

AMB 2008, 42, 96

Melatonin - ein Schlafmittel für Ältere?

Melatonin ist ein kurz wirkendes Hormon der Zirbeldrüse, das bei Dunkelheit vermehrt sezerniert wird und somnogene Effekte hat. Neben anderen Faktoren reguliert es den zirkadianen Schlaf/Wach-Rhythmus. Es ist bei Einschlafstörungen als Folge von Jetlag wirksam, besonders bei Erwachsenen, die über fünf oder mehr Zeitzonen in östlicher Richtung fliegen (1). Melatonin wird aber auch schon seit Jahren insbesondere in den USA als Schlafmittel verwendet, wo es als „Nutritional supplement“ rezeptfrei in „Drug stores“ erhältlich ist.

Eine Metaanalyse von 15 sehr heterogenen Studien aus dem Jahr 2006 (2) über die Wirksamkeit von exogenem Melatonin bei sekundären Schlafstörungen und Schlafstörungen nach Schlafentzug kam allerdings zu dem Schluss, dass Melatonin keinen signifikanten Effekt auf die Zeit bis zum Einschlafen und nur einen sehr marginalen Effekt auf die Durchschlafzeit bei Patienten mit sekundären Einschlafstörungen hat. In unserer Besprechung von 2006 haben wir Melatonin daher nur bei Einschlafstörungen im Jetlag als wahrscheinlich wirksam beurteilt (3).

Ausgehend von dem Befund, dass die endogenen Melatoninkonzentrationen im Serum mit zunehmendem Alter sinken, könnte es besonders bei älteren Patienten als „mildes“ Schlafmittel geeignet sein. Allerdings ist die Melatoninkonzentration individuell sehr verschieden, und es ist nicht belegt, dass niedrige Melatoninspiegel generell mit Schlafstörungen einhergehen und eine pharmakologische Dosis von > 0,3 mg/d Schlafstörungen im Alter beheben könnte (4).

Trotzdem hat die EMEA nun ein retardiertes Melatonin-Präparat (Circadin® 2 mg) für die kurzzeitige Monotherapie „primärer Insomnien“ bei Patienten ab 55 Jahren zugelassen. Unter primärer Insomnie sind Schlafstörungen ohne erkennbare körperliche oder psychische Ursachen zu verstehen. In einer somnographischen Studie konnte mit diesem Retard-Präparat die Zeit bis zum Einschlafen gegenüber Placebo um neun Minuten verkürzt werden. Circadin® änderte nicht die Schlafarchitektur und hatte auch keinen Einfluss auf die Dauer des REM-Schlafs. Es

wurden auch keine Veränderungen der Leistungsfähigkeit während des Tages beobachtet (5).

Zwei ambulant durchgeführte, randomisierte, plazebokontrollierte Studien, die beide vom Hersteller Neurim Pharmaceuticals bezahlt wurden, liegen der europäischen Zulassung zu Grunde. In beiden Studien wurde 2 mg Melatonin drei Wochen lang mit Plazebo verglichen und die Schlafqualität sowie der morgendliche Wachheitsgrad mit dem „Leeds Sleep Evaluation Scale“ evaluiert, einer Analogskala mit visueller Auswertung. In der ersten Studie (6) wurde bei 170 Patienten (mittleres Alter 68,5 Jahre) auch die Veränderung der Schlafqualität sowie der „Rebound-Effekt“ und mögliche Entzugserscheinungen nach dem Absetzen von Melatonin untersucht. Melatonin verbesserte die Schlafqualität knapp signifikant. Der kombinierte Endpunkt Schlafqualität und morgendlicher Wachheitsgrad verbesserte sich signifikant bei 47% der Patienten in der Circadin[®]- versus 27% in der Plazebo-Gruppe. Es wurden in dieser kurzen Beobachtungszeit wenige UAW beobachtet (s.u.) und auch keine Entzugserscheinungen nach dem Absetzen.

In der zweiten Studie (7) wurden 354 Patienten (mittleres Alter 65,7 Jahre) ebenfalls bezüglich ihrer Schlafqualität, des morgendlichen Wachheitsgrades und zusätzlich auch der „Lebensqualität“ evaluiert. Die Zeit bis zum Einschlafen verkürzte sich unter dem retardierten Melatonin in dieser Studie im Mittel um 24,3 Minuten (12,9 Minuten unter Plazebo) ohne Veränderungen der Gesamtschlafzeit. Die Schlafqualität, der morgendliche Wachheitsgrad und die „Lebensqualität“ verbesserten sich unter Melatonin signifikant.

Mit UAW ist bei gut einem Drittel der Patienten zu rechnen (37,0% unter Melatonin vs. 31,8% unter Plazebo). Die häufigsten sind Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen und Asthenie, die sowohl in der Circadin[®]- als auch in der Plazebo-Gruppe unter die Kategorie „häufig“ fielen (5).

Da Melatonin über Zytochrom P450 1A-Enzyme metabolisiert wird, können Hemmstoffe wie z.B. das Antidepressivum Fluvoxamin die Spitzenkonzentrationen von Melatonin im Serum bis um das 12fache erhöhen und die UAW-Rate steigern.

Zigarettenrauchen kann die Melatoninspiegel aufgrund der Induktion von CYP1A2 senken und zum Wirkverlust von Melatonin führen (5).

Fazit: Retardiertes Melatonin ist als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren zugelassen. Nach zwei von den Herstellern durchgeführten Studien scheint es die Schlafqualität zu verbessern und die Zeit bis zum Einschlafen zu verkürzen. Da es kurzzeitig gut verträglich scheint und möglicherweise ein geringeres Risiko hat als andere Schlafmittel, beispielsweise ein Benzodiazepin (8), ist es bei älteren Patienten - wenn die Indikation stimmt - einen kurzzeitigen Therapieversuch wert, auch wenn es bisher nicht mit anderen Schlafmitteln verglichen worden ist. 20 Tabletten kosten 25,38 EUR.

Literatur

1. <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab001520.html>
2. Buscemi, N., et al.: BMJ 2006, **332**, 385.
3. AMB 2006, **40**, 37.
4. Zhdanova, I.V., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, **86**, 4727.
5. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/circadin/H-695-PI-de.pdf>
6. Lemoine, P., et al.: J. Sleep Res. 2007, **16**, 372.
7. Wade, A.G., et al.: Curr. Med. Res. Opin. 2007, **23**, 2597.
8. Glass, J., et al.: BMJ 2005, **331**, 1169.