

Hvilke patienter kan have glæde af melatonin, og hvad blev der af magistret fremstillet melatonin? Læs om dette og meget mere om melatonin i artiklen herunder.

Af Birgit Kyndesen Skovbjerg

Melatonin – et overblik

Søvnbesvær

Søvnbesvær er karakteriseret ved en subjektiv oplevelse af utilstrækkelig søvn, selvom man har tilbragt tilstrækkelig tid i sengen (1). Det opdeles i indsovningsbesvær (besvær med at falde i søvn), gennemsovningsbesvær (gentagne opvågninger ledsaget af problemer med at falde i søvn igen) og for tidlig opvågning (2). Derudover skelnes mellem primær (uden sikker årsag) og sekundær søvnbesvær (udløst af fx anden sygdom, psykiske belastninger, alkohol). De primære tilstande er de hyppigste i almen praksis og ses ofte fra 50-årsalderen og opefter (1).

Søvn er uundværligt, og længerevarende problemer vil kunne medføre betydelig både fysisk og psykisk påvirkning. Konsekvenserne kan bl.a.

være træthed, tristhed, irritabilitet, påvirket kognitiv funktion, reduceret livskvalitet, psykiske lidelser (depression, angst, misbrug) samt hormonale og kardiovaskulære ændringer i kroppen (1-2).

Sovemedicin

Sovemedicin kan opdeles i benzodiazepiner, benzodiazepinlignende stoffer samt nyere stoffer med anden virkningsmekanisme. Melatonin tilhører de sidstnævnte og er indtil videre det eneste markedsførte stof fra denne gruppe i Danmark (1). Se *tabel 1* for eksempler på lægemidler fra de forskellige grupper.

Både benzodiazepiner og benzodiazepinlignende stoffer er associerede til en ikke uvæsentlig risiko for afhængighedsudvikling. Deres effekt af-

..... ARTIKLER  



Biografi

Birgit Kyndesen Skovbjerg er læge og ansat i en introduktionsstilling på Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Kontakt

biky@biomed.au.dk

I 2013 opgjorde et forskerhold evidensen ift. effekten af behandling med 0,5-5 mg melatonin dagligt. Sammenlignet med placebo var den gennemsnitlige søvnforlængelse kun 8,25 minutter længere, og patienterne brugte gennemsnitligt 7 minutter kortere på at falde i søvn.

Tabel 1 – Sovemedicin. De forskellige lægemiddelgrupper og eksempler på handelsnavne

Lægemiddelgruppe	Eksempler på handelsnavne (generiske navn)
Benzodiazepiner	Oxapax (oxazepam) Stesolid® (diazepam) Tafil® (alprazolam)
Benzodiazepin-lignende stoffer	Stilnoct® (zolpidem) Zonocet (zolpidem) Imovane® (zopiclon) Imozop® (zopiclon)
Anden virkningsmekanisme	Circadin® (melatonin) Melatal® (melatonin) Slenyto® (melatonin)

tager relativt hurtigt, mens bivirkningerne kan persistere (1). De bør derfor højst anvendes i hhv. 4 og 2 uger (3).

Melatonin har ikke samme bivirkningsbyrde eller afhængighedspotentiale (4).

Hvad er melatonin for et stof?

Melatonin er et naturligt forekommende hormon, som dannes i koglekirtlen i hjernen. Det udøver sin virkning via melatoninreceptoren MT2. Udskillelsen øges om aftenen/natten, hvilket er relateret både til selve tidspunktet på døgnet og det reducerede lysindfald på nethinden, når det bliver mørkt (5).

Menneskets døgn- og søvnrytme er nært knyttet til denne varierende udskillelse. Der ses vanligvis et aldersbetinget fald i hormonproduktionen. Tilførsel af ekstra melatonin kan derfor i teorien benyttes til at regulere døgnrytmen og afhjælpe søvnforstyrrelser (5).

Virkning

Der er begrænset evidens for melatonins virkning som sovemiddel (1). I de studier, som ligger til

grund for Circadins godkendelse, kunne man kun vise en moderat virkning hos patienter >55 år med primær søvnløshed. Den sette effekt antages at være relateret til en modvirkning af det aldersbetingede fald i melatoninudskillelsen. Der kunne ikke påvises effekt ved personer <55 år. Omend brugen af melatoninpræparater efterhånden er relativt udbredt, hviler brugen heraf til yngre personer således på et meget sparsomt evidensgrundlag (5).

I 2013 opgjorde et forskerhold evidensen ift. effekten af behandling med 0,5-5 mg melatonin dagligt (6). Sammenlignet med placebo var den gennemsnitlige søvnforlængelse kun 8,25 minutter længere, og patienterne brugte gennemsnitligt 7 minutter kortere på at falde i søvn. I en tilsvarende opgørelse fra 2005 (7) var det gennemsnitligt 12,8 minutter længere søvn og 4 minutter kortere indsovning.

I forbindelse med markedsføringsgodkendelsen på EU-niveau valgte man at godkende præparatet, selvom de tilgrundliggende forsøg kun kunne vise en beskedent effekt i en mindre gruppe patienter. Man vurderede, at præparatets fordele kunne opveje dets ret beskedne risici, og at det derfor var et godt alternativ til mere bivirkningstunge sovemidler (8).

Bivirkninger

Ved kortvarig brug er der – selv ved meget høje doser – kun beskrevet få, milde bivirkninger (4) i form af døsighed, hovedpine, svimmelhed, desorientering og kvalme. De øvrige anførte bivirkninger er langt overvejende sjældne og ikke særligt velbeskrevne (4, 9).

Der er endnu ikke tilstrækkelig dokumentation for hverken effekten eller sikkerheden ved mere læn- gerevarende anvendelse. De foreliggende studier har dog ikke vist tegn til en skadelig virkning (10).



Man har kun kunnet påvise en beskedent effekt ved primær søvnløshed hos personer >55 år. Den gunstige bivirkningsprofil gør det dog til et kærkomment alternativ til anden sovemedicin.

Optagelse i kroppen

Melatonin bør indtages sammen med et mindre måltid ca. 3 timer før ønsket effekt. Maden forsinker optaget, så koncentrationen i blodet bliver størst på dette tidspunkt, og der derfor er maksimal virkning. Uden samtidigt fødeindtag sker dette allerede 0,75-2 timer efter indtagelse (4).

Interaktioner

Melatonins sløvende effekt vil forstærke virkningen af andre lægemidler med samme effekt/bivirkning (9). Alkohol nedsætter den søvnregulerende effekt og bør ikke indtages samtidig (9).

Melatonin nedbrydes i leveren via nogle bestemte enzymer. De to vigtigste kaldes CYP1A1 og CYP1A2. Nogle lægemidler kan hæmme eller øge aktiviteten af disse enzymer. Ved samtidig behandling vil det kunne medføre hhv. en højere/lavere melatoninkoncentration i blodet – og dermed en øget/svækket sløvende effekt. Der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig behandling. *Se tabel 2* for eksempler (9).

Stoffet fluvoxamin (antidepressivum) hæmmer CYP1A2 meget kraftigt, og kombination af de to lægemidler bør undgås (4, 9).

Indikationer og off label-brug

I Danmark er melatoninpræparaterne samlet set godkendt til tre indikationer (5):

1. Korttidsbehandling af primær søvnløshed/dårlig søvnkvalitet hos patienter >55 år.
2. Kortvarig behandling af jetlag hos voksne.
3. Søvnløshed hos børn/unge i alderen 2-18 år med autismespektrumforstyrrelse og/eller Smith-Magenis syndrom (hvor almindelige søvnhygiejneforanstaltninger ikke har været tilstrækkelige).

Se tabel 3 for en oversigt over de forskellige præparater og deres godkendte indikation.

Hvis melatonin ordineres til andre aldersgrupper eller søvn-/døgnrytmeforstyrrelser, eller i en anden dosis end den anbefalede, vil der være tale om off label-brug. Dvs. at lægemidlet benyttes til en indikation, som det ikke er godkendt til. Idet der således ikke er dokumentation for effekt, er behandlende læge fuldt ansvarlig for brugen til den pågældende patient (11).

Off label-brug af melatonin er ret udbredt i Danmark på flere punkter. For det første mht. at ordinere de markedsførte præparater ud fra den samlede gruppes godkendte indikationer, selvom de enkelte præparater hver især kun er godkendt til én af indikationerne. For det andet mht. brug uden for de tre godkendte indikationer, fx ved demens, ADHD eller primær søvnløshed hos raske børn og unge (5).

Tabel 2 - Eksempler på lægemidler, som hhv. hæmmer/øger aktiviteten af CYP1A2, og hvor der bør udvises forsigtighed ved samtidig behandling

Gruppe	Eksempler på handelsnavne (generiske navn)	Effekt
Hæmmer CYP1A2-aktiviteten	Dumirox (fluvoxamin)* Østrogenholdige lægemidler (p-piller, hormonbehandling) Avelox® (moxifloxacin)	Melatonin ↑
Øger CYP1A2-aktiviteten	Tegretol®, Trimonil® (carbamazepin) Rimactan® (rifampicin)	Melatonin ↓

* Samtidig behandling med melatonin og fluvoxamin bør undgås

Melatonin markedsføres i to formuleringer: Almindelig tablet og depottablet. De almindelige tabletter fås i hhv. 3 og 5 mg, mens depotformuleringen fås i 1, 2 og 5 mg.

Formuleringer

Indtil for nylig var magistrel fremstilling af melatonin relativt almindelig, fordi det kun blev markedsført i få doseringer. Apoteket fremstillede således præparatet til den enkelte patient ud fra de indholdsstoffer, som den ordinerende læge anførte på recepten (12). Det seneste års tid er der imidlertid blevet registreret flere melatoninpræparater med forskellige doseringer og formuleringer (13). Magistrel fremstilling er jf. apotekerloven ikke tilladt, hvis der findes et markedsført lægemiddel med samme aktive indholdsstoffer og samme terapeutiske virkning (12, 14). Det er derfor ikke længere aktuelt ift. melatonin. Således er der nu kun tale om helt almindelig receptudskrivning.



Alle markedsførte melatoninpræparater i Danmark tilhører udleveringsgruppe "A". Lægemidlerne i denne gruppe må ikke genudleveres.

Melatonin markedsføres i to formuleringer: Almindelig tablet og depottablet. De almindelige tabletter fås i hhv. 3 og 5 mg, mens depotformuleringen fås i 1, 2 og 5 mg (13).

Forskellen mellem formuleringerne er tiden til, at virkningen indtræffer, samt hvor hurtigt stoffet udskilles fra kroppen igen (4). For de almindelige tabletter indtræder effekten efter ca. 50 minutter (15), mens det for depottabletterne er 0,75-2 timer (uden føde) (4).

Receptudstedelse

Alle markedsførte melatoninpræparater i Danmark tilhører udleveringsgruppe "A". Lægemid-

lerne i denne gruppe må ikke genudleveres. Dvs. at lægemidlet kun må udleveres én gang efter samme recept, medmindre udleveringen sker i flere mindre portioner ad gangen (16). Ordinerende læge skal altså hver gang lave en ny recept. Lægemidlet er desuden påført en rød advarselstrekant, og der bør derfor også tages stilling til kørsel.

Receptens påførte indikation skal være overensstemmende med den indikation, som lægemidlet er godkendt til. Fx vil den mere overordnede indikation "Søvnløshed" være dækkende for alle de tre godkendte indikationer, uanset handelsnavn. Hvis man derimod fx påfører indikationen "Søvnløshed hos børn/unge i alderen 2-18 år med autismspektrumforstyrrelse og/eller Smith-Magenis syndrom" på en recept med et af de øvrige melatoninpræparater (fx Melatal®), vil indikationen ikke stemme overens med præparatets godkendelse, hvorfor der i stedet bør udleveres Slenyto®.

Ligeledes må der udvises opmærksomhed over for, at de forskellige præparater kun fås i bestemte doseringer. Det ordinerede antal mg skal derfor modsvare det antal mg, som det påførte handelsnavn indeholder.

Priser

Man bør være opmærksom på, at der på nuværende tidspunkt ikke er automatisk substitution til det billigste præparat inden for melatoningruppen. Idet der er stor prisforskel, vil dette være af væsentlig betydning for patienten.

Resumé

Melatonin er et naturligt forekommende hormon, som regulerer menneskets døgn-/søvnrytme. Det aldersbetingede fald kan i teorien afhjælpes ved tilførsel af eksogent melatonin.



Tabel 3 – Melatoninpræparaterne og deres godkendte indikation

Handelsnavn	Formulering	Tilgængelig dosis	Indikation	Anbefalet dosis
Circadin®	Depottablet	2 mg	>55 år	2 mg
Mecastrin	Depottablet	2 mg	>55 år	2 mg
Melatal®	Almindelig tablet	3 mg 5 mg	Jetlag	3-6 mg
Melatonin "Orifarm"	Almindelig tablet	3 mg	Jetlag	3-6 mg
Slenyto®	Depottablet	1 mg 5 mg	B&U	2-10 mg

>55 år = Korttidsbehandling af primær søvnløshed/dårlig søvnkvalitet hos patienter >55 år

Jetlag = Kortvarig behandling af jetlag hos voksne

B&U = Søvnløshed hos børn/unge i alderen 2-18 år med autismespektrumforstyrrelse og/eller Smith-Magenis syndrom (hvor almindelige søvnhygiejneforanstaltninger ikke har været tilstrækkelige)

Man har kun kunnet påvise en beskeden effekt ved primær søvnløshed hos personer >55 år. Den gunstige bivirkningsprofil gør det dog til et særkomment alternativ til anden sovemedicin.

Samtidig behandling med fluvoxamin bør undgås, og bl.a. østrogenholdige præparater kan øge den sløvende effekt.

Melatoninpræparaterne er samlet set godkendt til tre indikationer. Hvert enkelt præparat har dog kun én godkendt indikation. Der vil således være tale om off label-brug, hvis et præparat fx benyttes i en anden aldersgruppe eller til en af de øvrige indikationer.

Melatoninpræparaterne markedsføres i en almindelig og en depotformulering, samt i flere forskellige doser. Magistrel fremstilling er derfor ikke længere aktuelt.

Ved receptudstedelse skal den påførte indikation være dækkende for præparatets godkendte indikation. Der er ikke automatisk substitution til det billigste præparat.

Litteratur:

1. Brøsen K, Simonsen U, Dalhoff K (eds). Basal og klinisk farmakologi 6. udg. FADL's Forlag; 2019: Kapitel 45
4. Circadin. pro.medicin.dk (Cited 2020-08-25). <http://www.pro.medicin.dk/>
5. Melatonin (lægemiddelgruppe). pro.medicin.dk (Cited 2020-08-18). <http://www.pro.medicin.dk/>
9. Melatonin Orifarm. Summary of Product Characteristics. Danish Medicines Agency (Cited 2020-08-25). <http://www.produktresume.dk>
12. Bekendtgørelse af lov om apoteksvirksomhed (Apotekerloven). Retsinformation, Sundheds- og ældreministeriet. LBK nr. 801 af 12/06/2018 (Cited 2020-08-25). <https://www.retsinformation.dk/>

Komplet litteraturliste kan ses i den elektroniske udgave.

Redaktionens kommentarer

Oftentimes patients with sleep problems hear about melatonin tablets, and as front-line staff can't always answer questions about them. Without it, it's often the helpdesk staff in general practice, who supply fast medicine, and the article about melatonin tablets is on the list of questions about indication, substitution possibilities and traffic safety. It is important to be aware of, that melatonin, like other sleep medicine, cannot be repeated.