse

Cochrane-Datenbank

Diverse Cochrane-Reviews beschäftigen sich mit Melatonin, allerdings werden eher spezielle Situationen betrachtet. Ein allgemeiner Cochrane-Review zur pharmakologischen Behandlung von Schlafstörungen liegt nur als Protokoll vor [3].

Ein aktueller Cochrane-Review untersucht die Effektivität von Melatonin als schlafförderndes Arzneimittel bei Patienten auf der Intensivstation [4]. Die Cochrane-Autoren identifizierten bei ihrer extensiven systematischen Recherche nur vier randomisiert kontrollierte Studien mit insgesamt 151 Teilnehmern, in denen Melatonin gegen Placebo (drei Studien) oder „usual care“ (eine Studie) getestet wurde. In drei Studien wurden Schlafdauer und Schlafqualität durch subjektive Einschätzung von Pflegekräften und Angehörigen bewertet. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen der Melatonin- und der Placebogruppe. In einer Studie wurde das Richards-Campbell-Schlaf-Fragebogen (RCSQ) eingesetzt, und die Scores waren in beiden Gruppen gleich. Zwei Studien beurteilten den Schlaf der Probanden mittels Polysomnografie, EEG und Bispektral-Index (ein Maß, das aus verschiedenen EEG-Parametern berechnet wird). In einer der beiden Studien zeigte sich kein Unterschied in Polysomnografie und EEG, aber ein leichter Vorteil für Melatonin im Bispektral-Index hinsichtlich der Schlafqualität. Eine Metaanalyse war aufgrund der großen Studienheterogenität nicht durchführbar. Wesentliche unerwünschte Wirkungen wurden unter Melatonin nicht beobachtet. Die Cochrane-Autoren schließen aus der vorhandenen Datenlage, dass es keine belastbare Evidenz für die Effektivität von Melatonin zur Förderung des Schlafes bei Patienten auf der Intensivstation gibt.

In einem weiteren Cochrane-Review wurden verschiedene pharmakologische Interventionen zur Beendigung eines

Benzodiazepin-Missbrauchs untersucht [5]. Eingeschlossen wurden auch vier randomisiert kontrollierte Studien zu Melatonin versus Placebo. Nur eine der vier Studien berichtet einen positiven Effekt für Melatonin. In der Metaanalyse zeigte sich eine nicht signifikante Tendenz, dass die Chance, Benzodiazepine abzusetzen, durch Melatonin erhöht wird (RR 1,20, 95%-KI 0,73–1,96). Diese „positive“ Tendenz ist aber ausschließlich durch die eine Positivstudie bedingt. Auch hinsichtlich des Outcomes „Insomnie“ zeigte sich eine positive Tendenz. Zwei Studien verwenden zur Beurteilung des Schlafs den Pittsburgh-Sleep-Quality-Index (PSQI), eine Studie eine VAS (visuelle Analogskala) von 1–10. Sowohl eine der beiden Studien mit PSQI als auch die VAS-Studie weisen ein signifikant positives Ergebnis für Melatonin auf. In der Metaanalyse geht die Signifikanz allerdings verloren. Hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist kein Unterschied zwischen Melatonin und Placebo zu erkennen.

Die Cochrane-Autoren folgern, dass die derzeit verfügbare Studienevidenz nicht ausreicht, um belastbare Angaben zur Effektivität von Melatonin als Ersatz für Benzodiazepine zu machen.

Ein älterer Cochrane-Review befasst sich mit der Effektivität von Melatonin zur Prävention und Behandlung von Jetlag [6]. Die Autoren identifizierten neun randomisiert kontrollierte Studien mit hinreichender Qualität, die Melatonin mit Placebo verglichen. Es zeigte sich ein deutlicher Vorteil für Melatonin in einem Global-Jetlag-Score (0–100) (Standard Mean Difference –19,52, 95 % KI –28,13 bis –10,92) auf Flügen von Westen nach Osten über 5–6 Zeitzonen. Auf Flügen in der umgekehrten Richtung war der Effekt etwas geringer (–17,27, 95%-KI –27,28 bis –7,26). Das Risiko, einen Jetlag-Score > 60 zu haben, sank um die Hälfte (RR 0,5, 95%-KI 0,25–0,74, *number needed to treat* = 2). Die Einnahme erfolgte jeweils zur Schlafenszeit (zwischen 22 und 24 Uhr) am Zielort für mehrere Tage in einer Dosis zwischen 0,5 und 5 mg unretardiert. Es zeigte sich eine dosisabhängige Wirkungsverstärkung bis 5 mg. Höhere Dosierungen brachten keinen weiteren Vorteil. Die retardierte 2 mg Dosierung war weniger effektiv. Wesentliche Nebenwirkungen zeigten sich in keiner der Studien. Die Cochrane-Autoren schlie-

ßen aus den vorliegenden Studien, dass die gelegentliche Einnahme von Melatonin zur Vermeidung von Jetlag empfohlen werden kann. Sie merken allerdings an, dass keine Daten zur Langzeitsicherheit vorliegen.

Ein weiterer Cochrane-Review untersuchte die Wirkung von Melatonin zur Verbesserung des Schlafs bei Schichtarbeit [7]. Es wurden neun Studien identifiziert, welche die Effekte von Melatonin randomisiert kontrolliert im Vergleich zu Placebo untersuchten. Die Länge des Tagschlafs nach einer Nachtschicht wurde durch Melatonin im Mittel um 24 Minuten gesteigert (95 % KI 9,8–38,9), der auf einen Schichtwechsel folgende Nachtschlaf um 17 Minuten (95 % KI 3,71–30,22). Bei Dosierungen zwischen 1 und 10 mg konnte keine Dosisabhängigkeit des Effekts gefunden werden. Die Einschlafzeit wurde nicht verkürzt. Die Autoren folgern, dass die derzeitige Studienlage für einen leichten Vorteil durch Melatonin spricht. Die Studienqualität wird allerdings als niedrig bewertet, und das Fehlen von Langzeitdaten zur Sicherheit wird bemängelt.

PubMed/Medline

Insgesamt konnten nur wenige randomisiert kontrollierte Studien von ausreichender Größe für die Allgemeinbevölkerung identifiziert werden. Eine mäßig große (n = 281) randomisiert kontrollierte Studie aus dem Jahr 2010 fand eine signifikant kürzere Einschlafzeit unter Melatonin (2 mg, verzögert freigesetzt, im Vergleich zu Placebo) nur bei älteren Studienteilnehmern (65–80 Jahre) [8]. Der Effekt blieb über die gesamte Studiendauer von sechs Monaten ohne Toleranzentwicklung bestehen.

Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse aus dem Jahr 2017 identifizierte zwölf randomisiert kontrollierte Studien [9]. Im Wesentlichen fand sich vor allem eine Verkürzung der Einschlafzeit. Die Autoren fordern jedoch weitere größere randomisiert kontrollierte Studien, um die Validität der vorliegenden Evidenz zu stützen.

Einzelne Studien untersuchen die Wirkung von Melatonin in besonderen Patientengruppen. So widmete sich eine neuere Studie speziell den Schlafstörungen von Tumorpatienten. In dieser randomisiert kontrollierten Studie zeigten

sich deutliche Vorteile für Melatonin (3 mg, nicht retardiert, eingenommen um 19 Uhr) auf der Athens-Insomnia-Scale. Die Studie umfasste aber nur 50 Patienten, die über 14 Tage behandelt wurden. Unerwünschte Wirkungen wurden nicht berichtet.

Eine weitere kleine (n = 16) randomisiert kontrollierte Studie zeigte eine Verlängerung der Schlafdauer (+36 min) und eine Verkürzung der Einschlafzeit (-14 min) bei Patienten mit Hypertonie unter Betablocker-Therapie [10].

Ähnliche, kleine und qualitativ fragwürdige Studien gibt es zahlreich für unterschiedlichste Patientengruppen (Alzheimer, ADHS, Autismus etc.). Es fehlt

aber eine qualitativ hochwertige, wirklich große randomisiert kontrollierte Studie in der Allgemeinbevölkerung.

Fazit

Der einzige für eine Empfehlung hinreichend valide Nachweis der Effektivität von Melatonin wurde für die Prävention und Behandlung des Jetlags erbracht. Hier erscheint ein Therapieversuch bei empfindlichen Personen gerechtfertigt, zumal hier auch keine Langzeitanwendung mit einem eventuellen Sicherheitsrisiko zu erwarten ist. Hinweise aus Studien lassen einen positiven Effekt bei

älteren Personen mit Schlafstörungen erwarten. Hier sind jedoch größere, qualitativ hochwertige randomisiert kontrollierte Studien zu fordern, vor allem auch, um die Sicherheit einer längerdauernden Anwendung zu dokumentieren. Möglicherweise profitieren bestimmte Patientengruppen von einer Medikation mit Melatonin. Die Studienlage ist hier aber bei Weitem nicht ausreichend, um eine generelle Empfehlung abzugeben. Auch ist nicht geklärt, ob die in Deutschland und Österreich verfügbare Dosierung von 2 mg mit verzögerter Freisetzung tatsächlich die optimalen Effekte erzielt. Gerade beim Jetlag scheint dies eher nicht der Fall zu sein.

Literatur

1. Storm A. Gesundheitsreport 2017. DAK, www.dak.de/dak/download/ge-sundheitsreport-2017-1885298.pdf (letzter Zugriff am 12.02.2019)
2. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie* 2015; 61: 77–84
3. De Crescenzo F, Foti F, Ciabattini M, et al. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for insomnia in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 9. CD012364
4. Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, Smith AF. Melatonin for the promotion of sleep in adults in the intensive care unit. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 5. CD012455.pub2
5. Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 3. CD011481.pub2
6. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; 2. CD001520
7. Liira J, Verbeek JH, Costa G, et al. Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 8. CD009776.pub2
8. Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med* 2010; 8: 51
9. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2017; 34: 10–22
10. Scheer FAJL, Morris CJ, Garcia JI, et al. Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: a randomized controlled trial. *Sleep* 2012; 35: 1395–402