

Effekten af melatonin blandt voksne med søvnløshed – et litteraturstudie



Filip S. Aalbæk, Tessa E. Boyles, Thomas O. Kipp
Holdnummer 64
Vejleder Hans Chr. Kjeldsen

Indholdsfortegnelse

Baggrund	Side 3
Metode	Side 5
Resultat	Side 6
Diskussion	Side 13
Konklusion	Side 15

Baggrund

Kronisk insomni (søvnløshed) betragtes som et af de hyppigste helbredsproblemer i Danmark. En undersøgelse fra 2017 viser, at 16% ville svare ja til, at de havde haft søvnproblemer i mere end 6 måneder. Europæiske undersøgelser fra almen praksis tyder på en prævalens mellem 20 og 50%, hvilket understøtter, at det er en kontaktårsag vi hyppigt møder i vores arbejde som praktiserende læger.^{1,2} Konsekvenserne ved insomni kan blandt andet være træthed, tristhed, irritabilitet, påvirket kognitiv funktion og nedsat livskvalitet.

Insomni defineres som en subjektiv opfattelse af utilstrækkelig søvn, selvom man har tilbragt tilstrækkelig tid i sengen. Dette enten grundet indsovningsbesvær, gennemsovningsbesvær (opvågninger ledsaget af besvær med at falde i søvn igen) og/eller tidlig opvågning. Der skelnes mellem primær insomni, som er uden sikker årsag, og sekundær insomni, hvor der er en bagvedliggende årsag til insomnien. Dette kunne være psykisk sygdom, misbrug, somatisk sygdom (fx søvnapnø) eller dårlig søvnhygiejne. I dette litteraturstudie har vi udelukkende valgt at fokusere på patienter med primær insomni jf. DMS-IV/-5 kriterierne.³

Historisk set er insomni blevet behandlet med benzodiazepiner og senere benzodiazepin lignende lægemidler (såkaldte Z-hypnotika).¹ Man er imidlertid over de seneste årtier blevet tiltagende opmærksom på de negative konsekvenser af forbruget af benzodiazepiner, blandt andet i form af det store afhængighedspotentiale. Af samme årsag er der tilkommet strengere restriktioner på brugen af disse fra Sundhedsstyrelsen. Ifølge Sundhedsdatastyrelsen er der i perioden 2011 til 2020 i Danmark set et fald i forbruget af benzodiazepin lignende lægemidler, som er de primært benyttede til behandling af søvnløshed, på 30%. Samtidigt er forbruget af melatonin steget med 240% i samme tidsperiode, og det er hidtil blevet betragtet som relativt bivirkningsfrit.⁴ Denne trend bekræfter data fra Ordiprax, hvor der over de seneste 3 år ses en yderligere stigning i Melatonin ordinationer på 40% (svt. 516 definerede døgndoser pr 1000 indb./kvartal) og et samtidigt fald på benzodiazepin-derivater med 19 % (svt. 140 definerede døgndoser pr 1000 indb./kvartal).⁵

Melatonin er et hormon, som produceres i corpus pineale (koglekirtlen). Det har betydning for menneskets døgnrytme via MT1- og MT2-receptorer, som er med til at inhibere signaler, som holder os vågne. Det er veldokumenteret, at melatoninproduktionen falder med alderen som følge af forkalkning af koglekirtlen.^{6,7} Melatonin har i form af depotpræparatet Circadin 2 mg (i engelsksprogede artikler kaldt "prolonged-release melatonin" (PRM)) siden 2007 været godkendt til korttidsbehandling af søvnløshed og dårlig søvnkvalitet i Danmark hos personer over 55 år. Siden er tilkommet hurtigtvirkende melatoninpræparater i form af Melatal 3 og 5 mg, som fortsat kun er godkendt til hhv. kortvarig behandling af jetlag hos voksne og behandling af søvnløshed hos børn og unge i alderen 6-17 år med ADHD.⁸ Hvis melatonin ordineres til andre aldersgrupper eller andre søvn-/døgnrytme-forstyrrelser er dette således off-label. Man må dog forvente et vist mørketal, specielt blandt yngre mennesker under 55 år, hvor det kræver at egen læge er villig til at udskrive det off label, da melatonin i flere andre lande ikke er receptpligtigt og kan købes online. Ligeledes er det vores erfaring, at det også i vid udstrækning ordineres til behandling af søvnløshed til voksne under 55-årige i almen praksis i Danmark - formentligt i mangel på et bedre alternativ.

I dette litteraturstudie har vi valgt udelukkende at fokusere på behandling med melatonin blandt voksne. Dels for at sikre en mere afgrænset, homogen gruppe, og dels fordi kronisk insomni blandt børn er en mere sjælden og kompliceret tilstand, som oftest varetages på specialistniveau.

Forskningsspørgsmål: *På baggrund af den høje forekomst af kronisk insomni blandt voksne i Danmark samt det øgede forbrug af melatonin i almen praksis, ønsker vi ved et litteraturstudie:*

- 1) *Primært at undersøge effekten af melatonin på søvnkvaliteten hos voksne.*
- 2) *Sekundært at undersøge bivirkningsprofilen for præparatet.*

Metode

Litteratursøgningen blev udført ifølge PRISMA guidelines for systematiske reviews og blev baseret på studier identificeret gennem en online database søgning i PubMed den 12. november 2024.

PubMed søgningen baserede sig på MESH-termerne "Melatonin" i kombination med "Adult" og "Sleep Initiation and Maintenance Disorders".

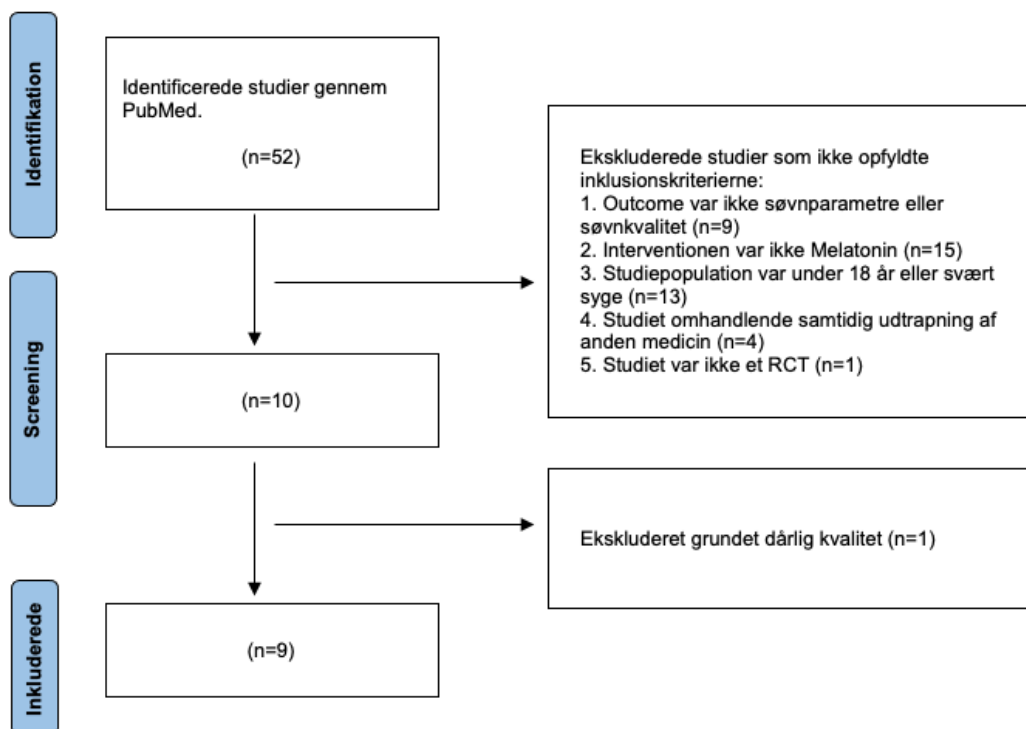
Vi benyttede metodologisk filter i form af "Randomized Controlled Trial" (RCT) samt sprogligt filter i form af "Engelsk" og "Dansk". Der blev ikke benyttet filter vedrørende publikationsdato.

Denne søgning resulterede i 52 studier.

Vi opbyggede søgestrategien i fællesskab, hvorved der blev identificeret relevante artikler. Artiklerne blev gennemgået uafhængigt af alle forfattere af denne opgave og udvalgt på baggrund af inklusionskriterierne. Gennemgangen baserede sig initialt på titlen, og såfremt dette ikke var sufficient, blev abstractet gennemlæst.

Følgende inklusionskriterier blev valgt: (1) studiepopulationen skal være voksne over 18 år som ikke er indlagt på hospital, (2) interventionen skal være melatoninbehandling grundet primær insomni, (3) outcome skal være søvnparametre og/eller søvnkvalitet (4) studiepopulation må ikke have kronisk sygdom som giver sekundær insomni, (5) studiet skal være et RCT. Vi valgte eksklusionskriteriet, at deltagerne ikke samtidigt måtte være under udtrapning af anden sovemedicin. 10 studier faldt indenfor kriterierne. Ét studie blev efterfølgende ekskluderet grundet dårlig kvalitet. Der blev således i alt inkluderet 9 artikler (Figur 1).

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



Figur 1

Resultat

Studie	N værdi	Studiedesign	Alder (år)	Varighed (uger)	Dosis (*PRM)	Monitorering	Resultat	Bivirkning (signifikant forskel)
Xu et al. (2020) ⁹ Kina Almen praksis	61	Parallel	45-60	4	3 mg	Spørgeskema (PSQI) Insomnia Severity Index Epworth Sleepiness Scale Polysomnografi	Reduceret tidlig opvågning på 33 vs. 3 min (melatonin vs. baseline / placebo vs. baseline) Reduceret tid i søvnstadie N2 på 7% (melatonin vs. placebo)	Ingen
Wade et al. (2011) ¹⁰ Skotland Almen praksis/ selvhenvendelse	791	Parallel	18-80	3+26	2 mg*	Søvnlogbog Spørgeskema (PSQI) WHO-5 skala Clinical status (CGI-I)	Reduceret indsovningstid 8 min. (55-80 år) Forbedret søvnkvalitet (18-80 år og 55-80 år) Øget total søvnlængde 0,13-0,19 timer (55-80 år), hhv. efter 3 og 29 uger. Forbedret livskvalitet på WHO-5 skala. (alle aldersgrupper efter 29 uger)	Ingen
Luthringer et al. (2009) ¹¹ Frankrig Almen praksis/ selvhenvendelse	40	Parallel	55+	3	2 mg*	Spørgeskema (LSEQ) Polysomnografi Neurokognitiv test	Reduceret indsovningstid på 7 min vs 1,7 min (melatonin vs baseline / placebo vs baseline) Uændret søvnkvalitet relateret til LSEQ. Forbedring af psykomotoriske funktioner i dagtid. Uændret varighed og antal søvnstadier.	Ingen
Lemoine et al. (2007) ¹² Frankrig, Israel Almen praksis	170	Parallel	55+	3	2mg*	LSEQ BWSQ Søvnlogbog	Forbedret søvnkvaliteten på 6 mm på LSEQ-skalaen (P = 0,047). Morgenfriskhed blev forbedret med 8,9 mm på LSEQ-skalaen (P = 0,002)	Ingen
Wade et al. (2007) ¹³ Skotland Almen praksis	334	Parallel	55-80	3	2 mg*	Spørgeskema (LSEQ) Spørgeskema (PSQI) WHO-5 skala	Reduceret indsovningstid på 8,8 min. Forbedret søvnkvalitet relateret til LSEQ. NNT9. Forbedret livskvalitet på WHO-5 skala.	Ingen
Almeida et al. (2003) ¹⁴ Mexico Rekruttering ukendt	10	Crossover	30-72	1	0,3 mg* 1,0 mg*	Polysomnografi Visuel analog skala Søvnlogbog.	Ingen signifikante forskelle mellem placebo, 0,3 mg og 1,0 mg melatonin over alle parametrene	Ingen
Baskett et al. (2003) ¹⁵ New Zealand Selvhenvendelse	20	Crossover	65+	4	5 mg	LSEQ Håndledsaktigrafi	Ingen signifikant effekt på diverse søvnparametre, fraset på antallet af opvågninger i gruppen af deltagere, som ikke	Ingen

							havde søvnproblemer inden deltagelsen i studiet (fra 40 til 36 opvågninger).	
Ellis et al. (1996) ¹⁶ England Sygehus Amb.	15	Crossover	32-67	1	5 mg	Spørgeskema (uspec.)	Ingen forskel i diverse søvnparametre. Ingen forskel i søvneffektivitet ift. søvnkvalitet, subjektiv søvnlængde, søvnighed i dagtid eller humør.	Ingen
Garfinkel et al. (1995) ¹⁷ England Ældrecenter	12	Crossover	76 (68-93)	3	2 mg*	Håndledsaktigraf	Forbedret søvneffektivitet (75% vs. 83%) Nedsat vågentid efter indsovning (82 vs. 49 min) Ingen forskel i total søvnlængde	Ingen

Tabel 1

LSEQ (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire): selvrapportende spørgeskema valideret til vurdering af effekten af medicin på søvnkvalitet og dagtidseffekt. Består af 10 spørgsmål i 4 kategorier. Score for spørgsmålene er på en skala fra 0 - 100.

PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index): selvrapporterede spørgeskema valideret til vurdering af søvnkvalitet samt dagtidseffekt. Består af 19 spørgsmål i 7 kategorier. Score for spørgsmålene er på en skala fra 0 - 3.

I de følgende afsnit resumeres alle de inkluderede artikler.

Studiet af *Xu et al.*⁹ (2020), vurderede effektiviteten af hurtigt virkende melatonin til at forbedre søvnforstyrrelser hos midaldrende patienter (alder 45-60 år) med primær insomni. Ved første ambulatoriebesøg blev deltagernes journaler gennemgået, deres psykiske tilstand vurderet og medicinen tjekket. Deltagere med tidligere psykiatrisk sygdom eller sygdomme, der kunne føre til sekundær insomni, samt dem, der havde taget psykoaktiv medicin de sidste 3 måneder eller hypnotika den sidste måned, blev udelukket. Spørgeskemaer blev brugt til at udelukke udiagnosticerede psykiske lidelser. Undersøgelsen var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg med 61 deltagere, som blev behandlet med enten 3 mg hurtigt virkende melatonin eller placebo i fire uger. Der blev randomiseret 29 personer til hurtigtvirkende melatonin og 32 til placebobehandling. Patienterne blev rekrutteret fra Shanghai og screenet med hensyn til søvnløsheds kriterier ifølge DSM-IV. Søvnkvalitet blev vurderet objektivt med polysomnografi (PSG) og subjektivt ved hjælp af Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Insomnia Severity Index (ISI) og Epworth Sleepiness Scale (ESS). Behandlingen blev taget én time før sengetid, og bivirkninger blev overvåget. Resultaterne viste, at melatonintilskud signifikant reducerede tidlig opvågning om morgenen [-30.63 min (95% CI, -53.92 to -7.34); P= 0.001] og procentdelen af N2-søvn [-7.07% (95% CI, -13.47% til -0.68%); P= 0.031], derved kortere tid i let søvnstadiet. Der var ingen effekt på andre objektive søvnparametre som søvneffektivitet, vågentid under søvn eller REM-søvn. Subjektive vurderinger af søvnkvalitet og søvnløshedsintensitet viste heller ingen signifikante forbedringer sammenlignet med placebo. Ingen alvorlige bivirkninger blev rapporteret, og melatonin blev generelt godt tolereret.

Studiet af *Wade et al.*¹⁰ (2011) er et randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret studie blandt voksne mellem 18 og 80 år med primær insomni fra Glasgow, Skotland. Det primære endemål for studiet var at undersøge, om depotmelatonin burde være indiceret til behandlingen af insomni for patienter indenfor en speciel aldersgruppe. Langtidseffekten og bivirkningsprofilen blev også undersøgt. Det primære effektmål var afkortning af indsovningstid (sleep latency, SL) efter 3 ugers behandling, samt forbedring af øvrige søvnparametre.

Deltagerne blev inkluderet igennem 4 trin i form af spørgeskemaer, interviews og undersøgelser, hvis de led af primær insomni jf. DSM-IV-kriterierne og havde en indsovningstid på over 20 minutter. Eksklusionskriterier var søvnproblemer grundet en psykiatrisk eller medicinsk diagnose, brug af psykoaktiv medicin indenfor de seneste 3 måneder eller benzodiazepiner indenfor de seneste 2 uger, livstilsfaktorer som ændrede døgnrytmen og større alkoholforbrug.

Initielt gennemgik alle deltagere en 2 ugers singleblindet placebo "run-in" periode efterfulgt af en 1:1 randomisering til depotmelatonin eller placebo i 3 uger. Efter 3 uger blev de patienter, som havde gennemført den første del af studiet, tilbudt at deltage i en udvidet periode på 26 uger (n=711). Placebogruppen blev randomiseret 1:1 til placebo eller depotmelatonin, så i alt 75% af deltagere modtog melatonin i den udvidede studieperiode. Til sidst modtog alle deltagere igen singleblindet placebobehandling i 2 uger, med henblik på at undersøge for tilbagetræknings symptomer (withdrawal). Patienterne skulle tage en tablet 1-2 timer før sengetid og hver morgen udfylde en søvndagbog. Der blev løbende lavet evalueringer og patienterne fik foretaget blandt andet objektive undersøgelser samt blodprøver i hhv. uge 3, 7 og 29.

746 patienter gennemførte de første 3 ugers behandling og 555 gennemførte 6 måneders behandling. Den primære årsag til drop-out var patientbeslutning.

Efter 3 uger viste resultaterne signifikant nedsat indsovningstid (SL) ved to forskellige analysemetoder. I aldersgruppen 55-80 år fandt man ved søvndagbogsanalyse en nedsat SL på -7,8 minutter (15,4 minutter vs. 5,5 minutter i placebogruppen, $p = 0,014$). Ved analyse med PSQI fandt man både signifikant effekt på SL i 18-80 aldersgruppen (-7,8 minutter, $p = 0,006$) og i 55-80 gruppen (-9,4 minutter, $p = 0,003$). Ved undersøgelse af søvnkvalitet, blev der fundet signifikant effekt sammenlignet med placebo for hele studiegruppen, med bedst effekt for 55-80 aldersgruppen. Der blev fundet øget total søvnlængde samt forbedret livskvalitet (målt ved WHO-5 Index) for 55-80-aldersgruppen, men ikke for grupperne 18-54 eller 18-80 år efter de første 3 ugers behandling.

Efter 6 måneder fortsatte effekten enten på samme niveau som efter 3 uger eller i de fleste tilfælde med forøget effekt på samtlige søvnparametre i 18-80- og 55-80-grupperne. Der blev ikke vist tegn på tolerance. Effekten på SL steg fra 3 uger til den nåede et plateau omkring 3 måneder. Der blev fundet signifikant forbedret livskvalitet blandt 18-80- og 55-80-aldersgrupperne (37,5% med melatonin vs. 26,9% ved placebo ($p = 0,044$)) efter 6 måneder.

Der var ingen signifikant forskel på frekvensen af bivirkninger i melatonin- vs. placebogruppen. Der blev ikke fundet forskel i symptomer på afhængighed i tilbagetrækningsperioden.

*Luthringer et al.*¹¹ er et randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret studie blandt personer over 55 år med primær insomni. Deltagerne blev rekrutteret i almen praksis samt gennem avisannoncer i Frankrig og randomiseret til 2 mg depotmelatonin (Circadin) eller placebo.

Følgende grupper blev ekskluderet; personer med sekundær insomni, svær hjertesygdom, neurologisk sygdom eller psykiatrisk sygdom, HIV+, tidligere stofmisbrugere, alkoholindtag over 40g/dg, brug af benzodiazepiner eller øvrige hypnotika 4 uger forinden intervention.

Der blev inkluderet 40 personer, 20 i melatoningruppen og 20 i placebogruppen.

Studieprotokollen bestod af 2 ugers placebo run-in, 3 ugers dobbeltblindet behandling samt 3 ugers run-out uden behandling.

Søvnkvaliteten blev undersøgt på 3 måder.

1. LSEQ blev dagligt udfyldt. Gennemsnitsværdier af 3 fortløbende nætter blev benyttet.

2. Der blev foretaget polysomnografi (PSG) i 9 nætter på alle personer; de sidste 3 nætter af run-in, sidste 2 nætter af behandlingen samt 2 første og sidste nætter af run-out.

3. Morgen performance blev undersøgt med psychomotor og neurokognitiv test fra "Leeds Psychomotor Test Battery" alle morgener efter PSG.

Indsovningstiden blev fundet signifikant reduceret med 7 min i melatoningruppen vs. baseline modsvarende 1,7 min i placebogruppen vs. baseline ($p = 0,011$). Øvrige søvnparametre viste ingen signifikante forskelle.

Der blev ikke fundet forskel på varighed af forskellige søvnstadier eller antal søvnacykli. EEG-aktivitet blev ej heller fundet forskellig.

LSEQ-scoren for de sidste 3 nætter i behandlingsperioden blev sammenlignet med de sidste 3 nætter i run-in. Der blev ikke fundet signifikant forskel i gennemsnitsværdierne angående AFS (ease of awakening from sleep), BFW (behaviour following wake) eller GTS (getting to sleep). Der var en positiv trend for QOS (quality of sleep) i melatoningruppen om end forskellen ikke var signifikant.

Psychomotoriske funktioner i dagtid blev ikke påvirket af melatonin, som det ses ved behandling med benzodiazepiner. Faktisk blev der observeret en signifikant forbedring i disse funktioner med melatonin vs. placebo.

Der blev monitoreret for bivirkninger og rapporteret 11 events i begge grupper. Der blev primært observeret hovedpine og ikke fundet nogle alvorlige.

Studiet af *Lemoine et al.*¹² (2007) undersøgte virkningerne af langtidsvirkende melatonin (Circadin) på søvnkvalitet og morgenfriskhed hos patienter med primær søvnløshed, som var 55 år eller ældre. Forskningsdesignet var randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret, og det blev gennemført i Frankrig og Israel via 47 forskellige almene klinikker med 170 deltagere.

Patienterne gennemgik en to-ugers enkeltblind placebobehandling som indledende fase, efterfulgt af tre ugers behandling med enten Circadin (2 mg) eller placebo. Herefter fulgte en to-ugers enkeltblind placebobehandlingsperiode. Søvnkvalitet og morgenfriskhed blev vurderet ved hjælp af LSEQ, der måler fire domæner af søvn og morgenadfærd ved hjælp af visuelle analogskalaer. Patienternes daglige søvnkvalitet og dagkvalitet blev registreret i søvndagbøger, mens Tyrer Withdrawal Symptoms Questionnaire blev anvendt til at evaluere eventuelle abstinenssymptomer efter behandlingen. Kun patienter med primær søvnløshed blev inkluderet i studiet, mens personer med sekundære søvnforstyrrelser, psykiatriske eller neurologiske lidelser eller brug af CNS-påvirkende medicin blev ekskluderet.

Resultaterne viste, at Circadin signifikant forbedrede søvnkvaliteten sammenlignet med placebo med en forbedring på 22,5 mm på LSEQ-skalaen mod 16,5 mm for placebo ($P = 0,047$). Forbedringen var især tydelig hos patienter med alvorlige søvnproblemer ved baseline. Morgenfriskheden blev også markant forbedret i Circadin-gruppen med en stigning på 15,7 mm på LSEQ-skalaen mod 6,8 mm for placebo ($P = 0,002$). Der var en stærk korrelation mellem forbedringer i søvnkvalitet og morgenfriskhed ($R = 0,77$; $P < 0,001$), hvilket tyder på en bedre restituerende søvn. Der blev ikke observeret tegn på rebound-søvnløshed eller abstinenssymptomer efter behandlingsophør. Bivirkningerne var milde og sjældne. Behandlingen var effektiv både for patienter, der aldrig havde brugt sovemedicin, og for dem, der tidligere var blevet behandlet med hypnotika.

*Alan G Wade et al.*¹³ (2007) er et randomiseret dobbeltblindet placebo-kontrolleret studie blandt personer mellem 55 og 80 år med primær insomni. Personerne blev rekrutteret i almen praksis i Skotland og randomiseret til 2 mg depotmelatonin (Circadin) eller placebo.

Gennem en 4-steps protokol blev personerne med sekundær insomni eller andre søvnforstyrrelser ekskluderet. Dette vha. et spørgeskema om søvnhistorik, psykologisk vurdering med psykometriske test, journalmateriale omhandlende tidligere psykiatrisk sygdom, brug af psykoaktiv medicin 3 måneder forinden interventionen eller brug af benzodiazepiner 2 uger inden intervention.

Der blev inkluderet 344 personer, 169 i melatoningruppen og 165 i placebogruppen.

Studieprotokollen bestod af en 2 uger placebo run-in periode efterfulgt af 3 ugers dobbeltblinded behandlingsperiode.

Efter run-in samt 3 ugers behandling udfyldte deltagerne i 3 dage LSEQ samt PSQI spørgeskemaer.

Det primære endepunkt for studiet var at sammenligne en samtidig forbedring i "quality of sleep" (QOS) og "behaviour following wakening" (BFW) ud fra LSEQ i de to behandlingsgrupper. Disse parametre blev valgt, da de blev vurderet mest repræsentative ift. DSM-IV's klassifikation af insomni.

Studiet viste en forbedring blandt 26% i Melatonin-gruppen vs 15% i placebogruppen ($p = 0,014$) svt. NNT på 9. Sekundært blev forskellige variabler sammenlignet mellem grupperne efter interventionsperioden relateret til PSQI. Her blev der fundet en signifikant bedre søvnkvalitet samt signifikant reduceret indsovningsstid på 8,8 min i melatoningruppen vs. placebogruppen (24,3 min vs 12,9 min, $p = 0,028$).

Total søvnvarighed var ikke signifikant forbedret.

Der blev desuden fundet en bedring i livskvalitet på WHO-5 skala i melatonin- vs placebogruppen (70% vs 24%, $p = 0.034$)

Der blev monitoreret for bivirkninger til 30 dage efter intervention. Der blev rapporteret 50 vs 49 events (melatonin vs placebo). Dette omhandlende primært nasopharyngit samt hovedpine. Der blev ikke fundet forskel i temperatur, puls eller biokemi.

Studiet af *Almeida et al.*¹⁴ (2003) er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret crossover-studie, hvor de modtog 0,3 mg melatonin, 1,0 mg melatonin eller placebo i en syv-dages behandlingsperiode med fem-dages washout mellem behandlingerne. Ti patienter, der opfyldte kriterierne for primær insomni, blev inkluderet og behandlet på Instituto Nacional de Psiquiatría i Mexico City. Alle deltagerne gennemgik en psykiatrisk vurdering med relevante psykiatriske interviews, for at udelukke affektive lidelser, angst, psykotiske lidelser og stofmisbrug. Eksklusionskriterierne omfattede patienter med circadiske rytmeforstyrrelser, vaskulære sygdomme, diabetes, fedme (BMI > 30), endokrine eller dermatologiske sygdomme, samt dem, der brugte beta-blokkere, psykofarmaka (f.eks. antidepressiva, benzodiazepiner) eller hypnotika (f.eks. zolpidem) indenfor 4 uger før studiet. Deltagere med stofmisbrug eller afhængighed af alkohol og nikotin blev også udelukket. Forsøget inkluderede både objektive søvnparametre, målt med natlig polysomnografi (EEG), og subjektive søvnevurderinger gennem søvndagbøger og visuelle analogskalaer. Resultaterne viste ingen signifikante forskelle mellem placebo, 0,3 mg og 1,0 mg melatonin for søvnparametrene søvneffektivitet, total søvntid eller varighed af søvnfaser. Subjektive vurderinger af søvnkvalitet og søvnmængde viste heller ingen forskelle mellem behandlingerne. Undersøgelsen fandt ingen signifikante bivirkninger.

*Baskett et al.*¹⁵ (2003) er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret cross over studie blandt raske, ældre mennesker med søvnproblemer i Auckland, New Zealand. Deltagerne, som alle var over 65 år, meldte sig frivilligt og blev screenet vha. Pittsburgh Sleep Quality Index og efterfølgende interviewet. Eksklusionskriterier var blandt andet depression, nedsat kognition (MMSE <26), livsstilsfaktorer eller medicinske tilstande, som påvirkede døgnrytmen, inkl. søvnapnø, samt hypnosedativ medicin. 20 personer med og 20 uden søvnproblemer blev tilfældigt fordelt i to grupper. Alle deltagerne modtog 5 mg hurtigtvirkende melatonin eller placebo hver aften i 4 uger, hvorefter de krydsede over, med en 4 ugers wash out periode imellem de to behandlinger. Det primære endemål var at undersøge, hvorvidt melatonin ville forbedre søvnkvaliteten – dette i form af søvnvarighed, tid til indsovning, antal opvågninger, og søvneffektivitet (søvnvarighed/tid i sengen). Søvnkvaliteten blev vurderet ved hjælp af søvndagbogen Leeds Sleep Evaluation Questionnaire og aktigrafi 5 på hinanden følgende dage i slutningen af hver undersøgelsesperiode. 19 normalt sovende og 15 med søvnproblemer gennemførte undersøgelsen. Én deltager udgik, da vedkommende oplevede svær sløvhed både ved melatonin- og placebobehandlingen. 3 udgik grundet helbredsproblemer, som krævede indlæggelse, dog ikke grundet tilstande, som blev relateret til studiet. 1 person skiftede mening. Resultaterne viste ingen signifikant effekt af melatonin på de udvalgte søvnparametre – hverken hos deltagerne med eller uden søvnproblemer, fraset på antallet af opvågninger blandt deltagerne uden søvnproblemer, som blev nedsat fra 40 til 36 ved aktigrafi. Forskerne vurderede dette som et tilfældigt fund, da det ikke stemte overens med de øvrige resultater.

*Ellis et al.*¹⁶ (1996) er et randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret crossover studie blandt personer mellem 32 og 67 år med primær insomni. Personerne blev rekrutteret gennem "Maudsley Hospital Sleep disorder clinic". Alle personer havde tidligere været forsøgt behandlet med

benzodiazepiner og adfærdstræning uden effekt. Personerne skulle pausere hypnotika minimum 2 uger inden studiet. De blev ligeledes screenet for depression med psykometriske test.

15 personer blev inkluderet og randomiseret til 5 mg melatonin eller placebo. Efter 7 dages behandlingstid skiftede forsøgspersonerne gruppe og modtog herefter den anden intervention i 7 dage. 3 gange i løbet af protokollen (dag 0, 8 og 15) udfyldte deltagerne spørgeskema angående søvnparametre, søvneffektivitet og bivirkninger omhandlende de seneste 24 timer.

Spørgeskemaet blev suppleret af et struktureret interview i begyndelsen og slutningen af forsøget. Der blev ikke fundet forskel i diverse søvnparametre i melatonin- vs placeboperioden vedrørende følgende parametre: indsovning, første og sidste opvågning, total søvnlængde eller total vågentid i sengen.

Der blev ikke fundet forskel i søvneffektivitet ift. søvnkvalitet, subjektiv søvnlængde, søvnighed i dagtid eller humør.

Trods studiet ikke viste signifikant effekt af melatonin kunne 8 af 15 deltagere retrospektivt korrekt identificere melatonin perioden. Dette grundet subjektiv fornemmelse af mental og fysisk træthed 2-3 timer efter administration. Af de resterende deltagere identificerede 2 deltagere placebo som det aktive stof mens 5 deltagere ikke var i stand til at adskille melatonin fra placebo.

Angående bivirkninger blev der ikke indrapporteret alvorlige bivirkning eller fundet signifikant forskel mellem grupperne.

*Garfinkel et al.*¹⁷ (1995) er et randomiseret, dobbeltblindet cross-over studie undersøgende effekten af depotmelatonin på søvnkvaliteten blandt 12 ældre, komorbide mennesker med kronisk insomni. De 12 patienter havde alle lavere eller forsinket melatoninekskretion om natten sammenlignet med ældre uden insomni. Niveauet blev undersøgt ved mængden af melatonin metabolitten 6-SMT (6-sulphatoxymelatonin) i urinprøver. Hovedformålet med studiet var således at undersøge, om depotmelatonin er effektivt i behandlingen af insomnia hos ikke-raske, ældre mennesker med lav endogen melatoninproduktion.

Deltagerne blev rekrutteret efter et foredrag om søvnbesvær på et lokalcenter for ældre borgere i England. De 12 deltagere boede alle alene og havde en medianalder på 76 år (68-93 år, SD 8). Deltagerne tog mellem 1 og 6 medikamenter mod forskellige co-morbiditeter og modtog alle mindst én form for sovemedicin.

Patienterne blev forud for forsøget undersøgt med en aktigraf på håndleddet i 3 nætter og forud for dette opsamlede man en enkelt nat urin hver 3. time. Aktigrafen målte bevægelser som markør for hhv. indsovningstid, søvneffektivitet, betydende total mængde søvn i procent af tiden i sengen, total søvnlængde og antal minutter vågen efter opnåelse af søvn (wake after sleet onset, WASO).

Patienterne blev dobbeltblindet behandlet i 3 uger med enten 2 mg depot-melatonin eller placebo. Pillerne skulle tages 2 timer før ønsket tidspunkt for søvn. Herefter fulgte 1 uge uden behandling og yderligere 3 uger med det modsatte præparat. I slutningen af hver af de tre ugers perioder blev deltagerne igen monitoreret i 3 på hinanden følgende nætter med håndledsaktigrafen.

Resultaterne viste signifikant forbedret søvneffektivitet (75% vs. 83%, $p < 0,001$) og nedsat antal akkumulerede minutter vågen efter opnåelse af søvn (82 vs. 49 minutter, $p < 0,001$). Der blev set en trend mod nedsat tid til søvn, men ikke signifikant (27 vs. 19 minutter, $p = 0,088$). Total søvnlængde blev ikke påvirket af melatonin. Behandlingen var veltolereret. Der var to tilfælde af hudkløe – ét under melatoninbehandlingen, ét under placebobehandlingen, begge svandt spontant.

Diskussion

Gennem vores systematiske litteraturstudie identificerede vi ni relevante studier. Alle var randomiserede kontrollerede studier, hvoraf fem var parallelstudier, mens fire anvendte cross-over-design. De inkluderede studier målte effekten af melatonin på mange forskellige parametre i relation til søvnparametre samt subjektiv oplevet søvnkvalitet. Søvnparametrene, som primært omhandlede indsovningstid, total søvnlængde samt antal opvågninger, blev i nogle studier indrapporteret af deltagerne mens andre studier målte på dem. De hyppigst anvendte selvrapporterede målemetoder var Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) og Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ). Fem ud af de ni studier anvendte også objektive parametre som polysomnografi (PSG) og aktigrafi, enten alene eller i kombination med spørgeskemaer (tabel 1).

Effekten af melatonin i de valgte studier var generelt beskeden sammenlignet med placebo. Ved gennemgang af de positive fund på *søvnparametre* fandt 3 studier, Wade et al. (2007 og 2011) samt Luthringer et al., en reduktion i indsovningstid (sleep latency, SL) på mellem 7 og 8,8 minutter. Xu et al. viste ligeledes en tendens, omend ikke signifikant, til reduceret indsovningstid samt signifikant reduktion i tidlig morgenopvågning på 30 minutter. Garfinkel et al. (1995) rapporterede nedsat antal vågne minutter efter indsovning på 82 vs. 49 minutter. Et enkelt studie¹⁰ fandt øget total søvnlængde. Seks studier viste ingen effekt på indsovningstid eller total søvnlængde.

Samlet set ses der således en beskeden reduceret indsovningstid i flere af studierne, mens andre studier fandt enkeltstående signifikante fund som ikke kunne genfindes i de øvrige studier. Tre af studierne fandt ingen signifikante forskelle. Der kan være flere forskellige årsager til de enkeltstående signifikante fund. Dels bemærkes der i flere af studierne, at der er en væsentlig effekt af placebobehandling sammenlignet med baseline, hvorfor en signifikant effekt af melatonin vs. placebo vil være sværere at påvise. Da effekten af melatonin generelt er beskeden, vil det kræve studier med en stor statistisk styrke for at påvise effekten. Da mange af studierne har en lille styrke grundet små studiepopulationer, vil det være sværere at påvise effekt samt der vil være større risiko for tilfældige fund. Ligeledes må man forvente en vis usikkerhed i resultaterne, da de fleste positive fund er selvrappede. Da dette både gælder interventions- og placebogrupe forventes der dog ikke systematisk skævhed i data. Usikkerheden vil også blot statistisk set gøre det sværere at finde signifikante fund. Om man kan mistænke, at deltagerne systematisk over- eller underrapporterer, er svært at gisne om, da man må forvente en individuel rapportering afhængigt af fx. motivation, engagement, selvindsig og hukommelse.

Fire studier fandt effekt på *subjektive parametre* som forbedret søvnkvalitet, forbedret livskvalitet og øget morgenfriskhed. Fire studier fandt ingen ændring i søvnkvalitet. Wade et al. benyttede i både 2007 og 2011 WHO-5 skala for livskvalitet og fandt i begge tilfælde bedre livskvalitet trods beskeden reduceret indsovningstid. Fundene tyder på, at trods diskrete ændringer i de forskellige søvnparametre, har det betydning for patienternes subjektive oplevelse af effekten. Det kan skyldes, at søvnkvalitet i høj grad er en kompleks subjektiv oplevelse. Små ændringer kan føles som markante forandringer, som medfører at patienterne føler sig mere udhvilede.

To af studierne^{10,11} undersøgte ved neurokognitive test den psykomotorisk funktion i dagtid og fandt en signifikant forbedring i melatoningruppen. Modsat bemærker de i studierne, at man ved behandling med Z-hypnotika ser en nedsat funktion i dagtid, hvorfor det må anses for at være en væsentlig fordel ved

anvendelsen af melatonin frem for benzodiazepiner. Forbedringen i psykomotorisk funktion ved melatoninbehandling kan være relateret til en forbedring af søvnkvaliteten, selvom sammenhængen ikke direkte er påvist i de valgte studier. Bedre søvn kan føre til øget kognitiv præstation og bedre resultater i neurokognitive tests, hvilket kan afspejle en generelt forbedret funktionsevne i dagtimerne. Omvendt er det veldokumenteret, at Z-hypnotika, ofte medfører bivirkninger som døsigthed og nedsat kognitiv funktion i dagtimerne. Disse bivirkninger kan direkte forringe patienternes præstationer i tilsvarende neurokognitive tests. Derfor kan forskellene i psykomotorisk funktion mellem melatonin og Z-hypnotika sandsynligvis forklares både ved melatonins positive effekt på søvn og Z-hypnotikas bivirkninger.

Studiepopulationen var i fem af studierne fra Nord- og Vesteuropæiske lande, mens der var én population fra henholdsvis Israel, New Zealand, Kina og Mexico. Normalt sammenligner Danmark sig på sundhedsområdet med de nordiske- og nordeuropæiske lande¹⁸, hvor fire af studiepopulationer var fra. Sundhedstilstanden i Israel og New Zealand ligner på mange parametre de vesteuropæiske lande. De to studier med de absolut største studiepopulationer er begge fra Skotland, som betragtes som et nordeuropæisk land, hvor Melatonin som i Danmark er receptpligtig medicin. Dette litteraturstudie har ikke kunne påvises en forskel i resultaterne ved opdeling af studierne med populationer, der ligner Danmark, versus dem, der i mindre grad ligner Danmark (Kina og Mexico). Med de relevante forbehold vurderes det at resultaterne kan ekstrapoleres til den danske befolkning.

Studierne benyttede forskellige *doser, typer og behandlingsvarighed* af melatonin. Seks studier^{10,11,12,13,14,17} (benyttede depotformulering PRM - svarende til Circadin), hvoraf de fem studier brugte 2 mg. Tre studier^{9,15,16} brugte hurtigvirkende melatonin på 3 og 5 mg (svarende til Melatal). Samlet set findes der størst effekt i de studier, hvor depotformulering benyttes, hvilket understøtter at depotformulering og ikke den hurtigvirkende, er godkendt til behandling af primær insomni.

Alle studierne undersøgte forekomsten af *bivirkninger*. Der blev kun indrapporteret ufarlige bivirkninger som fx hovedpine, muskelsmerter, kvalme og hudkløe. Ingen af studierne fandt en signifikant forskel i hyppigheden af bivirkninger mellem melatonin og placebo. I ét af studierne¹⁰ blev patienterne fulgt over 29 uger, hvor der ikke blev fundet tendens til afhængighed eller udvikling af tolerans.

Studierne undersøgte forskellige *aldersgrupper*. Fem af studierne undersøgte voksne over hhv. 55 og 65 år, hvor effekten af melatonin generelt var mere overbevisende sammenlignet med studierne som undersøgte yngre voksne. Et af studierne¹⁰ ønskede at belyse hvorvidt den aldersspecifikke godkendelse af Circadin var relevant. Studiet fandt overordnet en effekt for voksne mellem 18 og 80 år, men ved en subgruppeanalyse (18-54 og 55-80 år) fandt man ingen signifikant effekt på søvnparametrene i 18-54 gruppen. Man fandt en signifikant og bedre effekt i 55-80 gruppen sammenlignet med hele populationen. Således falder resultaterne godt i tråd med det velkendte aldersrelaterede fald i endogen melatoninproduktion og begrundelsen for Circadins aldersspecifikke godkendelse. Yngre voksne var mindre repræsenterede i studiepopulationerne, og blandt denne gruppe var effekterne generelt svagere. I almen praksis ses i højere grad yngre patienter med sekundær insomni forårsaget af dårlig søvnhygiejne eller psykosociale faktorer, hvilket sammen med ovenstående resultater bekræfter en begrænset relevans af brugen af melatonin i denne aldersgruppe.

Sammenligner man de ni studier på tværs ses generelt flest signifikante fund i de fem nyeste studier, som også er de studier med de største studiepopulationer. De fem nyeste studier er alle parallelstudier, mens

de ældre studier alle er cross-over studier. Begge designs har hver deres fordele ved undersøgelse af en kronisk lidelse. Parallelstudierne er mere enkle at sætte op, men kræver til gengæld en større population for at opnå denne samme statistiske power. Det er nemmere at lave et længerevarende studie, da deltagerne ikke skal gennemgå flere faser behandling. Ved cross-over design fungerer hver deltager som sin egen kontrol, hvorved individuelle forskelle i sygdommens sværhedsgrad effektivt kontrolleres og man derved kan opdage små men klinisk relevante forskelle med færre deltagere. Designet er lidt mere kompliceret, hvor man bl.a. må være opmærksom på en washout periode af tilstrækkelig varighed mellem behandlingerne for at sikre sig mod carry-over effekt. Tre af de fire cross-over studier finder ingen effekt af melatonin. Hvorvidt der er tale om type 2 fejl grundet et design med for lille studiepopulation, for kort behandlingsvarighed, for kort washout periode eller at flere af studierne undersøger yngre voksne, er svært at vurdere. Det ældste af studierne, Garfinkel et al. (1995), undersøgte ældre borgere med betydelig co-morbiditet som allerede modtog en form for sovemedicin, hvorfor dette studie må anses at være af lav relevans. Retrospektivt burde dette studie således formentlig have været ekskluderet.

Fem af de ni studier har 40 eller færre deltagere, hvilket må betragtes som små studier. Wade et al.'s to studier har samlet en studiepopulation, som er 3,5 gange større end alle de andre studiers populationer tilsammen. Da dette ikke er en metaanalyse, kan man argumentere for, at Wade et al.'s resultater samlet fylder for lidt ift. styrken i de store N-tal, da resultaterne ofte er opgjort ift. antal studier, hvor der findes signifikante fund. I en eventuel metaanalyse ville det formentlig give mening af diskutere, hvorvidt det var problematisk, at én forfattergruppe fyldte så meget.

I dette litteraturstudie vægtes Wade et al.'s to studier fra hhv. 2007 og 2011 højest, da studiepopulationerne er store og da studiepopulationerne er fra Skotland som vurderes sammenlignelig med den danske befolkning. Ligeledes undersøger de i 2011 en længere behandlingsperiode, som har stor klinisk relevans, når man behandler kronisk insomni i almen praksis.

Der er i dette litteraturstudie ikke medtaget studier angående effekten af z-hypnotika, hvorfor der ikke kan sammenlignes på tværs af de to stofgrupper. I flere af de inkluderede studier samt ved læsning af anden relevant litteratur fremgår det dog, at effekten af melatonin i behandlingen af kronisk primær insomni er sammenlignelig med effekten af benzodiazepiner.^{10,19} I tillæg udvikles der for mange både tolerans, afhængighed og flere bivirkninger ved brugen af benzodiazepiner, modsat ved melatoninbehandling, hvorfor det må betragtes som et kærkomment alternativ til anden sovemedicin.

Konklusion

På baggrund af ovenstående litteraturstudie vil vores samlede anbefaling være følgende: Som udgangspunkt vælges depotformuleringen af melatonin, Circadin. Behandlingsvarigheden bør være minimum 3 uger, før en eventuel effekt kan afskrives. Der er ingen risiko for udvikling af fysisk afhængighed. Der vil forventes størst effekt hos patienter over 55 år. I aldersgruppen 18-54 år er effekten dårligt belyst, der ses i studier et ikke ubetydeligt placeborespons samt en fordelagtig sikkerhedsprofil, hvorfor det vurderes som ufarligt at bruge off-label behandling af yngre voksne. Man vil ikke kunne forvente store ændringer i forhold til indsovningstid eller søvnlængde, men trods dette kan der opleves effekt på søvnkvaliteten.

¹ https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/Rationel-Farmakoterapi-8-2018/H%C3%A5ndtering-af-insomni-hos-voksne-i-almen-praksis?fbclid=IwY2xjawGhV1hleHRuA2FlbQlxMAABHd7n-V5-kADaLo_dNWDTyvP3Pq38BfcY4ZdGctJVvFR4T4Nc8-YFlf3NVQ_aem_jM-yx1eDCAwhb3CYU6q3g

² Riemann D. et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res.* 2023 Dec;32(6):e14035.

³ Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Impact of the DSM-IV to DSM-5 Changes on the National Survey on Drug Use and Health [Internet]. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2016 Jun. Table 3.36, DSM-IV to DSM-5 Insomnia Disorder Comparison. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519704/table/ch3.t36/>

⁴ Sundhedsdatastyrelsen: "Skift i behandlingen af søvnløshed og angsttilstande over de seneste 10 år, pdf", https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/find-tal-og-analyser/tal-og-analyser/laegemidler/sove_-og-angstdaempende-midler

⁵ <https://ordiprax.dk/>. Søgning på "N05CH01 Melatonin" samt "N05CF Benzodiazepin-rel midler".

⁶ Sharma M, Palacios-Bois J, Schwartz G, et al. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging. *Biol Psychiatry* 1989;25:305-19

⁷ <https://ugeskriftet.dk/videnskab/aendringer-i-sovn-med-alderen>

⁸ <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/9351>

⁹ Xu H, Zhang C, Qian Y, Zou J, Li X, Liu Y, Zhu H, Meng L, Liu S, Zhang W, Yi H, Guan J, Chen Z, Yin S. Efficacy of melatonin for sleep disturbance in middle-aged primary insomnia: a double-blind, randomised clinical trial. *Sleep Med.* 2020 Dec;76:113-119.

¹⁰ Wade AG, Crawford G, Ford I, McConnachie A, Nr T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jan;27(1):87-98.

¹¹ Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009 Sep;24(5):239-49.

¹² Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res.* 2007 Dec;16(4):372-80.

¹³ Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin.* 2007 Oct;23(10):2597-605.

¹⁴ Almeida Montes LG, Ontiveros Uribe MP, Cortés Sotres J, Heinze Martin G. Treatment of primary insomnia with melatonin: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Psychiatry Neurosci.* 2003 May;28(3):191-6. PMID: 12790159; PMCID: PMC161743.

¹⁵ Baskett JJ, Broad JB, Wood PC, Duncan JR, Pledger MJ, English J, Arendt J. Does melatonin improve sleep in older people? A randomised crossover trial. *Age Ageing.* 2003 Mar;32(2):164-70.

¹⁶ Ellis CM, Lemmens G, Parkes JD. Melatonin and insomnia. *J Sleep Res.* 1996 Mar;5(1):61-5. doi: 10.1046/j.1365-2869.1996.00003.x. PMID: 8795804

¹⁷ Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet.* 1995 Aug 26;346(8974):541-4.

¹⁸ www.ism.dk/Media/6/B/Det%20danske%20sundhedsv%C3%A6sen%20i%20internationalt%20perspektiv_med%20links%20%201.pdf

¹⁹ www.farmakologi.au.dk/fileadmin/biomed.au.dk/Farmakologi/Dokumenter/Melatonin_-_et_verblik_iPRAKSIS_november_2020.pdf?fbclid=IwY2xjawGqIhNleHRuA2FlbQIxMAABHVEVV1DzBkPO4RP8uu1Tm-QSPYrO8BVSt9qvbdN6TVzLuJjTniZIMnTGig_aem_I8kIO5KKN_xALvtYslg2Fg