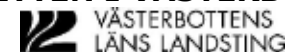


MEDIACIN

Nr 17/17 7 dec

MEDICINSKT MAGASIN UTGIVET AV LÄKEMEDELSKOMMITTÉN I VÄSTERBOTTEN



Utkommer varannan vecka. Sökväg: vll.se och [linda /Vård /Läkemedel/](mailto:linda@vll.se)

REDAKTION: Läkemedelskommitténs kansli
ANSVARIG UTGIVARE: Bo Sundqvist
REDAKTÖR: Magdalena Öhlund 090-785 31 96
Nästa nummer utkommer torsdag 18 januari med
calendarieuppgifter för veckorna 4 och 5 2018

Bidrag ska vara redaktionen tillhanda senast måndag 15 januari kl 12.00 till therese.ahlepil@vll.se
Postadress: Therese Ahlepil, Läkemedelscentrum, NUS, 901 85 Umeå

Melatonin till äldre/äldre med Alzheimer - finns evidens?

Finns det någon evidens för behandling med melatonin till äldre respektive äldre med Alzheimers demens, indikation sömnstörning? Frågan gäller inte Circadin som har fördröjd frisättning utan melatonin med direkt frisättning.

Svar

Melatonin (5-metoxi-N-acetyltryptamin) är ett hormon som produceras i tallkottkörteln från aminosyran tryptofan och utsöndras i blodet och cerebrospinalvätskan i en dygnsbunden rytm, vilket gör att halten av melatonin i kroppen varierar över dygnet. Melatonin koncentrationen i plasma nattetid är minst tiofalt högre än under dagtid (1). Melatonin spelar en stor roll i reglering av sömn och vakenhet. Insomni är vanligt hos äldre individer och kan orsakas av flera olika fysiologiska, psykologiska eller omgivningsmässiga faktorer. En sådan faktor är en minskning av nattlig melatoninutsöndring, vilket med stigande ålder uppkommer hos de flesta individer. En strategi för att behandla åldersrelaterad insomni kan vara att kompensera den minskade melatoninutsöndringen med exogent melatoninintillskott (1,2,3). Melatonin har kort halveringstid (30-50 minuter) och serumkoncentrationen når en topp efter ca 20 min (4).

Melatonin till äldre med Alzheimer's sjukdom

Sömnstörningar är vanligt förekommande hos personer med demens associerat till Alzheimers sjukdom (AD), ca 45 % av dessa patienter har problem med uppvaknanden under natten och "Sundowning" syndrom. Sundowning innebär en ökning av neuropsykiatriska symtom som agitation, konfusion, ångest och aggressivitet under sen eftermiddag, kväll eller på natten. Något som påverkar både patienten, anhöriga och vårdgivare och är en stor riskfaktor för tidigt institutionaliserande (5, 6, 7). Evidens gällande inverkan av tillskott av melatonin på sömnen hos patienter med AD är begränsad (7).

I en retrospektiv studie har man studerat 14 patienter (63-79 år) med Alzheimers sjukdom som fått 9 mg melatonin dagligen i 22-35 månader. Man såg en signifikant förbättring av sömnkvaliteten hos samtliga patienter och hos 12 patienter fanns inte längre några symptom på "sundowning", vilket kliniskt diagnostiserats hos alla patienterna före behandlingsstart. Inga biverkningar av melatonin sågs hos patienterna (8).

I en metaanalys från 2011 gällande melatonins effekt vid tidigt stadium av AD visade 5 randomiserade, placebokontrollerade studier att användning av melatonin varje kväll gav bättre sömnkvalité och bättre kognitiv funktion. Något som kan tyda på att melatonin kan vara aktuellt som tilläggsbehandling i tidigt stadium av AD. Även här såg man stor effekt av melatonin på så kallat sundowning (7).

Dock så är resultaten angående melatonins verkan tvetydiga (7). För det finns även studier som inte visar någon effekt på sömn, beteende eller sjukdomsutveckling vid Alzheimers sjukdom, framförallt när det gäller progredierande AD (9). I en översiktsartikel från 2011 där man tittat på både farmakologisk behandling och icke farmakologisk behandling vid sömnstörning hos patienter med AD visade det sig att det fanns större evidens för effektivt resultat med melatonin om man kombinerar det med daglig ljusterapi jämfört med behandling endast med melatonin (6).

Melatonin till äldre

Det finns flertalet studier gällande melatoninpreparat och påverkan på sömnen hos äldre men de flesta gäller melatonin med fördröjd frisättning (Circadin). Samma gäller de frågor som tidigare inkommit till Relis.no angående melatonin och äldre.

I en studie där försökspersonerna antingen fick 2 mg melatonin med fördröjd frisättning, 2 mg melatonin med direkt frisättning eller placebo 2 timmar före sänggående under 2 månader visade att melatonin med fördröjd frisättning var effektivt för att behålla sömnen under längre tid hos äldre med insomni medan melatonin med direkt frisättning bara hade effekt på insomningen (10,11).

Vi har även hittat en mindre studie av långtidsbehandling av insomni hos äldre med melatonin i annan form än prolonged-release tabletter där de undersökte främst förändringar i serumhalter av prolaktin, FSH, TSH och estradiol vid

CALENDARIUM

MEDICORUM BOTNIAE OCCIDENTALIS

Calendarium tar upp t.ex. föreläsningar, kurser, disputationer och andra evenemang av medicinskt intresse i hela Västerbotten – bidrag mottages tacksamt!

När inte annat anges är platsen NUS

behandling av medelålders och äldre patienter med sömnstörningar. Det var en öppen studie där patienterna (n=22) fick melatonin gelatinkapslar 3 mg med direkt frisättning per dag i 6 månader. Serumkoncentrationerna av prolaktin, FSH, TSH och estradiol mättes vid baseline samt efter 6 månader, och provresultaten visade inga förändringar i hormonnivåer efter 6 månaders melatoninbehandling. Man såg inte heller några förändringar i hematologiska eller biokemiska parametrar i blodet. Effekten av behandlingen undersöktes via sömnloggar och intervjuer. Melatonin förbättrade sömnens kvalitet och varaktighet, minskade sömnlattens och antalet uppvaknanden under natten samt förbättrade patienternas funktion dagtid. Effekten varade under hela perioden, 6 månader (12).

Sammanfattning

De flesta publicerade studier som vi hittat är baserade på melatonin med fördröjd frisättning. De studier som finns för melatoninpreparat med direkt frisättning inkluderar oftast väldigt få försökspersoner, och det gäller även studierna som omfattar patienter som har sömnstörningar vid Alzheimer's sjukdom. Vissa studier har visat fördelaktiga effekter framförallt på sömnförhållande mellan dagtid/natttid och minskning av nattlig aktivitet bland personer med AD, medan andra studier inte alls har kunnat visa någon signifikant effekt. Ljusterapi tillsammans med tillskott av melatonin har visat bättre effekt än behandling med endast melatonin hos patienter med AD som lider av sömnstörning. Hos äldre har kortverkande melatonin visat sig ha effekt vad gäller tid till insomning medan den långverkande varianten även visat resultat vad gäller sömndurationen.

Det långverkande preparat som finns på den svenska marknaden är Circadin depottablett 2 mg. De kortverkande preparat som finns på den svenska marknaden är Melatonin AGB tablett (finns i olika styrkor: 0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 5mg) och Melatonin APL oral lösning 1mg/ml. Båda dessa är Apotekstillverkade läkemedel.

Linda Karlsson
Leg. Receptarie

Ulrika Pettersson
Överläkare, spec klinisk
farmakologi

REFERENSER:

1. Wurtman R, Cooper D S. Physiology and available preparations of melatonin. In: UpToDate. <http://www.uptodate.com/> (Sist oppdatert: 2015-04-15)
2. Bonnet M H, Arand D L. Treatment of insomnia. In: UpToDate. <http://www.uptodate.com/> (Sist oppdatert: 2015-04-17).
3. RELIS database [2015]; spm.nr. [262], RELIS [Behandlingstid melatonin (Circadin) vid primär insomni]. (www.relis.no/database)
4. Produktresumé Melatonin AGB. Hämtad 2017.10.07.
5. Cardinali DP, Brusco LI et al. The use of melatonin in Alzheimer's disease. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002.
6. Oludamilola S. et al. Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011.
7. Laure P, Pierre Y et al. Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Medicines Review* 19. 2015.
8. Brusco LI, Fainstein I, Márquez M, Cardinali DP. Effect of melatonin in selected populations of sleepdisturbed patients. *Biol Signals Recept.* 1999 Jan-Apr;8(1-2):126-31. PubMed PMID: 10085474.
9. RELIS database [2011]; spm.nr. [2707], RELIS [Melatonin ved Alzheimer's sykdom?]. (www.relis.no/database)

10. RELIS database [1998]; spm.nr. [606], RELIS [Melatonin til eldre, demente med sovforstyrrelser]. (www.relis.no/database)

11. Haimov I, Lavie P et al. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep.* 1995.

12. Siegrist C, Benedetti C, Orlando A, Beltrán JM, Tuchscher L, Nosedá CM, Brusco LI, Cardinali DP. Lack of changes in serum prolactin, FSH, TSH, and estradiol after melatonin treatment in doses that improve sleep and reduce benzodiazepine consumption in sleep-disturbed, middle-aged, and elderly patients. *J Pineal Res.* 2001 Jan;30(1):34-42. PubMed PMID: 11168905

De fyra nordliga läkemedelskommittéerna inbjuder till

Norrländska läkemedelsdagarna 2018 6-7 februari 2018 på Umeå Folkets Hus

Program och mer information finns på vll.se

[För vårdgivare>Behandlingsstöd och
vårdriktlinjer>Läkemedel>För
vårdpersonal>Norrländska läkemedelsdagarna](#)

Årets teman:

Diabetes

Överviktig eller underviktig? Jätteviktig

Funktion och inflammation vid digestion

Hjärta-kärl - klok läkemedelbehandling på sikt

Avslutande föreläsning:

Hjärnstark med Anders Hansen

Anmälan görs på lvn.se senast 16 januari 2018
Deltagaravgift 1500 kr