



Einzelfallprüfungen bei Arzneimitteln: Melatonin

In unserer Rubrik „Prüfticker“ informieren wir über aktuelle Einzelfallprüfanträge der Krankenkassen. Wir analysieren einzelne Beanstandungen und geben Ihnen wichtige Hinweise und Hilfestellungen zur Verordnung. Aktuell widmen wir uns den Prüfanträgen zu Melatonin, das in verschreibungspflichtigen Arzneimitteln wie Circadin® oder Slenyto® zur Behandlung der Insomnie enthalten ist. Eine formale Einschränkung der Verordnungsfähigkeit dieser Arzneimittel nach der Arzneimittel-Richtlinie existiert nicht. Es liegen allerdings Einzelfallprüfanträge vor für Verordnungen, in denen diese Arzneimittel außerhalb der zugelassenen Indikation eingesetzt wurden. Der Artikel gibt einen kurzen Überblick über den Einsatz und die Studienlage von Melatonin.

Nichtorganische Schlafstörungen

Zu den nichtorganischen Schlafstörungen zählen insbesondere Insomnie, Hypersomnie, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Schlafwandeln oder auch Alpträume. Die häufigste nichtorganische Schlafstörung bei Erwachsenen ist die Insomnie. Diese zeigt sich durch Ein- und Durchschlafstörungen oder schlechte Schlafqualität.

Akute Insomnien bei Erwachsenen werden durch Stressfaktoren wie arbeitsbezogenem oder interpersonalem Stress ausgelöst. Dies ist ein sehr häufig vorkommendes Phänomen, das sich bei den meisten Menschen nach Wegfall des Stressfaktors wieder zurückbildet. Für die Entwicklung einer chronischen Insomnie kommen weitere Faktoren wie dauerhafte Übererregung auf kognitiver, emotionaler und physiologischer Ebene hinzu.

Die Diagnostik sollte neben einer Abklärung körperlicher und psychischer Erkrankungen eine körperliche Untersuchung sowie den Einsatz von Schlafragebögen und Schlafstagebüchern umfassen. Das Führen von Schlafstagebüchern, in der Regel zwischen 7 und 14 Tagen, wird zur Diagnostik der Insomnie in den Leitlinien dringend empfohlen [1].

Bei Kindern und Jugendlichen treten als nichtorganische Schlafstörungen häufig verhaltens- oder belastungsbedingte Insomnien, die sich als Ein- und Durchschlafstörungen äußern, sowie circadiane Schlafstörungen mit nicht an den

Tag-Nacht-Zyklus angepassten Schlafphasen auf. Nichtorganische Schlafstörungen können auch Symptom anderer psychischer oder körperlicher Erkrankungen sein.

Arzneimittel gegen Schlafstörungen sind bei Kindern und Jugendlichen in der Regel nicht notwendig. Schlafstörungen sollten durch Erlernen einer Schlafhygiene, wenn notwendig zusätzlich mit verhaltenstherapeutischen Maßnahmen, behandelt werden. Es existiert eine gute Evidenz für diese Maßnahmen bei jungen Kindern mit verhaltensbedingten Insomnien, für ältere Kinder und Jugendliche liegen nur wenige kontrollierte Studien vor. Zur Therapie circadianer Schlafstörungen muss der circadiane Rhythmus durch regelmäßige Bettgeh- und Aufstehzeiten wieder synchronisiert werden. Die neu etablierten Schlafzeiten sollten aufgrund hoher Rückfallgefährdung konsequent eingehalten werden.

Eine spezifische Therapie bei Alpträumen ist in der Regel nicht notwendig, im Einzelfall kann bei belastenden Ereignissen eine Psychotherapie sinnvoll sein. Bei Schlafwandeln oder Nachtangst steht therapeutisch die Umsetzung einer entsprechenden Schlafhygiene im Vordergrund [2].

Melatonin

Melatonin ist ein Neurohormon der Epiphyse, das aus Serotonin produziert wird. Es ist assoziiert mit der Regulierung des circadianen Rhythmus. Synthese und Freisetzung des Hormons werden durch Dunkelheit stimuliert und durch Licht gehemmt. Daher wird Melatonin mit einer schlafanstoßenden Wirkung und einer Erhöhung der Schlafneigung in Zusammenhang gebracht. Die Konzentration des Hormons nimmt im Lauf des Lebens ab, niedrige Spiegel gehen allerdings nicht automatisch mit Schlafstörungen einher [3].

Melatonin als Therapeutikum wird aufgrund von geringer Wirksamkeit in der entsprechenden S3-Leitlinie nicht generell zur Behandlung von Insomnien empfohlen, es scheint allerdings bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen unproblematisch zu sein [1, 4].

Die Meta-Analysen zur Wirksamkeit von Melatonin bei Insomnie liefern kein einheitliches Bild. In Studien konnten

zwar positive Effekte auf subjektive und objektive Einschlafzeiten gezeigt werden, jedoch werden diese Effekte im klinischen Sinn als gering eingeschätzt. Auch bei Personen mit systemischem Schlafentzug, wie bei Schichtarbeit oder bei Langstreckenflügen, konnte keine positive Wirkung gezeigt werden. Laut einer Cochrane-Analyse hat Melatonin auch keinen Effekt auf die Insomnie bei Demenz [6].

In letzter Zeit wird Melatonin auch häufig bei Schlafstörungen im Kindesalter eingesetzt. Für Kinder mit irregulärem Schlaf-Wach-Muster aufgrund einer mentalen Retardierung wurde Melatonin schon 2009 in der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin neben einer Therapie mit Licht empfohlen [7]. Es gibt Hinweise auf Wirksamkeit bei neurologischen Störungen wie beispielsweise ADHS, die Evidenzlage ist hier aber noch schwach. Bei kurzfristiger Anwendung zeigte sich in den vorhandenen Studien eine gute Verträglichkeit mit meist milden Nebenwirkungen, wie morgendlicher Müdigkeit, Somnolenz, Alpträumen oder Kopfschmerzen. Die Langzeitsicherheit der Melatonin-Anwendung bei Kindern ist jedoch bisher nicht umfassend untersucht. Eine Verzögerung der Reife der Kinder ist aufgrund der physiologischen Wirkung von Melatonin nicht ausgeschlossen [2].

Melatonin-haltige Fertigarzneimittel

Retardiertes Melatonin ist seit 2008 in dem Fertigarzneimittel Circadin® als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie ab einem Alter von 55 Jahren zugelassen. Obwohl für Circadin® nur eine geringe Wirkung auf eine relativ kleine Patientenzahl nachgewiesen wurde, die Vorteile gegenüber den Risiken aber überwogen, wurde Circadin® in der eingeschränkten Indikation zugelassen.

Circadin® wurde mit einer Dosis von täglich 2 mg in drei Studien mit insgesamt 681 Patient*innen über 55 Jahren, die an primärer Insomnie litten, über einen Zeitraum von drei Wochen mit einem Placebo verglichen. Die Ergebnisse der drei Studien zeigten, dass in 86 von 265 Fällen (32 %), verglichen mit 51 von 272 Placebofällen (19 %), unter Circadin eine wesentliche Besserung der Symptome eintrat. Cir-

cadin war über einen Zeitraum von mindestens 13 Wochen wirksamer als Placebo, die Dosierung kann daher laut Fachinformation bis zu 13 Wochen erhalten bleiben.

Nebenwirkungen zeigten sich in den Studien zu Melatonin selten [3, 5]. Laut Fachinformation treten Nebenwirkungen, wie beispielsweise Reizbarkeit, Nervosität und Rastlosigkeit, gelegentlich, das heißt in 1 bis 10 von 1.000 Fällen, auf. Ferner kam es gelegentlich zu Erkrankungen des Nervensystems, wie Migräne und Benommenheit, sowie zu Magen-Darm-Beschwerden, wie Bauchschmerzen und Verstopfung; auch Mundtrockenheit ist möglich [3].

Seit 2019 ist retardiertes Melatonin im Fertigarzneimittel Slenyto® zugelassen zur Behandlung der Insomnie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2–18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren. Es liegen Daten für eine Behandlungsdauer von bis zu zwei Jahren vor [8].

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bescheinigte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Best supportive Care. In der Morbidität zeigten sich anhand des Schlafstagebuchs bei der Gesamtschlafdauer und der Schlaflatenz statistisch signifikante Vorteile. Für weitere bewertungsrelevante Endpunkte, wie emotionale Funktion, Verhaltensfunktion sowie Verhaltensstärken und -auffälligkeiten, ergaben sich allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede. Als Nebenwirkung zeigte sich unter Melatonin vermehrt Somnolenz [9].

Eine medikamentöse Behandlung stellt bis auf die Anwendung von retardiertem Melatonin in den zugelassenen Indikationen einen Off-Label-Use dar.

Daneben ist seit Mai 2021 das Präparat Melatonin Vitalbalans® im Handel. Das verschreibungspflichtige Arzneimittel ist in einer Dosierung von 3 mg und 5 mg zur kurzzeitigen Behandlung des Jetlags bei Erwachsenen zugelassen. Nach Ansicht des G-BA steht die Erhöhung der Lebensqualität bei diesem Arzneimittel im Vordergrund, da sein Einsatz im Wesentlichen durch die private Lebensführung bedingt ist.

Dementsprechend soll Melatonin Vitabalans® der Anlage II der Arzneimittel-Richtlinie, den sogenannten Lifestyle-Arzneimitteln, zugeordnet werden.

Dazu wurde ein neuer Abschnitt „Durch die Lebensführung bedingte, kurzzeitige nichtorganische Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus“ in die Anlage II eingefügt. [10]. Der Beschluss ist bis zur Drucklegung noch nicht in Kraft getreten.

Einzelprüfanträge bei Off-Label-Use

Einzelprüfanträge zum Einsatz von Circadin® bei Erwachsenen unter 55 Jahren mit Diagnosen wie Angst, depressive Störung oder Schlafstörungen bei sekundären Insomnien (z. B. aufgrund komplexer Schmerzsymptomatik) liegen vor und wurden seitens der Gemeinsamen Prüfungsstelle als Off-Label-Use mit Nachforderungen beschieden.

Bei Kindern und Jugendlichen mit der Symptomatik einer hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens oder der Symptomatik einer Schlafstörung wird nach Ausführungen der Gemeinsamen Prüfungsstelle nicht die Schwelle erreicht, welche allgemein für eine grundrechtskonforme erweiterte Auslegung des Leistungsrechts der GKV im Sinne eines Off-Label-Use für die Verordnung von Circadin® oder Slenyto® zu fordern ist. Denn ADHS und Schlafstörungen sind nach Bewertung der Gemeinsamen Prüfungsstelle weder lebensbedrohliche noch die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankungen.

Auch die Diagnose Verhaltensauffälligkeit im Sinne von ausgeprägter Impulsivität, starker Unruhe sowie ausgeprägten Einschlafstörungen bei Jugendlichen ist keine ausreichende Begründung für eine Verordnung Melatonin-haltiger Arzneimittel wie Circadin® oder Slenyto® im Off-Label-Use.

Ebenso wenig werden Diagnosen wie nichtorganische Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, die sich ungünstig auf das Lernverhalten des Kindes sowie dessen Aufmerksamkeit und Konzentration auswirken, anerkannt.

Fazit

- Die Verordnung von retardiertem Melatonin im Arzneimittel Circadin® bei circadianen Störungen des Schlafrhythmus wie bei Jetlag oder Schichtarbeit ist durch die Zulassung nicht gedeckt und stellt einen Off-Label-Use dar. Dieser liegt genauso vor, wenn die Verordnung zwar indikationsgerecht, aber außerhalb der zugelassenen Altersgruppe (also bei Erwachsenen unter 55 Jahren) erfolgt.
- Die Verordnung von retardiertem Melatonin in Arzneimitteln wie Circadin® oder Slenyto® bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung ausgeprägter hyperkinetischer Störungen des Sozialverhaltens, chronischer Schlafstörungen oder anderen nichtorganischen Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus stellt einen Off-Label-Use dar.
- Melatonin im Arzneimittel Melatonin Vitabalans® zur Behandlung des Jetlags ist der Anlage II der Arzneimittel-Richtlinie, den sogenannten Lifestyle-Arzneimitteln, zugeordnet. Der Beschluss ist bis zur Drucklegung noch nicht in Kraft getreten.

Literatur

- [1] S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016, verlängert bis 30.12.2022. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-003l_S3_Insomnie-Erwachsene_2018-02-verlaengert.pdf
- [2] Pitzer M: Nichtorganische Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen, Arzneiverordnung in der Praxis 2021; 48(1-2): 13–20
- [3] Fachinformation Circadin[®], Stand: September 2019. www.fachinfo.de
- [4] Buscami N et al.: Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. BMJ 2006; 332: 385–8 (zitiert in <https://www.aerzteblatt.de/archiv/52865/Melatonin-kein-Effekt-bei-Schlafstoerungen>)
- [5] European Medicines Agency: Circadin[®] – Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit, EMA/273802/2010. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/circadin-epar-summary-public_de.pdf
- [6] Mayer G et al.: Insomnie bei neurologischen Erkrankungen, S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer 030/045), 2020, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-045l_S2k_Insomnie-bei-neurologischen-Erkrankungen_2020-05.pdf
- [7] Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM): S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Somnologie 2009; 13: 4-160. https://www.dgsm.de/fileadmin/dgsm/leitlinien/s3/S3-Leitlinie_Nicht_erholsamer_Schlaf-Schlafstoerungen.pdf
- [8] Fachinformation Slenyto[®], Stand: Februar 2021. www.fachinfo.de
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Melatonin (vom 4. Juli 2019). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5853/2019-07-04_AM-RL-XII_Melatonin_D-423_TrG.pdf
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stimmverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage II (Lifestyle-Arzneimittel) – Melatonin (vom 10. August 2021). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7763/2021-08-10_AM-RL-II-SN-V_Melatonin_TrG.pdf