

Application of melatonin for the prevention and treatment of delirium in adult intensive care patients

S. Ziegler · S.G. Sakka

Anwendung von Melatonin zur Delirprävention und Delirbehandlung beim erwachsenen Intensivpatienten

► **Zitierweise:** Ziegler S, Sakka SG: Anwendung von Melatonin zur Delirprävention und Delirbehandlung beim erwachsenen Intensivpatienten. *Anästh Intensivmed* 2022;63:297–306. DOI: 10.19224/ai2022.297

Klinik für Intensivmedizin, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Standorte Kemperhof und Ev. Stift St. Martin, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsmedizin Mainz, Koblenz (Chefarzt: Prof. Dr. med. S.G. Sakka)

Zusammenfassung

Das Delir beim Intensivpatienten ist ein unabhängiger Prädiktor für einen erhöhten Sedativbedarf, eine verlängerte Beatmungs- und Intensivstationsverweildauer und eine erhöhte Letalität. Patienten auf Intensivstationen zeigen häufig Schlafstörungen, welche mit Veränderungen der circadianen Rhythmik und des damit assoziierten Melatoninstoffwechsels einhergehen. Diese Veränderungen können ein Delir bei Intensivpatienten begünstigen.

Die exogene Zufuhr von Melatonin stellt neben weiteren Maßnahmen eine kosteneffektive Möglichkeit zur Wiederherstellung des physiologischen Tag-Nacht-Rhythmus bei einem günstigen Nutzen/Risiko-Profil dar und kann der Entstehung eines Delirs, insbesondere beim älteren Intensivpatienten, entgegenwirken.

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, die aktuelle Evidenz zur Melatoningabe und ihrer Wirkung auf Delirprophylaxe und -behandlung darzustellen, pharmakologische Aspekte zu beleuchten und eine aktualisierte Handlungsempfehlung zum Einsatz von Melatonin beim Intensivpatienten zu geben.

Summary

In critically ill patients, delirium has been found to be an independent predictor for an increased need of analgo-sedation, the duration of mechanical ventilation, the length of stay at the intensive care unit (ICU), and mortality. Patients on

the ICU frequently suffer from sleep disorders, which are associated with a disturbed circadian rhythmicity and have a significant impact on melatonin metabolism. These changes may contribute to the development of a delirium in critically ill patients.

Besides other means, an exogenous administration of melatonin has been described to be a cost-effective treatment option to re-establish the physiological circadian rhythm with a sound cost-benefit ratio and is likely to prevent delirium, especially in older ICU patients.

The aim of this review article is to summarize the currently available evidence on melatonin administration for the prevention and treatment of delirium, present pharmacological aspects, and provide a recommendation for application in critically ill patients.

Grundlagen

Melatonin (N-Acetyl-Methoxytryptamin) ist ein endogenes Hormon, welches der menschliche Körper in der Glandula pinealis herstellt. Es hat eine entscheidende Rolle in der circadianen Schlaf-Wach-Rhythmik sowie bei der Schlafregulation und zeigt zusätzliche Effekte in der Regulation von Immunfunktion und Zellwachstum [1]. Unter Kontrolle des Hypothalamus (Nucleus suprachiasmaticus) wird bei physiologischem Schlaf-Wach-Rhythmus die Induktion des Schlafs durch die Sekretion von Melatonin mit den natürlichen Dunkel-

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Melatonin – Delir – Delirprävention – Tag-Nacht-Rhythmus – Intensivmedizin – Kritisch kranke Patienten

Keywords

Melatonin – Delirium – Delirium Prevention – Circadian Rhythm – Intensive Care Medicine – Critically Ill Patients

phasen synchronisiert. Bei Erreichen eines Spitzenspiegels induziert Melatonin den Schlaf, reduziert die Wachheit und senkt die Körperkerntemperatur [1]. Studien legen nahe, dass im Alter [2] und in verschiedenen Krankheitsentitäten der Melatoninspiegel reduziert und somit der natürliche Schlaf-Wach-Rhythmus gestört ist (z. B. Depression, Schlafstörungen, Alzheimer-Demenz) [2–5].

Patienten auf einer Intensivstation (ICU) zeigen häufiger Schlafstörungen [6,7] im Sinne von Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen (Arousals) und einer Reduktion der Gesamtschlafdauer [8]. Als Risikofaktoren konnten sedierende Medikationen [9,10], künstliche Beatmung, Umgebungslärm, Erwachen durch pflegerische oder diagnostische Maßnahmen sowie Exposition von künstlichem Licht [11] identifiziert werden.

Diese künstlichen Störungen des Schlafs gehen vor allem bei kritisch kranken Patienten mit einer Erniedrigung der endogenen Melatoninspiegel und einer daraus resultierenden Störung des circadianen Rhythmus einher [6,12,13]. Es konnte bei älteren Patienten [4,13] sowie postoperativen und kritisch kranken Patienten [8,10,14,15] ein relevanter Zusammenhang zwischen Schlafentzug und der Entwicklung eines Delirs nachgewiesen werden [1] (Abb. 1).

Das Auftreten eines Delirs ist als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Letalität [15] mit einem erhöhten Bedarf an Sedativa und einer längeren Beatmungs- und Intensivstationsverweildauer assoziiert [16,17]. Die Gabe von Melatonin zeigte sich im Bundle mit nicht-pharmakologischen Maßnahmen (ABCDE-Bundle, vgl. hierzu Morandi

et al. [18]) als vielversprechende pharmakologische Intervention zur Delirprävention und in begrenztem Maße zur Behandlung eines neu aufgetretenen Delirs.

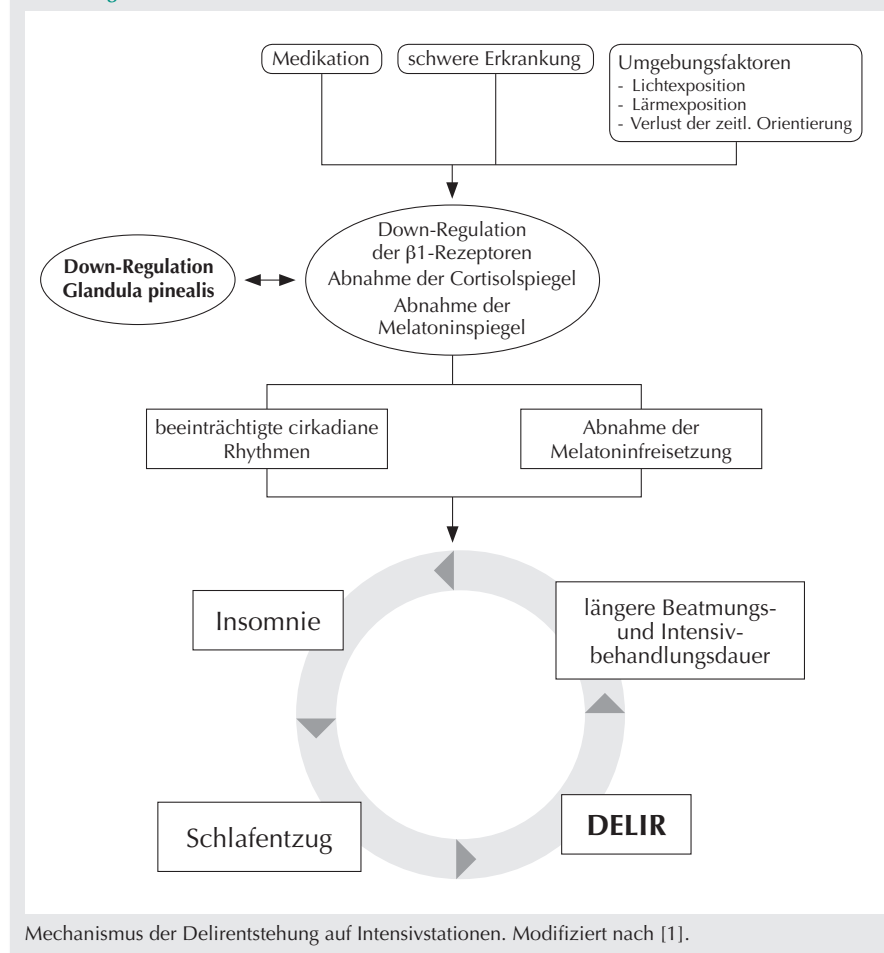
Pharmakologie

Pharmakodynamik

Melatonin koppelt die circadiane Rhythmik außerhalb des ZNS mit einer Genregulation an den Zielorganen. Dies geschieht über orphan-like genomische Rezeptoren der Retinoidsäurefamilie. Weitere intrazelluläre Signalwege werden über G-Protein gebundene Melatoninrezeptoren vermittelt (MT1(Gq), MT2(Gi), MT3) [19,20]. Die Melatonin-ausschüttung geht mit einer Abnahme der Wachheit und der Körperkerntemperatur einher. Ihr Tiefpunkt fällt mit der Spitzenkonzentration des Melatonins im Blut zusammen. Melatonin induziert mit ansteigender Konzentration den Schlaf [1], vermutlich über MT1- und MT2-Rezeptoren [19]. Über MT3-Rezeptoren werden die Zellzykluseffekte des Melatonins vermittelt [19,20].

Melatonin hat antioxidative Eigenschaften, indem es als Radikalfänger bei der Freisetzung von reaktiven Sauerstoffvarianten dient. Dies zeigt vor allem Vorteile bei Prozessen mit hohem Stoffwechselumsatz (z. B. im Gehirn). In experimentellen Studien zeigte sich Melatonin neuroprotektiv, indem es das Gehirn vor Schäden durch freie Radikale schützte und somit das Fortschreiten neurodegenerativer Prozesse einschränkte [21]. Zudem führt Melatonin zu einer Downregulation von NO-Synthetasen (NOS) [21], was mit einer Verminderung der Bildung von freien Radikalen einhergeht. Die antioxidativen Effekte könnten sich neuroprotektiv bei traumatischen Hirnverletzungen sowie im Rahmen von Ischämie-Reperfusion auswirken [22,23]. Melatonin weist antivirale und antimikrobielle Eigenschaften auf [19, 20]. Die klinische Bedeutung dieser Effekte ist bis dato nicht hinreichend geklärt. Die Ergebnisse aktueller Studien bei Patienten mit einer COVID-19-Pneumonie stehen aus [24].

Abbildung 1



Pharmakokinetik

Melatonin kann Patienten parenteral, enteral und per os zugeführt werden. Während Melatonin in den USA als Nahrungsergänzungsmittel frei verkäuflich ist, stellt es in Deutschland ein verschreibungspflichtiges Medikament dar (vgl. Anlage 1 AMVV). Das einzige in Deutschland kommerziell verfügbare Fertigpräparat ist Circadin® 2 mg, eine Retardzubereitung der Fa. Medice. Laut Fachinformation besteht eine Zulassung für die Therapie von Schlafstörungen bei über 55-jährigen Patienten [25].

Da viele intensivmedizinische Patienten nicht in der Lage sind, orale Arzneizubereitungen zu sich zu nehmen, und die Retardzubereitung nicht mörserbar ist [25], bedarf es der Zubereitung einer Melatoninlösung. Diese Lösung (meistens 1 mg/ml) kann zur Verordnung beim kritisch kranken Patienten via enteraler Ernährungs sonden (z. B. gastrale Sonde) nach Bedarf hergestellt werden [26]. Für eine ausreichende rhythmisierende Wirkung auf den Schlaf-Wach-Zyklus scheint die Gabe über mehrere Tage notwendig zu sein – eine Einmalgabe erscheint nicht sinnvoll [16,27,28]. Mistraretti et al. [9] zeigten bei 12 Intensivpatienten, dass diese eine aufgehobene circadiane Rhythmik aufwiesen. Die enterale Applikation von gemörserten Melatonin-tabletten führte schnell zu pharmakologisch wirksamen Plasmaspiegeln (Spitzenspiegel im Mittel nach 15 Minuten), welche für bis zu 10 Stunden bestanden.

Die Metabolisierung von Melatonin findet vorwiegend über die CYP1A-Enzymfamilie in der Leber statt. Hierbei entsteht 6-Hydroxymelatonin, welches in einem zweiten Schritt zu 6-Sulfatoxymelatonin (MT6s) sulfatiert oder zu 6-Hydroxymelatonin-glucuronid umgewandelt wird. Dieser Weg bildet ca. 70 % des Melatoninstoffwechsels ab. Nach Verstoffwechslung in der Leber werden Melatonin und seine Abbauprodukte renal eliminiert. Die Stoffwechselprodukte des Melatonins zeigen keine eigene intrinsische Aktivität, korrelieren allerdings mit den Plasmaspiegeln des

Melatonins. Eine höhergradige Niereninsuffizienz stellt keine Kontraindikation für eine Melatoninapplikation dar.

Bei hochgradiger Leberinsuffizienz (Child C) ist die Melatoningabe hingegen kontraindiziert. Eine Inhibition oder Induktion der Enzymfamilie konnte nicht nachgewiesen werden, jedoch eine Induktion von CYP3A in supratherapeutischen Konzentrationen. Eine gleichzeitige Anwendung mit Fluvoxamin ist kontraindiziert, da es den Abbau von Melatonin durch CYP1A2 und CYP2C19 hemmt (es konnten bis 19-fach erhöhte Spitzenspiegel nachgewiesen werden) [25]. Weitere mit der Metabolisierung von Melatonin relevante Interaktionen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Nebenwirkungen und Sicherheitsprofil

Bisherige Studien zeigen ein günstiges Nebenwirkungsprofil für Melatonin. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Tagesmüdigkeit [29], welche vor allem abhängig von der Dosis nachzuweisen war, sowie nach kurzer Zeit sistierende Kopfschmerzen [30]. Zudem zeigte Melatonin in bisherigen Studien keine sedierende oder die kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigende Wirkung. Allerdings reduzierte die Gabe von Melatonin den Bedarf an sedierender Medikation [29].

Al-Aama et al. (61 Patienten im Behandlungsarm) fanden bei einer niedrigen Dosierung (d. h. 0,5 mg/d) keine Über-

hangsymptome, jedoch berichtete ein Patient über Alpträume [27]. Bei kritisch kranken Patienten (n = 6) konnten keine Nebenwirkungen nach Applikation von 3 mg/d Melatonin nachgewiesen werden [31].

Dieselbe Arbeitsgruppe berichtete über einen Fall mit exzessiver Tagesmüdigkeit nach 12 Tagen Behandlungsdauer mit 6 mg/d. Diese Studie beinhaltete je 41 Patienten im Behandlungs- und Placebo-Arm [29].

Dosisfindung

Bisherige Studien zeigten Unklarheiten bezüglich der optimalen Dosis zur Delirprävention und -therapie auf. Das Review von Farkas beschreibt zwei verschiedene Patientenkollektive mit unterschiedlichen Dosisbedürfnissen – eines mit physiologischem Mangel, welches im Sinne der Delirprävention von der Supplementierung in physiologischen Dosen profitiere, und ein zweites Kollektiv, welches eine ausgeprägte Verschiebung des Tag-Nacht-Rhythmus zeigte, sodass eine supraphysiologische Dosis zum Durchbrechen des Delirs notwendig würde [32].

Für eine Gabe von 10 mg/d wurden supramaximale Plasmaspiegel beschrieben, welche zu einer überschießenden Verschiebung der Tag-Nacht-Rhythmen führten. Daher empfahlen die Autoren für weitere Studien die Gabe von physiologischen Dosen im Bereich von 1 bis 2 mg/d [30].

Tabelle 1

Relevante Interaktionen von Melatonin mit anderen Substanzen.

Medikament/Substanz	Inhibition des Abbaus durch	Induktion des Abbaus durch
	Inhibition von	Induktion von
Fluvoxamin (SSRI/Antidepressivum)	CYP1A2, CYP2C19	
Methoxyypsoralen (PUVA/Dermatologie)	CYP1A2	
Cimetidin (Antihistaminikum/H ₂ -Blockade)	CYP2D	
Fluorchinolone (antimikrobielle Therapie)	CYP1A2	
Östrogene	CYP1A1, CYP1A2	
Nikotin (Tabakerzeugnisse)		CYP1A2
Rifampicin (antimikrobielle Therapie)		CYP1A2
Carbamazepin (Antikonvulsivum)		CYP1A2

Al-Aama et al. belegten eine gute Wirksamkeit einer physiologischen Dosis von 0,5 mg/d [27]. Eine Gabe von je 3 mg Melatonin gegen 21 und 24 Uhr [29] war mit einer deutlichen Reduktion des Sedativabedarfs sowie der Weaningdauer verbunden. Es konnte gezeigt werden, dass sich Dosen von 0,5 mg/d und 5 mg/d signifikant besser zur Delirprävention eignen als Dosen von 3 mg/d und 10 mg/d [23].

Stellenwert des Melatonins in der Intensivmedizin

Um den aktuellen Stand zum Einsatz von Melatonin in der Intensivmedizin systematisch zu erfassen, führten wir (Stand 25.10.2021) eine Suche im PubMed-System (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) zu Volltext-Veröffentlichungen („full text“) im Zeitraum 2000–2022 mit folgenden Schlagwörtern durch: „melatonin“ und „treatment“ und „prophylaxis“ und „delirium“ und „intensive care“ (n = 34) bzw. „critically ill“ (n = 13). Redundante Ergebnisse wurden nur einmal verwendet. Drei Studien [33–35] wurden, da aus dem Bereich der Pädiatrie kommend, nicht berücksichtigt. In den Artikeln [36–38] wurden in Planung befindliche klinische Studien und Studienprotokolle beschrieben, eine Studie ganz aktuell auch publiziert (s. unten). In einer Vielzahl liegen Übersichtsarbeiten zur Thematik vor [39–41], auf die an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden soll.

Im Folgenden werden klinische Einzelstudien, Meta-Analysen und Leitlinienempfehlungen vorgestellt und bewertet:

Einzelstudien

Es liegen eine Reihe klinischer Studien zum Einsatz melatonener Substanzen bei Intensivpatienten vor. Da die Studien von Jaiswal et al. [42], Oh et al. [43], Guo et al. [44] und Sultan et al. [45] zwar in der Suche identifiziert, aber bei Nicht-Intensivpatienten durchgeführt wurden, finden sie an dieser Stelle keine Berücksichtigung.

Erste Daten zur Wirksamkeit von Melatonin zur Delirprävention lieferten

Shilo et al. bei Patienten, welche wegen Exazerbation einer COPD oder Pneumonie auf einer Intensivstation behandelt wurden. Die Effekte des Melatonins (3 mg/d, Verabreichung um 22:00 Uhr) auf die Schlafqualität erwiesen sich in dieser placebokontrollierten Studie allerdings als nicht signifikant [5].

Gandolfi et al. [46] untersuchten bei 203 Intensivpatienten die orale Gabe von Melatonin (10 mg) oder Placebo über einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen. Sie beschrieben für Melatonin eine signifikant bessere Schlafqualität, allerdings waren die Anzahl an analgetikafreien Tagen, die Dauer des nächtlichen Schlafs, das Auftreten von Delir, Schmerz und Angst nicht unterschiedlich. Die Melatonin-Serumspitzenspiegel waren in der Verumgruppe signifikant höher.

Daten von 88 Intensivpatienten (n = 45 erhielten Verum bzw. n = 43 Placebo) zum Einsatz von Ramelteon (8 mg/d um 20:00 Uhr), einem Melatonin-Agonisten, erbrachten einen Trend zu einer kürzeren Intensivverweildauer in der Therapiegruppe (p = 0,082) [47]. Es zeigte sich eine signifikant geringere Delirrate und kürzere Delirdauer (p = 0,048). Die nicht-beatmeten Patienten in der Ramelteon-Gruppe zeigten signifikant weniger nächtliche Aufwachphasen und mehr Nächte ohne Aufwachen.

In einer italienischen Multicenterstudie in 12 Zentren [48] konnte gezeigt werden, dass ein enterales Sedierungsprotokoll (Hydroxyzin, Lorazepam und Melatonin) unter anderem ohne Einfluss auf das klinische Outcome, allerdings mit geringeren Kosten verbunden war. Die Autoren schlussfolgerten, dass dieses Konzept eine Option darstelle, um ein adäquates Sedierungsniveau sicherzustellen.

In einer jüngst publizierten doppelblinden, randomisierten monozentrischen Studie aus dem Iran bei 60 Patienten mit einem elektiven Koronareingriff unter Einsatz der Herz-Lungenmaschine (n = 30, 3 mg/d Melatonin vs. n = 30, Placebo) zeigte sich eine an den ersten beiden postoperativen Tagen signifikant geringere Delirinzidenz und geringere Ausprägung des Delirs [49].

In einer multizentrischen, verblindeten, randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie auf Intensiv- und Normalstationen mit insgesamt 67 Patienten (Alter 65–89 Jahre) erhielten 33 Patienten Ramelteon, einen Melatoninagonisten [50]. Es zeigte sich ein signifikant geringeres Risiko, ein Delir zu erleiden (3 % vs. 32 %; p = 0,003; relatives Risiko 0,09 (95 % Konfidenzintervall (KI) 0,01–0,69)). Daraus wurde abgeleitet, dass geriatrische Patienten Melatonin(agonisten) zur Delirprävention erhalten sollten.

Robinson et al. [51] lieferten indirekt Daten zur Thematik. In ihrer Studie zur Gabe von L-Tryptophan, das in vorherigen Studien mit einer Zunahme der Melatoninspiegel in Verbindung gebracht werden konnte, war bei Patienten mit einem Alter >60 Jahren und einem elektiven größeren operativen Eingriff die Gabe ohne Vorteil im Hinblick auf die Inzidenz und Dauer eines postoperativen Delirs: interessanterweise bestand kein Unterschied zwischen den Melatoninspiegeln beider Gruppen.

Mistraletti et al. zeigten 2015 [29] in einer Studie bei 82 kritisch kranken Patienten, denen zweizeitig ab dem dritten Tag des Intensivstationsaufenthalts je 3 mg Melatonin über eine enterale Sonde verabreicht wurde, einen signifikant geringeren Sedativbedarf unter mechanischer Ventilation (Odds ratio (OR) 0,02; 95 % KI 0,01–0,88; p = 0,04). Zudem gestaltete sich das respiratorische Weaning dieser Patienten einfacher im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Hazard Ratio (HR) 2,94; 95 % KI 1,01–4,54; p = 0,05). Dabei wurden die Patienten als erfolgreich gewant eingestuft, welche durchgehend für mindestens 48 h ohne Beatmungsunterstützung blieben.

In einer retrospektiven Kohortenstudie bei insgesamt 232 Intensivpatienten konnten Baumgartner et al. [28] eine signifikant niedrigere Delirinzidenz unter Melatoningabe als in der Kontrollgruppe nachweisen (7,7 % vs. 24,3 %; p = 0,001). Die Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie mindestens 4 Tage Aufenthalt auf der Intensivstation ohne eine antipsychotische Medikation oder

Melatoningabe erreicht hatten. In der Melatonin-Gruppe wurde Melatonin im Mittel für 6 Tage mit einer mittleren Dosis von 3,5 mg/d (1–10 mg) eingesetzt. Eine Übersicht der hier aufgeführten Einzelstudien liefert Tabelle 2.

Eine große, randomisiert-kontrollierte Studie aus Australien mit 841 Patienten wurde nach Drucklegung veröffentlicht [53]. Es konnte für die enterale Gabe von Melatonin innerhalb von 48 h nach Aufnahme auf die Intensivstation kein Vorteil in Hinblick auf delirfreie Tage gezeigt werden. Auch sekundäre Endpunkte (Intensivverweildauer, Krankenhausbehandlungsdauer und 90 d-Sterblichkeit und Schlafqualität bzw. -quantität) waren nicht positiv beeinflusst. Die Sicherheit der Substanz wurde bestätigt.

Meta-Analysen

Es liegen bis dato einige Meta-Analysen vor. Publikationen, die lediglich ein Protokoll zur Auswertung systematischer Reviews und Meta-Analysen melatonener Substanzen beschreiben [54] und Reviews [55–64] lassen keine differenzierte Bewertung zu.

Lewandowska et al. untersuchten 2019 in ihrer Meta-Analyse anhand von 10 Studien (verblindete, placebokontrollierte Studien sowie retrospektive Kohortenstudien) die Effektivität von Melatonin und Melatonin-Agonisten (Ramelteon) zur Delirprävention auf Intensivstationen [16]. Die applizierte Melatonin-Dosis betrug zwischen 3 mg und 30 mg. Melatonin war ohne Vorteil hinsichtlich der Prävention eines Delirs, auch wenn es signifikant die Beatmungsdauer und den Bedarf an psychoaktiver und sedierender Medikation reduzierte. Zudem fanden die Autoren eine Zunahme der Schlafdauer und Verbesserung der Schlafqualität.

Die Netzwerk-Meta-Analyse von Yang et al. 2019 [23] verglich 6 RCT mit insgesamt 913 Patienten aus einem gemischten Krankengut bezüglich der Effektivität von Melatonin(agonisten) unterschiedlicher Dosierungen (Melatonin 0,5 mg, 3 mg, 5 mg; Ramelteon 8 mg) zur Delirprävention. Es erwiesen sich Melatonin 0,5 mg/d (OR 0,16; 95 %

Tabelle 2

Übersicht über die Einzelstudien bei kritisch kranken Patienten zum Einsatz von Melatonin(agonisten).

Erstautor, Jahr	Design	Fallzahl (n=)	Patientengut	Studieninhalt	Ergebnis
Shilo [5], 2000	PRO, R, C	8	Pulmologische ICU: Infektexazerbierte COPD, Pneumonie	Melatonin (3 mg/d) vs. P	kein Unterschied in der Schlafqualität
Gandolfi [46], 2020	PRO, R, C, DB	203	ICU gemischt	Melatonin (10 mg/d) vs. P über 7 Tage	bessere Schlafqualität, kein Unterschied bzgl. Anzahl an analgetikafreien Tagen, Dauer des nächtlichen Schlafes, Auftreten von Delir, Schmerz und Angst
Nishikimi [47], 2018	PRO, C, R, TB, MZ	88	ICU gemischt	Ramelteon (8 mg/d) vs. P bis Ende der ICU-Dauer	Trend zu einer kürzeren ICU-Dauer, signifikant geringere Delirinzidenz und Dauer eines Delirs
Mistraletti [48], 2019	PRO, R, C, SB, MZ	348	ICU	enterale Sedierung (Hydroxyzin, Lorazepam, Melatonin) vs. intravenöse Sedierung	mehr Protokollverletzungen, mehr Selbst-Extubationen, flachere Sedierung, weniger Kosten während masch. Beatmung
Javaherforroosh [49], 2021	PRO, R, C, DB, MZ	60	Koronarchirurgie mit HLM	Melatonin 3 mg/d ab 2 Tage prä-OP und am OP-Morgen	geringere Delirinzidenz und -schwere
Hatta [50], 2014	PRO, R, C, DB, MZ	67 (n = 24 ICU)	ICU- und nicht-ICU Patienten, Alter 65–89 Jahre	Ramelteon 8 mg/d vs. P	geringere Delirinzidenz
Robinson [51], 2014	PRO, R, C, DB, MZ	325	ICU, Alter >60 Jahre	L-Tryptophan 3 x 1 g 3 x tgl. post-OP vs. P	Delirinzidenz und -dauer vergleichbar
Mistraletti [29], 2015	PRO, R, C, DB, MZ	82	ICU-gemischt	ab 3. ICU-Tag: 6 mg/d Melatonin vs. P	weniger neuroaktive Substanzen, respiratorisches Weaning rascher
Baumgartner [28], 2019	RETR, C, MZ	232	konservativ-operativ, kardiologisch	Melatonin (1–10, median 3,5 mg/d) vs. P	geringere Delirinzidenz

PRO: prospektiv; **R:** randomisiert; **C:** kontrolliert; **SB:** einfach-verblindet; **DB:** doppelt-blind; **TB:** tripel-verblindet; **MZ:** monozentrisch; **P:** Placebo; **ICU:** Intensivstation; **HLM:** Herz-Lungen-Maschine; **RETR:** retrospektiv.

KI 0,03–0,75), sowie Melatonin 5 mg/d (OR 0,21; 95 % KI 0,07–0,64) als statistisch signifikant effizient in der Prävention eines Delirs. Mittels aufwendiger statistischer Verfahren konnte für Melatonin in einer Dosis von 0,5 mg/d der beste präventive Effekt nachgewiesen werden.

Für die Gabe von Melatonin wurde von Khaing et al. eine relative Risikoreduktion von 34 % für die Entwicklung eines Delirs beim Intensivpatienten und eine relative Risikoreduktion von 49 % beim postoperativen chirurgischen Patienten aufgezeigt [63]. In diese Analyse wurden insgesamt 14 randomisierte kontrollierte

Studien mit insgesamt 1.712 Patienten (RR 0,61, 95 % KI 0,42–0,89, $p = 0,009$) eingeschlossen. Es zeigte sich ein geringerer Sedativaverbrauch, jedoch keine signifikante Verkürzung der Intensivstationsverweildauer oder Reduktion der Letalität.

Ng et al. untersuchten 2020 insgesamt 16 randomisierte kontrollierte Studien mit $n = 1.643$ Patienten in ihrer Meta-Analyse. Hier zeigte sich keine signifikant reduzierte Inzidenz von Delir unter Melatonintherapie (OR 0,55; 95 % KI 0,24–1,26; $p = 0,16$, Evidenzqualität niedrig), jedoch eine signifikant kürzere Intensivstationsverweildauer (mittlere Differenz -1,84 Tage (95 % KI -2,46 bis -1,21; $p < 0,001$)). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass aufgrund der He-

terogenität der eingeschlossenen Studien weder die Melatoningabe noch das Unterlassen der Gabe zur Delirprävention befürwortet werden kann [64].

Die Meta-Analyse von Zhang et al. umfasste 8 Studien und eine Patientenzahl von $n = 409$ (mittleres Alter 58,8 Jahre) [65]. Diese erhielten Melatonin in einer Dosierung von 1–30 mg per os. Beim primären Endpunkt, der Delirinzidenz, konnte diese Meta-Analyse eine kumulierte absolute Risikoreduktion von 0,49 (95 % KI 0,28–0,88; $p = 0,02$) unter Melatoninmedikation zeigen. Zudem konnte eine kürzere Intensivstationsverweildauer in der Melatonin-Gruppe gezeigt werden (standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) = -0,32; 95 % KI -0,56 bis -0,07; $p = 0,002$). Ein si-

gnifikanter Effekt der Melatoningabe in Bezug auf die Beatmungsdauer konnte nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 3 liefert eine Übersicht über die verfügbaren Meta-Analysen, die allerdings teilweise eine Reihe klinischer Studien außerhalb der Intensivmedizin und u. a. nicht unter Pubmed gelistete bzw. in Abstractform publizierte Arbeiten beinhalten.

Leitlinienempfehlungen

Aktuell liegen sowohl nationale als auch internationale Leitlinien vor. In der aktualisierten S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ wird eine Empfehlung für die Melatoningabe bei älteren Menschen gegeben [84]: „Pharma-

Tabelle 3

Meta-Analysen klinischer Studien zum Einsatz von Melatonin bzw. Melatonin(agonisten) bei kritisch kranken Patienten.

Meta-Analyse	Lewandowska et al. [17]	Yang et al. [24]	Khaing et al. [63]	Ng et al. [64]	Zhang et al. [65]
Anzahl analysierter Studien	10 Studien	6 Studien	14 Studien	16 Studien	8 Studien
Einzelstudien (Erstautor, Jahr der Publikation)	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrahim [66], 2006 • Bourne [30], 2008 • Hatta [50], 2014 • Mistraretti [29], 2015 • Dianatkah [67], 2017 • Daniels [68], 2018 • Nishikimi [47], 2018 • Baumgartner [28], 2019 • Jaiswal [69], 2019 • Thom [70], 2019 	<ul style="list-style-type: none"> • Jaiswal [42], 2018 • Nishikimi [47], 2018 • de Jonghe [71], 2014 • Hatta [50], 2014 • Al-Aama [27], 2011 • Sultan [45], 2010 	<ul style="list-style-type: none"> • Sultan [45], 2010 • Al-Aama [27], 2011 • Nickkholgh [72], 2011 • de Jonghe [71], 2014 • Hatta [50], 2014 • Yamaguchi [73], 2014 • Vijayakumar [74], 2016 • Abbasi [75], 2018 • Jaiswal [42], 2018 • Nishikimi [47], 2018 • Ford [76], 2020 • Gupta [77], 2019 • Jaiswal [69], 2019 • Kasnavieh [78], 2019 	<ul style="list-style-type: none"> • Asayama [79], 2003 • Ibrahim [66], 2006 • Bourne [30], 2008 • Sultan [45], 2010 • Al-Aama [27], 2011 • Nickkholgh [72], 2011 • de Jonghe [71], 2014 • Hatta [50], 2014 • Hansen [80], 2014 • Kirksey [81], 2015 • Mistraretti [29], 2015 • Vijayakumar [74], 2016 • Fan [82], 2017 • Jaiswal [42], 2018 • Abbasi [75], 2018 • Nishikimi [47], 2018 	<ul style="list-style-type: none"> • Nishikimi [47], 2018 • Dianatkah [67], 2017 • Vijayakumar [74], 2016 • Mistraretti [29], 2015 • Huang [83], 2015 • Hatta [50], 2014 • Bourne [30], 2008 • Ibrahim [66], 2006
Patientenzahl, n=	928	913	1.712	1.634	409
Fazit	<ul style="list-style-type: none"> • signifikant geringerer Sedativaverbrauch • signifikant kürzere Beatmungsdauer 	<ul style="list-style-type: none"> • signifikanter präventiver Effekt • bester präventiver Effekt für 0,5 mg/d 	<ul style="list-style-type: none"> • signifikanter Effekt auf die Delirinzidenz bei operativen und ICU-Patienten • kein Effekt bei internistischen Patienten • bessere Schlafqualität • kein Effekt auf Delirdauer, ICU- und KH-Aufenthaltsdauer oder Sterblichkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • kein signifikanter Effekt auf die Delirinzidenz • signifikant kürzere Intensivbehandlungsdauer • kein Effekt auf Fixierungsmaßnahmen und Sedativaverbrauch 	<ul style="list-style-type: none"> • geringere Delirprävalenz • kürzere Intensivverweildauer

kologisch kann bei älteren Patient:innen die nächtliche Gabe von Melatonin präventiv wirken [80] und helfen, den Tag-Nacht-Rhythmus zu erhalten bzw. wiederherzustellen. Zur Behandlung des Delirs sollte Melatonin bzw. deren Analoga zur Nacht erwogen werden, um die Inzidenz und die Dauer des Delirs zu reduzieren.“ Diese Empfehlung fußt auf der Studie von Hatta et al. aus dem Jahr 2014 [50].

Eine Konsensusgruppe der amerikanischen Fachgesellschaft SCCM sprach im Jahr 2018 keine Empfehlung zum Einsatz von Melatonin zur Verbesserung der Schlafqualität bei erwachsenen Intensivpatienten aus [85]. Die Experten bezogen sich auf 3 kleine placebokontrollierte Studien (n = 60) zur abendlichen Gabe von Melatonin [5,30,66]. Es wurde unter anderem explizit auf die Limitationen der verschiedenen Verfahren zur Bewertung der Schlafqualität hingewiesen. Wenngleich Melatonin als relativ nebenwirkungsarm (z. B. milde Sedation, Kopfschmerzen) eingestuft wurde, formulierte das Gremium aufgrund der zu geringen wissenschaftlichen Evidenz keine Empfehlung für einen Einsatz. Als eine weitere Studie wurde die von Ibrahim et al. [66] berücksichtigt. Die Autoren untersuchten den Effekt von Melatonin (3 mg p.o. 20:00 Uhr) bei 32 tracheotomierten Intensivpatienten ohne kontinuierliche Sedativgabe (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert). In dieser Studie ließ sich trotz signifikanter Zunahme des Melatoninspiegels in der Verumgruppe kein Unterschied in der nächtlichen Schlafdauer oder der Häufigkeit des Auftretens einer Agitation zeigen. Auch die Notwendigkeit zur Gabe zusätzlicher Sedativa oder Neuroleptika war in beiden Gruppen gleich.

Handlungsempfehlung

Risiko / Nutzen-Abwägung

Auch wenn die Studien zur Delirprävention mit Melatonin aufgrund der Heterogenität des intensivmedizinischen Patientenguts keine eindeutige Datenglage aufweisen, so liegen Hinweise für einen potenziellen Nutzen in Form einer

besseren Schlafqualität und Verhinderung eines Delirs vor. Von verschiedenen Autoren konnten eine Reduktion von Sedierungsbedarf und Verkürzung von Beatmungsdauer und Weaningphasen [16] sowie eine Reduktion der Intensivstationsverweildauer [65] gezeigt werden. Diese Vorteile können das potenzielle Risiko in Form von Nebenwirkungen wie Tagesmüdigkeit und Kopfschmerzen aufwiegen. Als Ergänzung des Bundles an nichtpharmakologischen Maßnahmen zur Delirprävention (ABCDE-Bundle) [18] kann die Gabe des Pharmakons Melatonin bei angestrebter Wachsedierung invasiv beatmeter Patienten die Folgekosten im Bedarf von sedierender und antipsychotischer Medikation senken [16,29].

Patientenkollektive

Da die vorliegenden Studien die Gabe von Melatonin bei hauptsächlich geriatrischen Patientenkollektiven untersuchten, empfehlen die Autoren die Gabe von Melatonin zulassungsgerecht ab dem 55. Lebensjahr. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils steht jedoch einem individuellen Heilversuch bei jüngeren Patienten kein gewichtiger Grund entgegen.

Die Gabe von Melatonin scheint bei beatmeten Patienten in flacher Sedierung (Richmond Agitation and Sedation Scale 0/-1) den Bedarf sedierender und antipsychotischer Medikation zu verringern [16,29,40] und zu einer kürzeren Beatmungs- und Weaningdauer zu führen.

Mistraletti et al. berichten zudem von einer teilweise signifikanten Abnahme von Angst, Schmerz und Agitation sowie der Reduktion von Fixierungsbedarf [29]. Die Gabe von Melatonin über eine Ernährungssonde ist in passender Zubereitungsform möglich. Daher könnte diese Patientengruppe von der Melatoningabe profitieren.

Einzelne Studien zeigen die Möglichkeit auf, ein manifestes Delir mit aufgehobenem Tag-Nacht-Rhythmus mit Melatonin zu durchbrechen [29,31,64]. Hier könnte die probatorische Gabe in erhöhter Dosis als individueller Heilversuch in Betracht kommen.

Fazit

Bei Intensivpatienten kann die kritische Erkrankung in Kombination mit weiteren Faktoren zu einer Störung des Melatoninstoffwechsels und damit der natürlichen Tag-Nacht-Rhythmen führen. Auch wenn die heterogene Studienlage keine eindeutige Empfehlung zugunsten einer Substitution von Melatonin liefert, liegen Hinweise vor, dass diese das Auftreten von Delir beim älteren Menschen vermindern und ein bestehendes Delir verkürzen kann. Das günstige Nebenwirkungsprofil sowie die hohe Kosteneffektivität im Vergleich zu anderen medikamentösen Maßnahmen führt mit dem potenziellen Nutzen einer effektiven Delirprophylaxe zu einer Empfehlung der Melatoningabe zur Delirprophylaxe beim älteren Intensivpatienten. Die rhythmisierende Wirkung von Melatoningaben auf den Tag-Nacht-Rhythmus beim älteren Intensivpatienten ermöglicht einen gering-invasiven Ansatz zur Therapie eines bestehenden Delirs.

Literatur

1. Bellapart J, Boots R: Potential use of melatonin in sleep and delirium in the critically ill. *Br J Anaesth* 2012;108:572–580
2. Magri F, Sarra S, Cinchetti W, et al: Qualitative and quantitative changes of melatonin levels in physiological and pathological aging and in centenarians. *J Pineal Res* 2004;36:256–261
3. Brzezinski A: Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997;336:186–195
4. Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Halonen P, et al: Delirium in the non-demented oldest old in the general population: risk factors and prognosis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:415–421
5. Shilo L, Dagan Y, Smorjik Y, et al: Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: A pilot study. *Chronobiol Int* 2000;17:71–76
6. Gabor JY, Cooper AB, Hanly PJ: Sleep disruption in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:21–27
7. Cooper AB, Gabor JY, Hanly PJ: Sleep in the critically ill patient. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22:153–164
8. Krachman SL, D'Alonzo GE, Criner GJ: Sleep in the intensive care unit. *Chest* 1995;107:1713–1720

9. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, et al: Delirium in an intensive care unit: A study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001;27:1297–1304
10. Kamdar BB, Needham DM, Collop NA: Sleep deprivation in critical illness: its role in physical and psychological recovery. *J Intensive Care Med* 2012;27:97–111
11. Mundigler G, Delle-Karth G, Koreny M, et al: Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:536–540
12. Ángeles-Castellanos M, Ramírez-Gonzalez F, Ubaldo-Reyes L, et al: Loss of melatonin daily rhythmicity is associated with delirium development in hospitalized older adults. *Sleep Sci Sao Paulo Braz* 2016;9:285–288
13. Elie M, Cole MG, Primeau FJ, et al: Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *J Gen Intern Med* 1998;13:204–212
14. Gehlbach BK, Chapotot F, Leproult R, et al: Temporal disorganization of circadian rhythmicity and sleep-wake regulation in mechanically ventilated patients receiving continuous intravenous sedation. *Sleep* 2012;35:1105–1114
15. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al: Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001;286:2703
16. Lewandowska K, MALKIEWICZ MA, SIEMIŃSKI M, et al: The role of melatonin and melatonin receptor agonist in the prevention of sleep disturbances and delirium in intensive care unit – a clinical review. *Sleep Med* 2020;69:127–134
17. Thomason JWW, Shintani A, Peterson JF, et al: Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: A prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005;9:R375–381
18. Morandi A, Brummel NE, Ely EW: Sedation, delirium and mechanical ventilation: the ‘ABCDE’ approach. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:43–49
19. Chowdhury I, Sengupta A, Maitra SK: Melatonin: fifty years of scientific journey from the discovery in bovine pineal gland to delineation of functions in human. *Indian J Biochem Biophys* 2008;45:289–304
20. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, et al: Melatonin-a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol* 2011;93:350–384
21. Wu Y-H, Swaab DF: The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer’s disease. *J Pineal Res* 2005;38:145–152
22. Bourne RS, Mills GH: Melatonin: possible implications for the postoperative and critically ill patient. *Intensive Care Med* 2006;32:371–379
23. Yang C-P, Tseng P-T, Pei-Chen Chang J, et al: Melatonergic agents in the prevention of delirium: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* 2020;50:101235
24. Rodríguez-Rubio M, Figueira JC, Acuña-Castroviejo D, Borobia AM, Escames G, de la Oliva P: A phase II, single-center, double-blind, randomized placebo-controlled trial to explore the efficacy and safety of intravenous melatonin in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit (MelCOVID study): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020;21:699
25. Medice: Fachinformation Circadin 2mg. 2015. https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/68659.pdf (Zugriffsdatum: 25.10.2021)
26. Apotheke UH: Rezeptur Melatonin Lösung 1mg/ml 50ml. Universität Heidelberg; 2016. https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/apotheke/Rezeptur-Vorschriften/Melatonin-Loesung_1mg_pro_ml_-_ohne_Aqua_cons.pdf (Zugriffsdatum: 25.10.2021)
27. Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, et al: Melatonin decreases delirium in elderly patients: A randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:687–694
28. Baumgartner L, Lam K, Lai J, Barnett M, Thompson A, Gross K, et al: Effectiveness of melatonin for the prevention of intensive care unit delirium. *Pharmacotherapy* 2019;39:280–287
29. Mistraretti G, Umbrello M, Sabbatini G, et al: Melatonin reduces the need for sedation in ICU patients: A randomized controlled trial. *Minerva Anestesiol* 2015;81:1298–1310
30. Bourne RS, Mills GH, Minelli C: Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: Encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit Care* 2008;12:R52
31. Mistraretti G, Sabbatini G, Taverna M, et al: Pharmacokinetics of orally administered melatonin in critically ill patients. *J Pineal Res* 2010;48:142–147
32. Farkas J: PulmCrit- Can we fix a broken circadian clock with melatonin? *PulmCrit EM Crit* 2018. <https://emcrit.org/pulmcrit/melatonin/34>
33. Singla L, Mathew PJ, Jain A, Yaddanapudi S, Peters NJ: Oral melatonin as part of multimodal anxiolysis decreases emergence delirium in children whereas midazolam does not: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2021;38:1130–1137
34. Laudone TW, Beck SD, Lahr HJ: Evaluation of melatonin practices for delirium in pediatric critically ill patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2021;26:361–363
35. Sun Y, Liu J, Yuan X, Li Y: Effects of dexmedetomidine on emergence delirium in pediatric cardiac surgery. *Minerva Pediatr* 2017;69:165–173
36. Wibrow B, Martinez FE, Ford A, Kelty E, Murray K, Ho KM, et al: Statistical analysis plan for the Prophylactic Melatonin for Delirium in Intensive Care (ProMEDIC): A randomised controlled trial. *Trials* 2021;22:7
37. Burry L, Scales D, Williamson D, Foster J, Mehta S, Guenette M, et al: Feasibility of melatonin for prevention of delirium in critically ill patients: A protocol for a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *BMJ Open* 2017;7:e015420
38. Ford AH, Flicker L, Passage J, Wibrow B, Anstey M, Edwards M, et al: The Healthy Heart-Mind trial: melatonin for prevention of delirium following cardiac surgery: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016;17:55
39. Luther R, McLeod A: The effect of chronotherapy on delirium in critical care – a systematic review. *Nurs Crit Care* 2018;23:283–290
40. Adams AD, Pepin MJ, Brown JN: The role of suvorexant in the prevention of delirium during acute hospitalization: A systematic review. *J Crit Care* 2020;59:1–5
41. Mo Y, Scheer CE, Abdallah GT: Emerging role of melatonin and melatonin receptor agonists in sleep and delirium in intensive care unit patients. *J Intensive Care Med* 2016;31:451–455
42. Jaiswal SJ, McCarthy TJ, Wineinger NE, Kang DY, Song J, Garcia S, et al: Melatonin and sleep in preventing hospitalized delirium: A randomized clinical trial. *Am J Med* 2018;131:1110–1117.e4
43. Oh ES, Leoutsakos JM, Rosenberg PB, Pletnikova AM, Khanuja HS, Sterling RS, et al: Effects of Ramelteon on the Prevention of Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Orthopedic

- Surgery: The RECOVER Randomized Controlled Trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2021;29:90–100
44. Guo Y, Sun L, Li L, Jia P, Zhang J, Jiang H, et al: Impact of multicomponent, non-pharmacologic interventions on perioperative cortisol and melatonin levels and postoperative delirium in elderly oral cancer patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;62:112–117
 45. Sultan SS: Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly. *Saudi J Anaesth* 2010;4:169–173
 46. Gandolfi JV, Di Bernardo APA, Chanes DAV, Martin DF, Joles VB, Amendola CP, et al: The effects of melatonin supplementation on sleep quality and assessment of the serum melatonin in ICU patients: A randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2020;48:e1286–e1293
 47. Nishikimi M, Numaguchi A, Takahashi K, Miyagawa Y, Matsui K, Higashi M, et al: Effect of administration of ramelteon, a melatonin receptor agonist, on the duration of stay in the ICU: A single-center randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2018;46:1099–1105
 48. Mistraletti G, Umbrello M, Salini S, Cadringer P, Formenti P, Chiumello D, et al: SedaEN investigators: Enteral versus intravenous approach for the sedation of critically ill patients: A randomized and controlled trial. *Crit Care* 2019;23:3
 49. Javaherforoosh Zadeh F, Janatmakan F, Shafaebejestan E, Jorairahmadi S: Effect of melatonin on delirium after on-pump coronary artery bypass graft surgery: A randomized clinical trial. *Iran J Med Sci* 2021;46:120–127
 50. Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al: Preventive effects of ramelteon on delirium: A randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2014;71:397–403
 51. Robinson TN, Dunn CL, Adams JC, Hawkins CL, Tran ZV, Raeburn CD, et al: Tryptophan supplementation and postoperative delirium- a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1764–1771
 52. Zhu Y, Jiang Z, Huang H, Wang Y, Zhang L, Ren C, et al: Assessment of melatonergics in prevention of delirium in critically ill patients: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e18700
 53. Wibrow B, Martinez FE, Myers E, et al: Prophylactic melatonin for delirium in intensive care (Pro-MEDIC): a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2022;48:414–425
 54. Foster J, Burry LD, Thabane L, Choong K, Menon K, Duffett M, et al: Melatonin and melatonin agonists to prevent and treat delirium in critical illness: A systematic review protocol. *Syst Rev* 2016;5:199
 55. Barbateskovic M, Larsen LK, Oxenbøll-Collet M, Jakobsen JC, Perner A, Wetterslev J: Pharmacological interventions for delirium in intensive care patients: A protocol for an overview of reviews. *Syst Rev* 2016;5:211
 56. Mistraletti G, Carloni E, Cigada M, Zambrelli E, Taverna M, Sabbatini G, et al: Sleep and delirium in the intensive care unit. *Minerva Anestesiol* 2008;74:329–333
 57. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, et al: Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD005563
 58. Woolley B: The COVID-19 conundrum: Where both the virus and treatment contribute to delirium. *Geriatr Nurs* 2021;42:955–958
 59. Cavaliere F, D'Ambrosio F, Volpe C, Masieri S: Postoperative delirium. *Curr Drug Targets* 2005;6:807–814
 60. Ford AH, Almeida OP: Pharmacological interventions for preventing delirium in the elderly. *Maturitas* 2015;81:287–292
 61. Coppola S, Caccioppola A, Chiumello D: Internal clock and the surgical ICU patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 2020;33:177–184
 62. Han Y, Wu J, Qin Z, Fu W, Zhao B, Li X, et al: Melatonin and its analogues for the prevention of postoperative delirium: A systematic review and meta-analysis. *J Pineal Res* 2020;68:e12644
 63. Khaing K, Nair BR: Melatonin for delirium prevention in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2021;133:181–190
 64. Ng KT, Teoh WY, Khor AJ: The effect of melatonin on delirium in hospitalised patients: A systematic review and meta-analyses with trial sequential analysis. *J Clin Anesth* 2020;59:74–81
 65. Zhang Q, Gao F, Zhang S, et al: Prophylactic use of exogenous melatonin and melatonin receptor agonists to improve sleep and delirium in the intensive care units: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath* 2019;23:1059–1070
 66. Ibrahim MG, Bellomo R, Hart GK, et al: A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients. *Crit Care Resusc* 2006;8:187–191
 67. Dianatkah M, Najafi A, Sharifzadeh M, Ahmadi A, Sharifnia H, Mojtahedzadeh M, et al: Melatonin supplementation may improve the outcome of patients with hemorrhagic stroke in the intensive care unit. *J Res Pharm Pract* 2017;6:173–177
 68. Daniels LM, Nelson SB, Frank RD, Park JG: Pharmacologic treatment of intensive care unit delirium and the impact on duration of delirium, length of intensive care unit stay, length of hospitalization, and 28-day mortality. *Mayo Clin Proc* 2018;93:1739–1748
 69. Jaiswal SJ, Vyas AD, Heisel AJ, Ackula H, Aggarwal A, Kim NH, et al: Ramelteon for prevention of postoperative delirium: A randomized controlled trial in patients undergoing elective pulmonary thromboendarterectomy. *Crit Care Med* 2019;47:1751–1758
 70. Thom R, Bui M, Rosner B, Teslyar P, Levy-Carrick N, Wolfe D, Klompas M: Ramelteon is not associated with improved outcomes among critically ill delirious patients: A single-center retrospective cohort study. *Psychosomatics* 2019;60:289–297
 71. de Jonghe A, van Munster BC, Goslings JC, et al: Effect of melatonin on incidence of delirium among patients with hip fracture: A multicentre, double-blind randomized con-trolled trial. *CMAJ* 2014;186:E547–E556
 72. Nickkholgh A, Schneider H, Sobirey M, Venetz WP, Hinz U, Pelzl le H, et al: The use of high-dose melatonin in liver resection is safe: first clinical experience. *J Pineal Res* 2011;50:381–388
 73. Yamaguchi Y, Mihara T, Taguri M, Yamaguchi O, Goto T: Melatonin receptor agonist for the prevention of postoperative delirium in elderly patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2014;40(Suppl.1):S246
 74. Vijayakumar HN, Ramya K, Duggappa DR, Gowda KV, Sudheesh K, Nethra SS, Rao RSR: Effect of melatonin on duration of delirium in organophosphorus compound poisoning patients: A double-blind randomised placebo controlled trial. *Indian J Anaesth* 2016;60:814–820
 75. Abbasi S, Farsaei S, Ghasemi D, Mansourian M: Potential role of exogenous melatonin supplement in delirium prevention in critically ill patients: A double-blind randomized pilot study. *Iran J Pharm Res* 2018;17:1571–1580
 76. Ford AH, Flicker L, Kelly R, Patel H, Passage J, Wibrow B, et al: The Healthy Heart-Mind Trial: Randomized Controlled Trial of Melatonin for Prevention of Delirium. *J Am Geriatr Soc* 2020;68:112–119

77. Gupta PK, et al: The effect of ramelteon on postoperative delirium in elderly patients: A randomised double-blind study. *J Clin Diagn Res* 2019;13:15–19
78. Kasnavieh HF, et al: Effect of melatonin on incidence rate of delirium in elderly patients undergoing open-heart surgery without a pump: A clinical trial. *Elderly Health Journal* 2019;5:32–39
79. Asayama K, Yamadera H, Ito T, Suzuki H, Kudo Y, Endo S: Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alz-heimer type dementia. *J Nippon Med Sch* 2003;70:334–341
80. Hansen MV, Andersen LT, Madsen MT, Hageman I, Rasmussen LS, Bokmand S, et al: Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145:683–695
81. Kirksey MA, Yoo D, Danninger T, Stundner O, Ma Y, Memtsoudis SG: Impact of melatonin on sleep and pain after total knee arthroplasty under regional anesthesia with sedation: A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Arthroplasty* 2015;30:2370–2375
82. Fan Y, Yuan L, Ji M, Yang J, Gao D: The effect of melatonin on early postoperative cognitive decline in elderly patients undergoing hip arthroplasty: A randomized controlled trial. *J Clin Anesth* 2017;39:77–81
83. Huang HW, Zheng BL, Jiang L, Lin ZT, Zhang GB, Shen L, et al: Effect of oral melatonin and wearing earplugs and eye masks on nocturnal sleep in healthy subjects in a simulated intensive care unit environment: which might be a more promising strategy for ICU sleep deprivation? *Crit Care* 2015;19:124
84. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020). AWMF-Registernummer: 001/012. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012I_S3_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2021-08.pdf
85. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al: Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018;46:e825–e873.

Korrespondenz- adresse



**Dr. med.
Steffen Ziegler**

Klinik für Intensivmedizin
Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein
Ev. Stift St. Martin Koblenz
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz
56073 Koblenz, Deutschland
Tel.: 0261 137-7135
Fax: 0261 137-1258
E-Mail: steffen.ziegler@gk.de
ORCID-ID: 0000-0001-8721-1780